Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Бойко О. В., Волкова Ю. В., Баранова Н. В. Сучасні підходи до інтенсивної терапії хворих із торакальною травмою при політравмі	10	***Boyko E. V., Volkova Yu. V., Baranova N. V.*** Modern Approaches to Intensive Therapy of Patients with Thoracic Trauma in Politrauma
Семененко І. В., Барковський Д. Є. Вплив перенесеного пренатального стресу на майбутнє репродуктивного здоров'я жінок	18	***Semenenko I. V., Barkovsky D. Ye.*** Influence of Transferred Prenatal Stress on the Future of Women's Reproductive Health
Експериментальна медицина і морфологія		
Кихтенко О. В., Губіна-Вакулік Г. І., Плітень О. М., Потапов С. М. Електронно-мікроскопічне дослідження компонентів гематоенцефалічного бар'єру новонароджених при перинатальному гіпоксичному ушкодженні	25	***Kihtenko O. V., Hubina-Vakulik H. I., Pliten O. M., Potapov S. M.*** Submicroscopic Investigation of Components of the Hematoencephalic Barrier in Newborns with Perinatal Hypoxic Damage
Носівець Д. С. Дослідження рівня кісткової лужної фосфатази сироватки крові щурів при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу на фоні призначення нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу	32	***Nosivets D. S.*** A Study of Serum Bone Alkaline Phosphatase Levels in Rats with Experimental Equivalents of Hypothyroidism and Osteoarthritis on the Background of NSAIDS and Paracetamol Administration
Оліник Ю. В., Домбровський Д. Б., Давиденко І. С. Морфологічний стан трофічних виразок венозної етіології після трансплантації стовбурових клітин кордової крові	37	***Olinik Y. V., Dombrovskiy D. B., Davydenko I. S.*** Morphological Peculiarities of Trophic Ulcers of Venous Etiology after Cord Blood Stem Cell Transplantation
Тюлєнєва О. А., Давиденко І. С., Гоян А. В., Тюлєнєва В. О. Гістохімічна оцінка процесів окиснювальної модифікації білків в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних	46	***Tiulienieva O. A., Davydenko I. S., Hoian A. V., Tiulienieva V. O.*** Histochemical Evaluation of the Processes of Protein Oxidative Modification in the Extravillous Cytotrophoblast of the Utero-Placental Bed during Iron-Deficiency Anemia in Pregnancy
Филенко Б. М., Винник Н. І., Коптев М. М., Проскурня С. А., Кислий В. Ф. Відтворення експериментальної моделі впливу на печінку гострого стресу шляхом фіксації щурів за шийну складку	52	***Filenko B. M., Vynnyk N. I., Koptev M. M., Proskurnya S. A., Kyslyi V. F.*** The Cervical Fold Suspension Model of Acute Stress in Rats and its Effect on the Liver
Клінічна медицина		
Винницька О. А., Дорош О. І., Дубей Л. Я., Дубей Н. В. Імунофенотиповий профіль бластних клітин як маркер діагностики рецидивів гострої лімфобластної лейкемії у дітей	56	***Vynnytska O. A., Dorosh O. I., Dubey L. Ya., Dubey N. V.*** Immunophenotypic Profile of Blast Cells as a Marker for Diagnosis of Relapsed Children Acute Lymphoblastic Leukemia
Горбач Т. В., Балак О. К., Мартинова С. М., Власенко О. В. Вплив штучно подовженого світлового дня на концентрацію деяких гормонів, показники мінерального обміну та імунітету у студентів	65	***Gorbach T. V., Balak O. K., Martynova S. N., Vlasenko O. V.*** Effects of Prolonged Light Exposure on the Concentration of Some Hormones, Mineral Metabolic Exchange and Immunity Parameters in Students

Єрьоменко Р. Ф., Литвинова О. М., Козар В. В., Литвиненко Г. Л., Карабут Л. В. Лабораторна оцінка рівнів трансформуючого фактору росту-β1 у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з цукровим діабетом 2-го типу	72	***Yeromenko R. F., Litvinova O. N., Kozar V. V., Litvinenko A. L., Karabut L. V.*** Evaluation of Transforming Growth Factor-B1 Levels in Patients with Coronary Heart Disease in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus
Ждан В. М., Іваницький І. В., Катеренчук О. І., Шилкіна Л. М. Оптимізація терапії у пацієнтів з болем в нижній частині спини в залежності від наявності синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів	78	***Zhdan V. M., Ivanitskii I. V., Katerenchuk O. I., Shilkina L. M.*** Optimization of Therapy in Patients with Lower Back Pain Depending on the Presence of Benign Joint Hypermobility Syndrome
Зак М. Ю., Кіро Л. С., Чернишов О. В., Свердлова М. В. Надлишкова вага та ожиріння: чи є взаємозв'язок з харчовою поведінкою?	84	***Zak M. Yu., Kiro L. S., Chernyshov O. V., Sverdlova M. V.*** Overweight and Obesity: Is there a Relationship with Eating Behaviour?
Корж М. О., Куценко В. О., Попов А. І., Перфільєв О. В. Основні типи ушкоджень хребців при пухлинах хребта (ретроспективне дослідження)	91	***Korzh M., Kutsenko V., Popov A., Perfiliev O.*** Main Types of Vertebrates in Spine Tumors (Prospective Study)
Лазарук Т. Ю., Федів О. І. Оцінка кальцій-фосфорного обміну та рівня вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень	96	***Lazaruk T. Yu., Fediv O. I.*** General Assessment of Calcium-Phosphorus Metabolism and Vitamin D Levels in Patients with Chronic Pancreatitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Овсієнко Т. В., Бондар М. В., Лоскутов О. А. Мультимодальна малоопіоїдна анестезія – дієвий спосіб профілактики післяопераційної нудоти та блювання. Патофізіологічні аспекти виникнення цього ускладнення	101	***Ovsiienko T., Bondar M., Loskutov O.*** Multimodal Low-opioid Anesthesia as an Effective Way to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting. Pathophysiological Aspects of this Complication
Пасієшвілі Т. М. Ферментативна та неферментативна складові системи антиоксидантного захисту у пацієнтів молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом	107	***Pasiieshvili T. M.*** Enzymative And Non-Enzymative Components of the Antioxidant Defense System in Young Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Autoimmune Thyroiditis
Петрашенко І. І., Лоскутова Т. О., Завізіон Є. М. Аналіз ефективності відеолапароскопії при гострому апендициті у вагітних	113	***Petrashenko I. I., Loskutova T. O., Zavizion E. M.*** Analysis of the Efficiency of Laparoscopy in Acute Appendicitis in Pregnant Women
Проценко О. С., Ткаченко Н. О., Ремньова Н. О., Омельченко В. Ф. Ретроспективний аналіз летальних випадків від цирозу печінки за 20 річний період	119	***Protsenko E. S., Tkachenko N. O., Remnyova N. O., Omelchenko V. F.*** Retrospective Analysis of Fatal Cases of Liver Cirrhosis over 20-Year Period
Рева Т. В., Рева В. Б., Трефаненко І. В., Шумко Г. І., Шупер В. О. Особливості перебігу патології шлунково-кишкового тракту у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу на тлі гіпотиреозу	125	***Reva T. V., Reva V. B., Trefanenko I. V., Shumko G. I., Shuper V. O.*** Peculiarities of the Pathology of Gastrointestinal Tract in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease on the Background of Hypothyroidism
Сажин С. І. Прогнозування тяжких нападів астми фізичного навантаження у дітей за імунологічними показниками крові	132	***Sazhyn S. I.*** Prediction of Severe Attacks of Exercise-induced Bronchial Asthma in Children using Immunological Blood Parameters

Тимошенко Г. Ю. Динаміка клінічних симптомів й функціонального стану біліарної системи у хворих на хронічний безкам'яний холецистит на тлі цукрового діабету 2 типу під впливом комплексної терапії	138	***Tymoshenko Galyna*** Dynamics of Clinical Symptoms and Functional State of the Biliary System in Patients with Chronic Acalculous Cholecystitis on the background of Type 2 Diabetes Mellitus under the Influence of Complex Therapy
Фельдман Д. А., Риндіна Н. Г., Кравчун П. Г., Крайз І. Г., Забашта В. Ф. Прогностичне значення асиметричного диметиларгініну щодо розвитку ускладнень в госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу	145	***Feldman D. A., Ryndina N. G., Kravchun P. G., Krayz I.G., Zabashta V.F.*** Prognostic Value of Asymmetric Dimethylarginine in the Development of Complications in the Hospital Period of Acute Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus
Фуштей І. М., Сідь Є. В., Іващук В. О. Особливості ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою при розвитку гострого інфаркту міокарда	153	***Fushtey I. M., Sid' E. V., Ivashchuk V. O.*** The Peculiarity of Left Ventricular Remodeling in Patients with Hypertension Developing Acute Myocardial Infarction
Цепколенко В. О., Пшеничний Т. Є., Голюк Є. Л., Тимочук В. В., Деркач Р. В. Використання аутомезоконцентрату тромбоцитів у пацієнтів з патологією опорно-рухового апарату	160	**Tsepkolenko V. O, Pshenychnyi T. Y., Holiuk Ye. L, Tymochuk V. V., Derkach R. V.** The Platelet Automesoconcentrate in Patients with Orthopedical Pathology
Гігієна та екологія		
Соломаха К. В., Гаркавий С. І. Використання гіпохлориту натрію при знезаражуванні води басейну спортивного комплексу національного технічного університету (СК НТУ)	168	***Solomakha K. V., Harkavyi S. I.*** Using Sodium Hypochlorite as the Main Disinfectant in the Swimming Pool of National Technical University Sports Complex
Мікробіологія		
Erfaninejad Maryam, Zarrin Majid Molecular analysis of *afl*R gene in *Aspergillus flavus* isolated from Iran	173	***Ерфанінеджад Мар'ям, Заррін Маджид*** Молекулярний аналіз гена *aflR,* виділений з ізолятів *Aspergillus flavus* в Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
Isaieva H. O., Mishyna M. M., Mozgova Y. A., Gonchar M. O., Logvinova O. L., Basiuk M. A. Ability of Microorganisms, Causing Respiratory Infections in Children, to Form Biofilms *in vitro*	177	***Ісаєва Г. О., Мішина М. М., Мозгова Ю. А., Гончарь М. О., Логвінова О. Л., Басюк М. А.*** Визначення здатності мікроорганізмів, які викликають захворювання органів дихання у дітей, формувати біоплівки у експерименті *in vitro*
Чистякова Г. Г., Скороход Г. А., Походенько-Чудакова И. О. Антибактериальная активность хлоргексидина биглюконата по отношению к биопленочным монокультурам	184	***Chistyakova G. G., Skorokhod G. A., Pohodenko-Chudakova I. O.*** Antibacterial Activity of Chlorhexidine Bigluconate in Relation to Biofilm Monocultures
Моделювання в медицині		
Вівчарук В. П., Кочина М. Л., Фірсов О. Г. Модель прогнозу ефективності лікування гемангіоми у дітей	194	***Vivcharuk V. P., Kochina M. L., Firsov O. G.*** Model of Predicting the Effectiveness of Hemangioma Treatment in Children
Гоман Т. І., Грищенко О. В., Кочина М. Л., Фірсов О. Г. Модель прогнозу перебігу та результату вагітності	203	***Homan T. I., Grishchenko O. V., Kochina M. L., Firsov O. G.*** Prediction Model of the Course and Outcome of Pregnancy
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Алієва Т. Д. К. Медико-соціальне обґрунтування впровадження оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат	213	***Alieva T. D. K.*** Medical and Social Justification of the Implementation of the Optimized Model of Prevention of Genetically Determined Reproductive Losses

Стоматологія		
Дирик В. Т., Шкребнюк Р. В., Виноградова О. М. Порушення місцевого імунітету ротової порожнини у працівників агропромислових виробництв з генералізованим пародонтитом за впливу пестицидів	222	***Dyryk V. T., Shkrebniyuk R. V., Vynogradova O. M.*** Violation of Local Immunity of the Oral Cavity in Agro-Industrial Workers with Generalized Periodontitis under the Influence of Pesticides
Дорошенко С. І., Зражевська А. Ю., Савонік С. М. Порівняльна характеристика використання знімних та незнімних апаратів-протезів для заміщення дефектів зубних рядів у дітей в період змінного прикусу	228	***Doroshenko S. I., Zrazhevska A. Yu., Savonik S. M.*** Comparative Characteristic of Using Removable and Non-Removable Prostheses Appliances for Replacement of Dentition Defects in Children during the Mixed Occlusion Period
Клітинська О. В., Іваськевич В. З., Гасюк Н. В. Комплексний аналіз якості ортодонтичного лікування підлітків Закарпаття	237	***Klitynska O. V., Ivaskevych V. Z., Hasiuk N. V.*** Comprehensive Analysis of the Quality of Orthodontic Treatment of Transcarpathian Teenagers
Пасічник М. А., Фурдичко А. І., Горбань І. І., Федун І. Р., Ільчишин М. П. Стан тканин пародонту у вагітних різних вікових груп	244	***Pasichnyk M. A., Furdychko A. I., Gorban I. I., Fedun I. R., Ilchyshyn M. P.*** Condition of Periodontal Tissues in Pregnant Women of Different Age Groups
Судова медицина		
Бабкіна О. П., Варуха К. В. Діагностика регіонального походження крові при сексуальному насильстві в умовах пандемії COVID-2019	249	***Babkina O. P., Varukha K. V.*** Diagnosis of Regional Blood Origin in Sexual Violence during Pandemic COVID-2019
Фізична терапія та ерготерапія		
Бирчак В. М. Ефективність впливу засобів фізичної терапії на показники неврологічного та функціонального статусу кисті осіб з компресійною нейропатією серединного нерва як постіммобілізаційного ускладнення переломів дистальних відділів кісток передпліччя	255	***Byrchak V. M.*** Effectiveness of the Influence of Physical Therapy on the Indicators of the Neurological and Functional Status of the Hand in People with Compression Neuropathy of the Median Nerve as a Postimmobilization Complication of Fractures of the Distal Forearm Bones
Грицуляк Б. В., Полатайко Ю. О., Герич Р. П., Данильченко С. І. Динаміка функціональної активності осіб похилого віку з хворобою Паркінсона та синдромом старечої астенії з наслідками перелому шийки стегнової кістки під впливом засобів фізичної терапії	263	***Gritsulyak B. V., Polataiko Yu. A., Gerich R. P., Danylchenko S. I.*** Dynamics of Functional Activity of Elderly People with Parkinson's Disease and Frailty with Consequences of Femoral Neck Fracture under the Influence of Physical Therapy
Коваль Н. П. Вплив засобів фізичної терапії на показники діяльності серцево-судинної системи, метаболізму та психоемоційного статусу осіб похилого віку з метаболічним синдромом та старечою астенією	271	***Koval N. P.*** Influence of Physical Therapy Means on Indicators of Cardiovascular System Activity, Metabolism and Psychoemotional Status of Elderly Individuals with Metabolic Syndrome and Frailty
Остап'як З. М., Стародубцев С. Г. Динаміка якості життя осіб похилого віку з старечою астенією та паркінсонізмом під впливом засобів фізичної терапії у постіммобілізаційному періоді після перелому променевої кістки у типовому місці	280	***Ostapyak Z. M., Starodubtsev S. G.*** Dynamics of Quality of Life of Elderly People with Frailty and Parkinsonism under the Influence of Physical Therapy in the Postimmobilization Period after Radial Bone Fracture in a Typical Place

Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Степанчук А. П., Лисаченко О. Д., Єрошенко Г. А. Напрями і стратегічні орієнтири безперервного професійного розвитку науково-педагогічних працівників Української медичної стоматологічної академії	288	***Stepanchuk A. P., Lisachenko O. D., Yeroshenko G. A.*** Directions and Strategic Guidelines for Continuous Professional Development of Scientific and Pedagogical Collaborators of Ukrainian Medical Stomatological Academy
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Войтенко В. Л., Гуніна Л. М. Вплив бурштинової кислоти на зміни мітохондрільного апарату клітин скелетних м'язів при моделюванні фізичних навантажень в експерименті	293	***Voitenko V. L., Gunina L. M.*** The Effect of Succinic Acid on Changes in the Mitochondrial Apparatus of Skeletal Muscle Cells in the Simulation of Physical Loads in the Experiment
Гринцова Н. Б., Романюк А. М. Оригінальний спосіб вилучення та фіксації гіпофіза статевозрілих щурів для приготування якісних постійних гістологічних препаратів	303	***Hryntsova N. B., Romanyuk A. M.*** An Original Method for Removing and Fixing the Pituitary Gland of Sexually Mature Rats for Creating High-Quality Permanent Histological Preparations
Мамотенко А. В. Вплив довготривалої зміни режиму освітлення на рівень статевих гормонів у крові щурів	311	***Mamotenko A. V.*** The Influence of Long-Term Change in the Light Regime on the Level of Sex Hormones in Rats' Blood
Погорєлова А. М., Соколова І. Є., Гаврилюк В. Г., Виноградова К. О., Скляр Т. В. Аналіз посмертних змін мікробіома людини	319	***Pohorielova A. M., Sokolova I. Ye., Gavrilyuk V. G., Vinogradova K. O., Sklyar T. V.*** Analysis of Post-Mortem Changes in Human Microbiome
Popova L. D., Vasylyeva I. M., Nakonechna O. A. Correlation Differences between Sex and Stress Hormones in Men And Women	327	***Попова Л. Д., Васильєва І. М., Наконечна О. А.*** Кореляційні відмінності між статевими гормонами та гормонами стресу у чоловіків та жінок
Рустамова Т. В. Влияние экзаменационного стресса на вегетативные показатели у студентов с преобладанием флегматического типа темперамента	332	***Rustamova T. V.*** Influence of Examınatıon Stress on Vegetatıve Indıcators ff 17-21-Year-Old Students-Phlegmatıcs
Чумаченко О. Ю., Редька О. Г. Ультраструктурні зміни меланотропних клітин проміжної частки аденогіпофіза у віковому аспекті	339	***Chumachenko A. Y., Redka A. G.*** Ultrastructural Changes of Melanotropic Cells of the Intermediate Share of the Adenogophysis in the Age Aspect
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Baraliuc I., Manolachi V., Polevaia-Secareanu A., Cotorcea A. Particularities of Initial Selection of Primary School Age Sambo Wrestlers Based on the Study of Psychomotor Abilities	345	***Баралюк І. М., Манолакі В. В., Польова-Секеряну А. Г., Которча А. В.*** Особливості початкового спортивного відбору борців-самбістів молодшого шкільного віку на основі вивчення психомоторних здібностей
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Attia Ahmed, Nèji Zied, Farhat Néjiba, Khemiri Aymen, Kouki Ahmed, Rejeb Nejib, Khalifa Riadh, Gaied Chortane Sabri Relationships between Horizontal Drop Jump Test and Sprint Performance	352	***Аттія Ахмед, Неджи Зіед, Фархат Неджіб, Хемірі Аймен, Коука Ахмед, Реджеб Неджіб, Халіфа Ріад, Гайед Чортане Сабрі*** Взаємозв'язок між стрибковими тестами та результатами спринта

ЧОРНОМОРСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ИМЕНІ ПЕТРА МОГИЛИ

МЕДИЧНИЙ ІНСТИТУТ

ІНФОРМАЦІЙНИЙ ЛИСТ

Обговорено та затверджено Радою Медичного інституту, протокол № 5, від 25.11.2020

Зак М. Ю., Чернишов О. В., Свердлова М. В., Недєлєв О. І.

СИНДРОМ ШЛУНКОВОЇ ДИСПЕПСІЇ: СУЧАСНІ МОЖЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ

Диспепсія – з грецького порушення травлення. Симптоми шлункової диспенсії об'єднуються у синдром, який включає відчуття болю чи дискомфорту в епігастральній області ближче до серединної лінії та/або відчуття повноти та раннього насичення після прийому звичайного обсягу їжі.

Визначають декілька основних категорії диспепсії.

Органічна диспепсія – виникає у наслідок органічних захворювань органів травлення, а також інших органів та систем; на тлі прийому деяких медикаментів (антибіотики, протизапальні препарати, антидепресанти та інше).

Функціональна диспепсія (ФД). Римські критерії IV визначають ФД, як будь-яку комбінацію 4-х симптомів: постпрандіального переповнення, ранньої ситості, епігастрального болю та епігастральної печії, які є досить сильними, щоб перешкоджати повсякденній діяльності та виникають щонайменше 3 дні на тиждень протягом останніх 3 місяців або тривають упродовж півроку.

Диспепсія, асоційована с *H.pylori*. Зазначена категорія була офіційно признана у Кіотському консенсусі – 2015. Існує група пацієнтів з диспепсією, для яких *H.pylori* є причиною симптомів, а ерадикація бактерії ефективно впливає на контроль над диспепсією, хоча й з деякою затримкою. Якщо через 6-12 місяців після ерадикації симптоми зникають – діагноз диспепсія, асоційована с *H.pylori*, підтверджуєтеся; якщо симптоми продовжуються – діагноз функціональна диспепсія.

Симптоматична (епізодична) диспепсія – епізоди диспепсії (до 3х днів на тиждень), які, як правило, викликані похибками в харчуванні, тривалістю до 3-х місяців та не пов'язані з органічними захворюваннями або з прийомом ліків.

Симптоми тривоги. При обстеженні пацієнтів з диспенсією, по-перше необхідно виключити симптоми тривоги – симптоми «червоних прапорців» (**табл. 1**). Наявність у пацієнта симптомів тривоги свідчать про органічну патологію та є підставою для всебічного лабораторного та інструментального обстеження.

Таблиця 1 – Симптоми «червоних прапорців» («тривожні ознаки»)

1	Ознаки шлунково-кишкової кровотечі (блювання з домішками крові, мелена)
2	Немотивована анемія
3	Немотивована прогресуюча втрата маси тіла
4	Прогресуюча дисфагія
5	Персистуюче блювання
6	Підвищення ШОЕ, лейкоцитоз
7	Надключична лімфаденопатія
8	Симптоми диспепсії, які вперше виникли в віці після 45 років

За наявності у пацієнта з диспепсичним синдромом одного або декількох з наведених вище симптомів, йому обов'язково рекомендується проведення всебічного обстеження, оскільки характер диспепсії свідчить про високу вірогідність органічної патології.

Упродовж тривалого часу у світі домінувала концепція, згідно з якою всім пацієнтам із синдромом диспепсії проводили комплексне обстеження, насамперед езофагогастродуоденоскопію, щоб виключити органічну патологію. Однак останнім часом такий підхід переглядається. Це пов'язано, по-перше, з подоланням «проблеми пептичної виразкової хвороби» в наслідок успішної ерадикаіції інфекції *Helicobacter pylori*, а по-друге, з низкою ефективністю ендоскопічного скринінгу для виявлення онкологічної патології, насамперед раку шлунку. Враховуючи зазначене, в останні роки були розроблені та впроваджені критерії, які визначають доцільність проведення ендоскопічного дослідження, наведено в «Уніфікованому клінічному Протоколі первинної медичної допомоги «Диспепсія» (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Шкала обтяжуючих факторів

Обтяжуючий фактор	Кількість балів
Вік: чоловіки> 35 років, жінки > 45років	2
Чоловіча стать	2
Надлишкова маса тіла (індекс маси тіла > 25)	1
Вживання алкоголю > 30 г./ день	1
Паління >10 сигарет/ день	1
Вживання НПЗЗ та ГК	2
Виразка в анамнезі	2
Рак шлунку/стравоходу у родичів пацієнта	3

Якщо сума балів за шкалою обтяжувальних чинників перевищує 5, то пацієнту з диспепсією рекомендують проведення ендоскопічного обстеження з гастробіопсією та подальшим патогістологічним дослідженням.

Незалежно від категорії диспепсії, клінічно видаляють два основних синдроми:

- Епігастральний больовий синдром – переважає біль в епігастрії. При цьому біль не має постійного характеру, який пов'язаний з прийомом їжі, не локалізується в інших відділах живота, не зменшується після дефекації і не супроводжується ознаками дисфункції жовчного міхура або сфінктера Одді.
- Постпрандіальний дистрес-синдром – відчуття повноти та раннього насичення після прийому звичайного обсягу їжі.
- Або поєднання епігастрального больового та постпрандіального дистрес-синдрому.

АЛГОРИТМ ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ С СИМПТОМАМИ ДИСПЕПСІЇ

Лікування диспепсії здійснюється в залежності від провідного клінічного синдрому/симптому. Якщо домінує епігастральний біль, використовують антациди, альгінати та інгібітори протонної помпи. При симптоматичній диспепсії: похибки в харчуванні, епізоди вживання «важкої їжі» людину найчастіше турбує відчуття дискомфорту, важкості та переповнення у верхній ділянці живота. Нерідко ці симптоми поєднуються с епігастральним болем. Для лікування зазначених розладів в останні роки використовувати ферментні препарати, які володіють гастростимулюючим ефектом – відновлюють шлункову секрецію та покращують гастродуоденальну моторику.

Серед ферментів окрему позицію займає препарат (дієтична добавка) Санзим®, який має оригінальний склад: папаїн, пепсин та фунгальна α-амілаза. Папаїн – фермент з класу каталаз, який схожий за своєю дією на шлунковий сік, виділений у кристалічному виді з соку динного дерева – папайї. Але на відміну від пепсину, папаїн активний не тільки в кислих, але і в нейтральних і лужних середовищах. Зазначений факт дозволяє використовувати папаїн незалежно від стану шлункового кислотоутворення. Папаїн особливо ефективно розщеплює білки м'яса шляхом активізації усіх шлункових протеолітичних ферментів. Санзим (α-амілаза фунгального походження): – мультиензимний комплекс, отриманий в Японії шляхом ферментації гриба *Aspergillus oryzae*, який не має аналогів і складається з різних ферментів. Пепсин каталізує гідроліз білків на амінокислоти.

Санзим® (розробник – компанія Noveco Invest & Trade Corp., США) представлений на ринку у двох формах: Санзим® капсули виробництва Великої Британії та Санзим® порошок для приготування суспензії виробництва Італії

Було проведено спостереження за 20 особами з симптоматичною диспепсією, яка виникла у наслідок харчових порушень та за 18 пацієнтами з функціональною диспепсію, асоційовану с постпрандіальним дистрес-синдромом, яким призначався Санзим®. Препарат (дієтична добавка) призначався по 1 капсулі або по 1-2 мірній ложці порошку тричі на день, під час або одразу після їжі. Для осіб з епізодами диспепсії Санзим використовувався у режимі за потребою, у середньому 3 – 5 днів. У пацієнтів з постпрандіальним дистрес-синдромом тривалість лікування складала від 14 до 28 діб, а у подальшому рекомендувалось використовувати Санзим® за потребою.

Встановлено, що вже на 2-3 день монотерапії Санзимом у 16 (80,0%) осіб з симптоматичною диспепсією відзначалось повне зникнення або значне зменшення розладів травлення.

У всіх пацієнтів з постпрандіальним дистрес-синдромом на 3-4 день лікування відмічались клінічні ознаки покрашення травлення. Через 7-8 діб у 15 (83,3%) осіб зафіксоване відсутність або значне зменшення таких симптомів, як відчуття важкості та швидке насичення. У випадках, коли ефект від монотерапії був не задовільний, додатково призначались прокінетики та консультація психотерапевта.

Таким чином, діагностика синдрому диспепсії здійснюється шляхом визначення «червоних прапорців» та виключення органічної патології. При лікуванні епізодичної диспепсії та постпрандіального дистрес-синдрому у якості препарату вибору можна розглядати «Санзим®» (дієтична добавка у формі порошку або капсул). При епігастрально-больовому варіанті синдрому диспепсії необхідно застосовувати кислотосупресивну терапію.

References

1. Swami OC, Shah NJ. Functional dyspepsia and the role of digestive enzymes supplement in its therapy. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2017 May; 6(5): 1035-1041.
2. Schmulson MJ, Drossman DA. What Is New in Rome IV. *J Neurogastroenterol Motil.* 2017 Apr; 23(2): 151–163.
3. Nakaz MOZ Ukrainy № 600 vid 03.08.2012. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoi dopomohy pry dyspepsiyi [About the statement and introduction of medical and technological documents on standardization of medical care at dyspepsia]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0600282-12#Text [Ukrainian]
4. Zak MYu. Novi pidkhody do klasyfikatsiyi ta optymizatsiya likuvannya syndromu dyspepsiyi [New approaches to the classification and optimization of dyspepsia treatment]. *Suchasna hastroenterolohiya*. 2016; 3(89): 73–80. [Ukrainian]
5. Sugano K, Tack J, Kuipers EJ, Graham DY, El-Omar EM, Miura S, et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*. 2015; 64(9): 1353 – 1367.
6. Shadrin OH, Kovalchuk AA. Optymizatsiya diyetychnoho kharchuvannya pry funktsionalnykh rozladiv travlennya v ditey [Optimization of dietary nutrition in functional digestive disorders in children]. *Zdorov'ya dytyny*. 2020; 6: 112-116. [Ukrainian]

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs06.01.010
УДК 617.542-001-08:616-001-031.14:616-036.882-08
Бойко О. В., Волкова Ю. В., Баранова Н. В.

СУЧАСНІ ПІДХОДИ ДО ІНТЕНСИВНОЇ ТЕРАПІЇ ХВОРИХ ІЗ ТОРАКАЛЬНОЮ ТРАВМОЮ ПРИ ПОЛІТРАВМІ

Харківський національний медичний університет, Україна
ov.boyka@knmu.edu.ua

В оглядовій статті представлено дані про сучасні можливості інтенсивної терапії хворих із торакальною травмою при політравмі.

Слід зазначити, що за останні 5 років число хворих з торакальними ушкодженнями при політравмі, які потребують проведення інтенсивної терапії в умовах відділення реанімації та інтенсивної терапії, зросла в 10 разів. Для їх лікування застосовуються передові методи інтенсивної терапії, але, незважаючи на це, летальність даної категорії хворих залишається однією з найвищих, досягаючи 80%. При цьому саме поєднана торакальна травма відіграє провідну роль в танатогенезі. Вивчення особливостей клінічних проявів торакальної травми при політравмі допоможе поліпшити якість медичної допомоги і результати лікування таких хворих.

Однією з причин високої летальності та інвалідності хворих з торакальною травмою при політравмі є відсутність єдиного комплексного патогенетичного підходу до оцінки тяжкості стану хворих і тактики проведення інтенсивної терапії.

Не до кінця визначено значення безпосереднього пошкодження внутрішніх органів, магістральних судин грудної клітини та середостіння в розвитку ряду грізних ускладнень, а також в яких випадках потрібна підтримка життєво важливих функцій, а в яких – їх заміщення. В практиці проведення ІТ при торакальній травмі на тлі політравми в різних установах часом використовуються протилежні методи і підходи до тактики проведення інтенсивної терапії. Це свідчить про те, що проблема інтенсивної терапії хворих даного контингенту далека від свого вирішення і становить певний науковий і практичний інтерес.

Не вивчено роль первинних і вторинних ушкоджень при поєднаній торакальній травмі, не визначені межі компенсаторних і пристосувальних реакцій. До теперішнього часу немає єдиної концепції інтенсивної терапії у хворих з торакальною травмою при політравмі. Цей вид ушкоджень супроводжується глибокими розладами систем гомеостазу, які визначають тяжкість клінічного перебігу і обумовлюють високий рівень ускладнень та інвалідності.

Незадовільні результати проведення інтенсивної терапії часто пов'язані з недостатніми уявленнями про патогенез раннього посттравматичного періоду у хворих з політравмою, що веде до помилок у визначенні обсягу, термінів, доцільності та послідовності виконання інтенсивної терапії.

Вважаємо, що поліпшення результатів лікування даної категорії хворих може бути досягнуто лише при комплексному, об'єктивно обгрунтованому підході до вибору тактики інтенсивної терапії, орієнтованої на клінічні особливості торакальної травми на тлі політравми.

Ключові слова: торакальна травма, політравма, респіраторна дисфункція, функція зовнішнього дихання, інтенсивна терапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах науково-дослідної роботи (НДР) кафедри медицини невідкладних станів, анестезіології та інтенсивної терапії ХНМУ «Вибір методів знеболення та інтенсивної терапії у пацієнтів з синдромом системної запальної відповіді», № держ. Реєстрації 0116U005232, НДР «Анестезіологічне забезпечення та інтенсивна терапія у пацієнтів з пошкодженням ланок системи транспорту кисню», № держ. реєстрації 0120U102018.

Вступ. Проблема вивчення торакальної травми при ПТ та особливостей проведення ІТ на сучасному етапі розвитку надання екстреної допомоги при пошкодженнях стає предметом зростаючого інтересу вітчизняних і зарубіжних науково-дослідних колективів та набуває міцного статусу актуальної наукової і клінічної проблеми. На цей час є достатня кількість вітчизняних і зарубіжних

досліджень, присвячених різним клінічним аспектам проблеми ІТ у хворих з торакальною травмою при ПТ.

Мета роботи – провести аналіз джерел сучасної літератури вітчизняних і зарубіжних дослідників з питань інтенсивної терапії хворих із торакальною травмою при політравмі.

Обговорення. У багатьох роботах чітко простежуються професійний підхід і тенденції, коли весь діагностичний і лікувальний процес розглядається крізь призму «свого» пошкодження, в той час як ІТ при торакальній травмі при ПТ дається лише статистична оцінка [1].

Особлива увага в клініці приділяється поєднаним ушкодженням грудей, оскільки при цьому безпосередньо страждають такі життєво важливі органи, як серце і легені [2].

У зв'язку з цим в організмі виникають значні порушення метаболізму. Серед чинників порушень метаболізму при торакальній травмі у пацієнтів з ПТ особливо слід виділити патологічні зміни, які відбуваються на рівні клітинних і субклітинних біологічних мембран, внаслідок окислювального стресу, пошкодження яких є одним з патогенетичних ланок багатьох захворювань [3].

Розвиток окислювального стресу обумовлено порушенням збалансованості в системі «прооксиданти – антиоксиданти», в якій найважливішу роль відіграє стан процесів перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) і антиоксидантної системи (АОС). Причиною окислювального стресу є гіперпродукція активних форм кисню, в тому числі, оксиду азоту, а основними патофізіологічними факторами активації процесів ПОЛ в організмі є стрес-реакція, гіпоксичний стан і запальна реакція. У відповідь на торакальну травму у хворих з ПТ виникає виражена стресорна і запальна реакція, відзначаються порушення кровообігу, дихання і метаболізму, що призводять до гіпоксії [4].

Отже, у хворих з торакальною травмою при ПТ, що супроводжуються запаленням, вираженою стресорною реакцією і гіпоксією, процеси ПОЛ, стан АОС будуть істотно порушені [5].

У клінічній практиці стан системи оксиду азоту, процесів перекисного окиснення ліпідів, антиоксидантної системи та динаміка їх показників у хворих з торакальною травмою при ПТ вивчені недостатньо. Отже, дослідження ролі оксиду азоту, перекисного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи в патогенезі торакальної травми при ПТ з метою обґрунтування застосування патогенетичної терапії є досить актуальною проблемою [6].

Слід підкреслити, що отримані дані про порушення процесів перекисного окиснення ліпідів, посилення генерації оксиду азоту і недостатності ендогенної антиоксидантної системи у хворих з торакальною травмою при ПТ є патогенетичним обґрунтуванням для включення в комплексну ІТ антиоксидантних препаратів [7].

Результати досліджень доводять необхідність визначення продуктів перекисного окиснення ліпідів (дієнові кон'югати, малоновий діальдегід), рівня оксиду азоту та компонентів антиоксидантів системи (а-токоферол, церулоплазмін, каталаза, глутатіонпероксидази і СОД) в якості додаткових патогенетичних критеріїв в комплексній оцінці тяжкості стану і прогнозу у хворих з торакальною травмою при ПТ [8].

Основна мета інтенсивної терапії хворих із торакальною травмою при ПТ – уповільнити прогресування патологічних процесів, досягти їх максимальної стабілізації, а далі – регресу клінічної картини. Хворі із торакальною травмою при ПТ мають отримувати комплексну, патогенетично обґрунтовану, диференційовану ІТ з урахуванням клінічної форми отриманих ушкоджень, стадії травматичного й геморагічного шоку, основних клініко-лабораторних показників – маркерів запального процесу, а також індивідуальних особливостей хворого. Існуючі в даний час різні методи ІТ хворих із торакальною травмою при ПТ недостатньо ефективні і часто супроводжуються небажаними побічними явищами [9].

В організаційному аспекті ІТ у хворих з торакальною травмою при ПТ повинна бути ранньою, диференційованою, спадкоємною і комплексною й включати: корекцію гемодинамічних порушень і усунення гіпоперфузії тканин, забезпечення повноцінної вентиляції легень і необхідного серцевого викиду, боротьбу з гіпоксією, ацидозом і початковими проявами печінково-ниркової недостатності [10].

ІТ хворих із торакальною травмою при ПТ при надходженні має полягати в нормалізації об'єму циркулюючої крові (ОЦК), гемодинаміки, показників газообмінної й вентиляційної функції легень, профілактиці та лікуванні гнійно-запальних ускладнень. Невідкладні заходи ІТ при цьому повинні бути спрямовані на усунення порушень кровообігу й дихання, нормалізацію функції центральної нервової системи й відновлення нормального перебігу обмінних процесів. Масивна кровотеча і тривала гіпотензія при указаній травмі в майбутньому є найважливішим пусковим механізмом розвитку респіраторної дисфункції (РД) [11].

У комплексі цих заходів значна роль належить медикаментозній корекції, з підвищенням ефективності якої розширюються можливості попередження ускладнень і тим самим створюються умови для ранньої та активної хірургічної корекції ушкоджень, що в сукупності з ІТ знижує ризик

несприятливих наслідків і ускладнень у хворих з торакальною травмою на тлі ПТ [12].

Сучасним аспектам ІТ у хворих з торакальною травмою при ПТ присвячено значну кількість робіт. Детально розроблені й впроваджені в клініку методи збалансованої епідуральної блокади в комплексному лікуванні, розроблено питання про належний обсяг і темп інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ) в залежності від тяжкості шоку, показників системної гемодинаміки і крововтрати.

A. H. Khosa et al. (2019) розглядають низку клінічних прикладів і вказують, що поповнення ОЦК хворим обох досліджуваних груп здійснювалося, виходячи з фізіологічних потреб – 30,0-50,0 мл/кг (середній обсяг інфузії 35,0±11,0 мл/кг), включаючи інфузію гіперХаес на догоспітальному етапі – 200,0 мл. При цьому, співвідношення колоїдів і кристалоїдів у хворих обох груп було наступним: при I ст. ТШ – 1:1 (без урахування препаратів крові); при II ст. ТШ – 1:1 із трансфузією еритроцитарної маси при зниженні гемоглобіну до 70 г/л і нижче; при III ст. ТШ – 1:1,5, при цьому гемотрансфузія мала тут провідну роль в проведенні ІТТ [13]. За даними H. Zheng et al. (2014) результати ІТ на цьому етапі вважали задовільними при стабілізації гемодинамічних показників без застосування вазопресорів, досягаючи помірної гемодилюції з рівнем гемоглобіну 90-100 г/л і гематокриту в межах 30%, що забезпечувало адекватний транспорт кисню до тканин, а АТсер – більше 70 мм рт. ст., ЦВТ – більше 10 мм рт. ст., темп діурезу – більше 1,0 мл/ кг/год. При розвитку стійкої артеріальної гіпотензії у хворого з III ст. ТШ здійснювали симпатоміметичну підтримку адреналіном в дозі 0,03-0,12 мкг/кг/хв, добутаміном або допаміном – 3-15 мкг/кг/хв [14].

У даний час великий інтерес у дослідників викликають природні метаболіти людини і зокрема церулоплазмін (ЦП) [15].

За минулі роки понад 6000 публікацій були присвячені цьому ферменту. На велику увагу заслуговують властивості ЦП, на підставі яких він був класифікований як білок гострої фази запалення [16].

Встановлено, що рівень ЦП в сироватці крові значно змінюється при різних травмах і захворюваннях; гострих запальних процесах, що супроводжуються деструктивними і некротичними змінами в тканинах. Не виключено, що значне підвищення рівня ЦП в плазмі крові при вагітності може бути одним з пояснень феномена мимовільного зникнення симптомів таких захворювань, як, наприклад, ревматоїдний артрит. Отже, протизапальну дію ЦП в значній мірі обумовлено його антиоксидантною дією [17-19]

Вивчення показників ПОЛ і церулоплазміну було використано для оцінки ефективності оперативного лікування доброякісної гіперплазії передміхурової залози при контрольованому застосуванні препаратів антиоксидантної спрямованості [20].

Результати зіставлення рівня ЦП та інших показників узгоджуються із загальноприйнятими поглядами на роль процесів ПОЛ в патогенезі різноманітних травм і захворювань [21-23].

Незважаючи на те, що ЦП є імуномодулятором, процес його взаємодії з імунною системою носить складний характер. Встановлено, що він впливає на фагоцитарну активність моноцитів, причому модуляція процесу залежить від висоти вихідного рівня та імунологічних параметрів, що визначаються. Вивчення впливу ЦП на мітоген-індуковану проліферацію лімфоцитів і продукцію цитомединів мононуклеарами крові людини in vitro виявили багатоетапність його дії [24].

Є дані про протизапальну дію ЦП в експерименті. Використання високих концентрацій ЦП призводило до зниження рівня ІЛ-1β, TNFα, IFN і ІЛ-8, але не ІЛ-6, який запускає його власний синтез в печінці. Отримані результати дають підставу припускати, що ЦП сприяє формуванню гуморальної імунної відповіді і впливає на реакції запалення в тканинах [25].

Значна частина досліджень стосується лікувального застосування ЦП. З даних численних експериментів і оглядових статей випливає, що функція перенесення міді не єдина і, може бути, не найголовнішою особливістю ЦП. Основним джерелом синтезу ЦП в організмі є печінка. Однак і деякі інші тканини також здатні його виробляти. Виявлено експресію гена ЦП в лімфоцитах, мононуклеарних клітинах селезінки, в тканинах мозку й ендометрія матки, а також в бронхах [26].

Слід підкреслити, що ЦП був виявлений в клітинах легенів на всьому протязі повітроносних шляхів і в альвеолах, причому при запальному процесі його рівень в клітинах бронхіального епітелію, особливо великих бронхів, різко зростав. Основна кількість ЦП міститься в плазмі крові і становить 300-580 мг/л Крім того, ЦП присутній також в синовіальній рідині і м'язових тканинах. Рецептори до ЦП виявлені на купферовських клітинах, фібробластах, астроцитах, еритроцитах, лейкоцитах і моноцитах, а також мембранах клітин аорти й кардіоміоцитів [27.].

Така поширеність рецепторів вказує на важливу роль ЦП в організмі. Процеси, в яких бере участь ЦП, мають як ферментативну, так і неферментативну природу. Серед різноманітних функцій ЦП в даний час можуть бути виділені наступні основні:

1) транспорт і регулювання обороту міді в крові й органах;

2) ферооксидазна дія та імобілізація сироваткового заліза;
3) антиоксидантна дія;
4) участь у гострофазних реакціях процесів запалення, неоангіогенезу;
5) регуляція рівня біогенних амінів в організмі [28].

За наявними експериментальними і клінічними даними, препарати, що володіють антиоксидантним ефектом, в тому числі ЦП, здатні надавати імунопротекторну дію в гострому періоді після різних критичних станів, попереджають порушення функціонального стану мітохондрій і процесів окисного фосфорилювання в тканинах [29].

Слід зазначити, що використання ЦП в низьких дозах (100-200 мг/добу) не вистачило б для зниження ПОЛ плазми й прояви виражених клінічних ефектів [30].

Застосування ЦП у постраждалих з явищами травматичного і геморагічного шоку, в дозі 800-1000 мг на добу призводило до швидкого збільшення активності ЦП плазми з 0,104 ± 0,001 мкмоль / л до 1,32 ± 0,09 мкмоль / л в першу ж добу після початку лікування (при нормі 2,5 мкмоль / л). Зменшувався вміст продукту ПОЛ – малонового діальдегіду – з 4,6 до 1,5 у.о. (При нормі 1,0 у.о.). Серед клінічних ефектів відзначалося зниження частоти легеневих ускладнень (респіраторного дістрес-синдрому, пневмонії, трахеобронхітів) [31].

У роботі Swol J, Brodie D, Napolitano L, Park PK, Thiagarajan R. (2018) представлений процес лікування пацієнтів з травматичним шоком різного ступеня тяжкості, яким у комплексній терапії призначався плаферон ЛБ. Продемонстровано зміну рівня сироваткового ЦП і зроблено висновок про доцільність застосування препарату ЦП при травматичному шоці [32].

Аналіз клінічної практики застосування препарату ставить перед нами важливу проблему. Різні дослідники використовували різні дози церулоплазміну, причому більшість авторів відзначають, що слабовиражений клінічний ефект церулоплазміну пов'язаний із запровадженням занадто обмежених доз, недостатніх для значного поліпшення лабораторних і клінічних показників. Прикладом цього є той факт, що з часу першого терапевтичного застосування ЦП рекомендована доза (15 мг) була збільшена в 10 разів [33].

Перспективними для розширення сфери використання ЦП представляються дослідження стосовно ІТ торакальної травми при ПТ. Новим підходом до усунення гіпоксії у хворих даної категорії є застосування антигіпоксантів, що полегшують реакцію тканин на гіпоксію, а також прискорюють процеси нормалізації функцій в постгіпоксичному періоді і збільшують стійкість тканин до дефіциту кисню. Слід зазначити, що деякі антигіпоксанти одночасно надають і антиоксидантну дію. До таких препаратів відносять вітамін Е (α-токоферол) і тіосульфат натрію. В літературі підкреслюється значення проведення ІТ у вирішенні координаційних завдань при оперативних втручаннях у хворих з торакальною травмою при ПТ. Так, А. Ю. Павленко (2008) дає рекомендації щодо оптимізації респіраторних функцій у хворих із торакальною травмою шляхом використання методу подовженої потенційованої субплевральної блокади [34].

Використання ендотрахеальних трубок з низьким тиском, бактеріальних фільтрів, стерильних «закритих» одноразових систем, небулайзерів, положень на боці й животі, а також раннє відлучення від респіратора дозволяють певною мірою уникнути важких гнійно-септичних ускладнень з боку дихальної системи, а застосування неінвазивної маскової вентиляції легенів на ранніх етапах лікування гострої РД може дозволити уникнути інтубації трахеї та штучної вентіляції легень (ШВЛ) [35]. Показанням для проведення подовженої ШВЛ у хворих з торакальною травмою при ПТ може бути не тільки розвиток респіраторної дисфункції, але і тяжкість шоку (більше 14 балів за шкалою тяжкості шоку). Згідно з цим хворих в більшості випадків слід переводити на ШВЛ превентивно, ще до появи симптомів декомпенсації дихальної дисфункції. Крім цього, показанням для переведення хворого на ШВЛ може служити зниження індексу оксигенації менше 300 при обов'язковій синхронізації з респіратором. За необхідності використовували міорелаксанти (веро-піпекуроній, павулон, тракріум). Хворим з I ст. ТШ в 80% випадків може бути достатньо проведення інсуфляції зволоженого кисню, а в 20% при розвитку МДД і зниженні індексу оксигенації менше 300 – здійснювати перехід на ШВЛ [36]. ШВЛ слід проводити в пресоциклічному режимі (PCV, BIP AP) згідно з концепцією «безпечної ШВЛ»: тиск на вдиху має бути не вище 15-17 см. вод. ст. для створення дихального об'єму 6-7 мл / кг маси тіла, співвідношення вдих-видих 1: 1,2 або 1: 1,7, частота дихання 16-20 за хвилину, фракція кисню у суміші (FiO_2), що вдихувалася, не менше 40%. При зниженні індексу оксигенації менше 250 необхідним є проведення рекруїтменту альвеол. Можливо застосування в рівній мірі як «покрокової» методики, так і одномоментного збільшення PIP до 40-50 см вод. ст. При цьому респіраторна терапія має бути спрямована на досягнення наступних параметрів: $PaCO_2$ = 34-40 мм рт. ст., PaO_2 до 150 мм рт. ст., але не менше 80 мм рт. ст., а сатурація – не менше 95% [37].

Седація пацієнтів з метою синхронізації з апаратом ШВЛ повинна здійснюватися за допомогою інфузії комбінацій бензодіазепінів (седуксен, реланіум, сибазон 0,1-0,5 мг/кг на годину), пропофолу

(діпріван) – 1,5-2 мг/кг або тіопенталу натрію – 1-2 мг/кг на годину. Метою седації є досягнення і підтримання 3 рівня за RASS (Richmond Agitation Sedation Scale). Знеболювання хворих потрібно забезпечувати наркотичними препаратами (промедол 20-60 мг / добу), нестероїдними протизапальними препаратами (кеторолак 90-120 мг / сут, ксефокам 8-16 мг / добу) [38].

Емпіричну антибактеріальну терапію слід проводити антибіотиками широкого спектра дії (цефалоспорини III покоління, фторхінолони, аміноглікозиди II покоління) з подальшою зміною після визначення чутливості мікрофлори до антибіотиків [39].

Одне з основних місць в публікаціях останніх років займає профілактика і лікування ендогенної інтоксикації з використанням методів зв'язування й виведення ендотоксинів. Проведено дослідження й підкреслена особлива роль корекції енергетичних порушень шляхом проведення раннього ентерального та парентерального харчування [40].

Нутритивна підтримка має проводитись в різних варіантах в залежності від виду, обсягу і тяжкості травматичних пошкоджень при ТТГ. Слід дотримуватися принципу раннього початку ентерального харчування з метою профілактики транслокації кишкової флори й розвитку стресових ерозій і виразок [41]

Наведені дані літератури в певній мірі висвітлюють суть проблеми вибору адекватної тактики ІТ. Разом з тим, необхідна подальша розробка, апробація й впровадження в клініку комплексу заходів, що включають способи профілактики й корекції синдрому поліорганної дисфункції у хворих з торакальною травмою при ПТ.

Підводячи підсумки огляду літературних даних, необхідно підкреслити, що узагальнюючих робіт, присвячених тактиці проведення ІТ торакальної травми у хворих з ПТ в доступній літературі недостатньо, а опубліковані в них дані досить суперечливі. Не висвітлені особливості проведення ІТ в залежності від характеру й ступеня тяжкості порушень, а також принципи надання спеціалізованої допомоги у відповідності до сучасного рівня розвитку доктрини анестезіології-реаніматології та ІТ при торакальній травмі на тлі ПТ.

Заключення та перспективи подальших досліджень. На підставі проведеного аналізу літератури встановлено, що до теперішнього часу відсутній найбільш оптимальний алгоритм проведення ІТ хворим з торакальною травмою при ПТ, розробка та подальше впровадження в клініку якого дозволить в найкоротший термін провести вичерпну ІТ всіх наявних торакальних ушкоджень при політравмі з дотриманням сучасних патогенетичних підходів.

Такий комплексний підхід до вирішення даної проблеми вимагає наукового обґрунтування концепції пріоритетних напрямків і застосування сучасних технологій для проведення ІТ у хворих з торакальною травмою при ПТ відповідно до особливостей і патогенетичних закономірностей перебігу ТХ.

References

1. Schulz-Drost S. [Thoracic trauma: Current aspects on interdisciplinary management of thoracic wall and organ injuries]. *Unfallchirurg.* 2018 Aug; 121(8): 594-595. [German]. doi: 10.1007/s00113-018-0531-6
2. Sridhar S, Raptis C, Bhalla S. Imaging of Blunt Thoracic Trauma. *Semin Roentgenol*. 2016 Jul; 51(3):203-14. doi: 10.1053/j.ro.2015.12.002
3. Khatiban M, Shirani F, Oshvandi K, Soltanian AR, Ebrahimian R. Orem's Self-Care Model With Trauma Patients: A Quasi-Experimental Study. *Nurs Sci Q*. 2018 Jul; 31(3):2 72-278. doi: 10.1177/0894318418774876
4. Budassi SA. Chest trauma. *Nurs Clin North Am*. 1978 Sep; 13(3): 533-41.
5. Ozel SK, Ozel HB, Colakoğlu N, Ilhan N, Arslan N, Ozan E. Protective effect of the thoracic cage on parenchyma in response to trauma direction in blunt thoracic trauma: an experimental study. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*. 2010 Jul; 16(4): 287-92.
6. Battle C, Hutchings H, Bouamra O, Evans PA. The effect of pre-injury anti-platelet therapy on the development of complications in isolated blunt chest wall trauma: a retrospective study. *PLoS One*. 2014 Mar 7; 9(3): e91284. doi: 10.1371/journal.pone.0091284
7. Schulz-Drost S, Ekkernkamp A, Stengel D. [Epidemiology, injury entities and treatment practice for chest wall injuries: Current scientific knowledge and treatment recommendations]. *Unfallchirurg*. 2018 Aug; 121(8): 605-614. [German]. doi: 10.1007/s00113-018-0532-5.
8. Esme H, Solak O, Yurumez Y, Yavuz Y, Terzi Y, Sezer M, et al. The prognostic importance of trauma scoring systems for blunt thoracic trauma. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2007 Apr; 55(3): 190-5. doi: 10.1055/s-2006-955883
9. Croce MA, Brasel KJ, Coimbra R, Adams CA Jr, Miller PR, Pasquale MD, et al. National Trauma Institute prospective evaluation of the ventilator bundle in trauma patients: does it really work? *J Trauma Acute Care Surg*. 2013 Feb; 74(2): 354-60; discussion 360-2. doi: 10.1097/TA.0b013e31827a0c65
10. Dolzhenko MO. Osoblivosti bolovogo sindromu pri politravmi u gerontologichnikh khvorikh [Features of a pain syndrome at a polytrauma at gerontological patients]. Abstr. PhDr. (Med.). Kharkiv: KhNMU MOZ Ukraïni; 2018. 19 s. [Ukrainian]

11. Macke C, Sarakintsis M, Winkelmann M, Mommsen P, Omar M, Schröter C, et al. Influence of Entrapment on Prehospital Management and the Hospital Course in Polytrauma Patients: A Retrospective Analysis in Air Rescue. *J Emerg Med*. 2018 Jun; 54(6): 827-34.
12. Biro P, Sermeus L, Jankovic R, Savić N, Onuţu AH, Ionescu D, et al. Basic Features and Clinical Applicability of 'Preliminary Universal Surgical Invasiveness Score' (pUSIS): A Multi-Centre Pilot Study. *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2017 Feb; 45(1): 9-15. doi: 10.5152/TJAR.2017.77785
13. Khosa AH, Durrani HD, Wajid W, Khan M, Hussain MI, Haider I, et al. Choice of Analgesia in Patients with Critical Skeletal Trauma. *Cureus.* 2019 May 17; 11(5): e4694. doi: 10.7759/cureus.4694
14. Raventós A. Preventive strategies in Acute Respiratory Distress Syndrome (EPALI). [Internet] Available from: https://clinicaltrialsgov/ct2/show/NCT02070666?term=epali&rank=1
15. Zheng H, Zhang W, Zhang X, Wu X, Zhan X, Deng J. [Isolation and identification of bacteria with ferro-oxidase activity]. *Wei Sheng Wu Xue Bao*. 2014 Dec 4; 54(12): 1500-6. [Chi]
16. Safavi SM, Ziaei MR. Maracy Association of serum ceruloplasmin level with obesity: some components of metabolic syndrome and highsensitive C-reactive protein in Iran. *J Obes*. 2012; 201: 29-38.
17. Iarets IuI, Novikova IA. [Laboratory prognosis of a risk of rejection of autodermotransplant]. *Vestn Khir Im I I Grek*. 2010; 169(2): 34-8. [Russian]
18. Aguilar Cordero MJ, González Jiménez E, Álvarez Ferré J, Padilla López CA, Rivas García F, Perona JS, et al. [Study of the serum levels of leptin, ceruloplasmin and lipoprotein (a) as indicators of cardiovascular risk in a population of adolescents in Granada]. *Nutr Hosp.* 2011 Sep-Oct; 26(5): 1130-3. [Spain]. doi: 10.1590/S0212-16112011000500032
19. Terekhina NA, Goriacheva OG, Reuk SE, Zubarev MA. [Diagnostic value of the determination of salivary acute-phase proteins in patients with myocardial infarction]. *Klin Lab Diagn*. 2010 Mar; 3: 3-5. [Russian]
20. Ibragimova MI, Chushnikov AI, Moiseev VN, Petukhov VIu, Zheglov EP. The abilities of the electron paramagnetic resonance technique to diagnose urological cancers. *Klin Lab Diagn*. 2011 Mar; 3: 29-33.
21. Kovalenko OM. Metabolic intoxication in thermic trauma. *Klin Khir*. 2015 May; 5: 77-80.
22. Connemann BJ, Schönfeldt-Lecuona C, Maxon HJ, Kratzer W, Kassubek J. [The role of ceruloplasmin in the differential diagnosis of neuropsychiatric disorders]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2010 Oct; 78(10): 582-9. [German]. doi: 10.1055/s-0029-1245540
23. Jóhannesson Þ, Kristinsson J, Þórsdóttir G, Snædal J. Serúlóplasmín og járn. Tengsl við Alzheimersjúkdóm og Parkinsonsjúkdóm. *Laeknabladid.* 2012 Oct; 98(10): 531-7. [Icelandic]. PMID: 23043066. doi: 10.17992/lbl.2012.10.457
24. Artiukhov VG, Basharina OV, Bragin MV, Sukhanov DIu, Vashanov GA. Spectral and functional properties of ceruloplasmin under UV irradiation. *Biofizika*. 2012 May-Jun; 57(3): 410-5.
25. Panchenko LF, Davydov BV, Terebilina NN, Baronets VIu, Zhuravleva AS. Oxidative stress in the of alcoholic liver disease. *Biomed Khim*. 2013 Jul-Aug; 59(4): 452-8. doi: 10.18097/pbmc20135904452
26. Tang WH, Wu Y, Hartiala J, Fan Y, Stewart A.F, Roberts R, et al. Clinical and genetic association of serum ceruloplasmin with cardiovascular risk. Arterioscler. *Thromb Vasc Biol*. 2012; 32: 516-22.
27. Liener UC, Sauerland S, Knöferl MW, Bartl C, Riepl C, Kinzl L, et al. [Emergency surgery for chest injuries in the multiply injured: a systematic review]. *Unfallchirurg.* 2006 Jun; 109(6): 447-52. [German]. doi: 10.1007/s00113-005-1048-3
28. Puchkova LV. The nutrition role of milk ceruloplasmin. *Vopr Pitan*. 2015; 84(4): 4-17.
29. Chapman ALP, Mocatta TJ, Shiva S, Seidel A, Chen B, Khalilova I, et al. Ceruloplasmin Is an Endogenous Inhibitor of Myeloperoxidase. *J Biol Chem*. 2013; 288: 6465-77.
30. Bateman RM, Sharpe MD, Jagger JE, Ellis CG, Solé-Violán J. 36th International Symposium on Intensive Care and Emergency Medicine: Brussels, Belgium. 15-18 March 2016. *Crit Care*. 2016 Apr 20; 20(Suppl 2): 94. doi: 10.1186/s13054-016-1208-6
31. Kourouche S, Buckley T, Munroe B, Curtis K. Development of a blunt chest injury care bundle: An integrative review. *Injury.* 2018 Jun; 49(6): 1008-1023. doi: 10.1016/j.injury.2018.03.037
32. Swol J, Brodie D, Napolitano L, Park PK, Thiagarajan R. Extracorporeal Life Support Organization (ELSO). Indications and outcomes of extracorporeal life support in trauma patients*. J Trauma Acute Care Surg*. 2018 Jun; 84(6): 831-837. doi: 10.1097/TA.0000000000001895
33. Safari S, Yousefifard M, Baikpour M, Rahimi-Movaghar V, Abiri S. Validation of thoracic injury rule out criteria as a decision instrument for screening of chest radiography in blunt thoracic trauma. *Clin Orthop Trauma.* 2016 Apr-Jun; 7(2): 95-100. doi: 10.1016/j.jcot.2016.02.005
34. Pavlenko AYu. Optimizatsiya respiratornikh funktsiy u postrazhdalikh z torakalnoyu travmoyu metodom podovzhenoï potentsiyovanoï subplevralnoï blokadi [Optimization of respiratory functions in victims with thoracic trauma by the method of prolonged potentiated subpleural blockade]. Abstr. PhDr. (Med.). Dnipropetrovsk: Dnipropetrovska derzhavna medichna akademiya MOZ Ukraïni; 2008. 23 s. [Ukrainian]

35. Krutko ЄM. Optimizatsiya zakhodiv profilaktiki ta metodiv intensivnoï terapiï poliorgannoï disfunktsiï u postrazhdalikh z politravmoyu tyazhkogo stupenya [Optimization of prevention measures and methods of intensive care of multiorgan dysfunction in victims with severe polytrauma]. Abstr. PhDr. (Med.). Kharkiv: KhNMU MOZ Ukraïni; 2015. 32 s. [Ukrainian]
36. Carvalho AR, Spieth PM, Guldner A, Cuevas M, Carvalho NC, Beda A, et al. Distribution of regional lung aeration and perfusion during conventional and noisy pressure support ventilation in experimental lung injury. *J Appl Physiol*. 2011; 110: 1083–92.
37. Bein T, Weber-Carstens S, Apfelbacher C. Long-term outcome after the acute respiratory distress syndrome: different from general critical illness? *Curr Opin Crit Care*. 2018 Feb; 24(1): 35-40.
38. Sharlay KYu. Optimizatsiya analgosedatsiï u khvorikh z tyazhkoyu cherepno-mozkovoyu travmoyu [Optimization of analgesia in patients with severe traumatic brain injury]. Abstr. PhDr. (Med.). Kharkiv: KhNMU MOZ Ukraïni; 2018. 21 s. [Ukrainian]
39. Schulz-Drost S, Finkbeiner R, Lefering R, Grosso M, Krinner S, Langenbach A, et al. Lung Contusion in Polytrauma: An Analysis of the TraumaRegister DGU. *Thorac Cardiovasc Surg*. 2019 Dec 13. doi: 10.1055/s-0039-1700505
40. Moskowitz EE, Garabedian L, Hardin K, Perkins-Pride E, Asfaw M, Preslaski C, et al. A double-blind, randomized controlled trial of gabapentin vs. placebo for acute pain management in critically ill patients with rib fractures. *Injury.* 2018 Sep; 49(9): 1693-1698. doi: 10.1016/j.injury.2018.06.002
41. Kucheryavchenko VV. Mekhanizmi rozvitku ta intensivna terapiya uskladnen travmatichnoï khvorobi u khvorikh z pidvishchenim indeksom masi tila [Mechanisms of development and intensive care of complications of traumatic illness in patients with high body mass index]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Kharkiv: KhNMU MOZ Ukraïni; 2019. 34 s. [Ukrainian]

УДК 617.542-001-08:616-001-031.14:616-036.882-08

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ИНТЕНСИВНОЙ ТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ С ТОРАКАЛЬНОЙ ТРАВМОЙ ПРИ ПОЛИТРАВМЕ

Бойко Е. В., Волкова Ю. В, Баранова Н. В.

Резюме. В обзорной статье представлены данные о современных возможностях интенсивной терапии больных с торакальной травмой при политравме.

Следует отметить, что за последние 5 лет количество больных с торакальными повреждениями при политравме, которые требуют проведения интенсивной терапии в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, возросло в 10 раз. Для их лечения применяются передовые методы ИТ, но, несмотря на это, летальность данной категории больных остается одной из самых высоких, достигая 80%. При этом именно сочетанная торакальная травма играет ведущую роль в танатогенезе. Изучение особенностей клинических проявлений торакальной травмы при политравме поможет улучшить качество медицинской помощи и результаты лечения таких больных.

Одной из причин высокой летальности и инвалидности больных с торакальной травмой при политравме является отсутствие единого комплексного патогенетического подхода к оценке тяжести состояния больных и тактике проведения интенсивной терапии.

Не до конца определены значения непосредственного повреждения внутренних органов, магистральных сосудов грудной клетки и средостения в развитии ряда грозных осложнений, а также в каких случаях нужна поддержка жизненно важных функций, а в каких – их замещение? В практике проведения интенсивной терапии при торакальной травме на фоне политравмы в различных учреждениях зачастую используются противоположные методы и подходы к тактике проведения интенсивной терапии. Это свидетельствует о том, что проблема интенсивной терапии больных данного контингента далека от своего решения и представляет определенный научный и практический интерес.

Не изучена роль первичных и вторичных повреждений при сочетанной торакальной травме, не определены границы компенсаторных и приспособительных реакций. К настоящему времени нет единой концепции интенсивной терапии больных с торакальной травмой при политравме. Этот вид повреждений сопровождается глубокими расстройствами систем гомеостаза, которые определяют тяжесть клинического течения и обусловливают высокий уровень осложнений и инвалидности.

Неудовлетворительные результаты проведения интенсивной терапии часто связаны с недостаточными представлениями о патогенезе раннего посттравматического периода у больных с политравмой, что ведет к ошибкам в определении объема, сроков, целесообразности и последовательности выполнения интенсивной терапии.

Улучшение результатов лечения данной категории больных может быть достигнуто только при комплексном, объективно обоснованном подходе к выбору тактики интенсивной терапии, ориентированной на клинические особенности торакальной травмы на фоне политравмы.

Ключевые слова: торакальная травма, политравма, респираторная дисфункция, функция внешнего дыхания, интенсивная терапия.

UDC 617.542-001-08:616-001-031.14:616-036.882-08

Modern Approaches to Intensive Therapy of Patients with Thoracic Trauma in Politrauma

Boyko E. V., Volkova Yu. V., Baranova N. V.

Abstract. The review article presents data on the modern possibilities of intensive care for patients with thoracic trauma in case of polytrauma.

It should be noted that over the past 5 years, the number of patients with thoracic injuries in polytrauma who require intensive care in the intensive care unit has increased by 10 times. For their treatment, advanced intensive care methods are used, but, despite this, the mortality rate of this category of patients remains one of the highest, reaching 80%. Moreover, it is combined thoracic trauma that plays a leading role in thanatogenesis. Studying the clinical manifestations of thoracic trauma in patients with polytrauma will help to improve the quality of medical care and the results of treatment of such patients.

One of the reasons for the high mortality and disability of patients with thoracic trauma during polytrauma is the lack of a single integrated pathogenetic approach to assessing the severity of the condition of patients and the tactics of intensive care.

The values of direct damage to internal organs, the main vessels of the chest and mediastinum in the development of a number of formidable complications are not fully defined, and it is not clearly stated in which cases support for vital functions is needed or their replacement. In the practice of conducting intensive care with thoracic trauma on the background of software in different institutions, often opposite methods and approaches to tactics of conducting intensive care are used. This indicates that the problem of intensive care patients of this contingent is far from being solved and is of certain scientific and practical interest.

The role of primary and secondary injuries in combined thoracic trauma has not been studied, the boundaries of compensatory and adaptive reactions have not been determined. Moreover, there is no single concept for intensive care patients with thoracic trauma during polytrauma. This type of damage is accompanied by deep disorders of homeostasis systems, which determine the severity of the clinical course and cause a high level of complications and disability.

Unsatisfactory results of intensive care are often associated with insufficient ideas about the pathogenesis of the early post-traumatic period in patients with polytrauma, which leads to errors in determining the volume, timing, feasibility and sequence of intensive care.

Conclusion. We believe that the improvement of treatment outcomes for this category of patients can be achieved only with a comprehensive, objectively substantiated approach to the choice of intensive care tactics, focused on the clinical features of thoracic trauma on the background of polytrauma.

Keywords: thoracic trauma, polytrauma, respiratory dysfunction, external respiration function, intensive care.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.018
УДК 616.36 -06:616.45-001.1/.3
Семененко І. В., Барковський Д. Є.

ВПЛИВ ПЕРЕНЕСЕНОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ НА МАЙБУТНЄ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я ЖІНОК

Запорізький державний медичний університет, Україна
aspirants3221@gmail.com

Доволі поширеним явищем в сучасному українському суспільстві є пренатальний стрес, що має вплив на розвиток порушень репродуктивного здоров'я жінок. Очевидною необхідністю є приділення відповідної уваги жінці в процесі діагностики акушерсько-гінекологічної патології, а також використання антистресової терапії та корекції системних стресіндукованих порушень в схемах лікування.

Мета дослідження – провести огляд літературних даних, присвячених вивченню проблеми пренатального стресу та його впливу на майбутнє репродуктивне здоров'я жінок.

Матеріалами досліджень є публікації національних та закордонних авторів. Методи дослідження: статистичний та метод експертних оцінок.

Психологічна неготовність до материнства у жінок з безпліддям створює ситуацію пролонгованого емоційного стресу. Це призводить до пренатального стресу та провокує активізацію зміненої адаптаційної реакції, яка запускає порушення репродуктивної функції.

У даній статті розглянуто проблему пренатального стресу, загальні механізми його дії на організм жінки в репродуктивному періоді. Описано віддалені наслідки перенесеного пренатального стресу на фізичне, емоційне та психічне здоров'я жінок.

Зроблено висновок, що перенесений пренатальний стресс – предиктор розладів репродуктивної системи в майбутньому, асоційований з емоційними станами. Пренатальний стрес представляє собою поширене явище в сучасному суспільстві та має прямий опосередкований вплив на розвиток порушень репродуктивної функції жінки. Виникає необхідність приділяти відповідну увагу пацієнтці в процесі діагностики акушерсько-гінекологічної патології, а також необхідність введення адекватної терапії та корекції системних стресіндукованих порушень в схемах лікування.

Існує необхідність поглибленого вивчення проблеми безпліддя, асоційованого з пренатальним стресом, розробки комплексного диференційного підходу до діагностики та лікування з урахуванням психоемоційного стану пацієнток з подальшим удосконаленням розробки системи передгравідарної підготовки та тактики ведення таких жінок.

Ключові слова: пренатальний стрес, безпліддя, вагітність, плід.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота проведена у рамках НДР «Корекція репродуктивних порушень у подружніх пар що страждають на неплідддя в умовах великого промислового центра», Шифр теми: Ін.14.01.20-57/17/ НДР.

Вступ. Особливості репродуктивної поведінки наших сучасниць та активний життєвий темп сучасного суспільства, погіршення екології, режиму харчування, праці та відпочинку викликають зміни механізмів адаптації, а також обумовлюють зростання числа порушень репродуктивної системи у жінок, які найчастіше пов'язані з пренатальним стресом [1, 2].

Стрес материнського організму та несприятливі умови викликають комплекс нейрогуморальних порушень в організмі плода, які кваліфікуються, як стресовий стан. Рівні кортикотропіну та глюкокортикоїдів в крові плода підвищуються, а глюкокортикоїди легко проникають в головний мозок з периферійної циркуляції [3, 4]. Високий рівень кортикотропіну та глюкокортикоїдів асоційований в екстрагіпотоламічних структурах із станами тривоги та страху [5, 6]. У зв'язку з цим можна вважати влучним використання словосполучення «пренатальний стрес» стосовно до ситуації.

Плід відповідає на несприятливі внутрішньоутробні втручання ранньою активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової вісі на кожному рівні. Можуть виникати тератогенні, мікроструктурні та функціональні порушення у потомства, внутрішньоутробні зміни гормонального балансу, біосинтезу, секреції та метаболізму гормонів в організмах матері та плода [7-9]. Такий вплив на плід дівчинки описується як програмування – процес, при якому стимули або пошкодження під час критичних періодів внутрішньоутробного розвитку надають тривалий або перманентний вплив протягом всього подальшого життя. Ці «критичні» періоди збігаються з інтервалами максимальної проліферативної активності клітин різних органів і тканин організму, що розвивається. Не менш важливим в даному аспекті є характер розродження, ранній постнатальний період, особливості вигодовування, захворювання, перенесені в перші роки життя [10, 11].

У кінці 90-х років була сформульована теорія пренатального стресу, відповідно до якої, вплив несприятливих факторів під час вагітності викликає

відповідну реакцію у вагітної жінки та у плода – «адаптивну відповідь» [7, 8]. Основними компонентами реакції плода на дію різних несприятливих факторів являються: зміна експресії генів і модифікація чинників транскрипції, модифікація синтезу та секреції гормонів, факторів росту та різних біологічно активних речовин, зміни характеру чутливості рецепторів та інших клітинних молекулярних мішеней до цих речовин; зміна метаболічної активності в органах і тканинах.

Модифікація статевої диференціації мозку та модифікація стресреактивності відзначаються серед усіх можливих наслідків «адаптаційної відповіді» плода при пренатальному стресі [4, 12, 13]. Результатом статевої диференціації мозку при пренатальному стресі є ослаблення фертильності та плодючості плодів жіночої статі [14-16]. Маскулінізація плодів жіночої статі, опосередковане порушенням обміну серотоніну та катехоламінів, відбувається при наявності надлишку андрогенів, які присутні в материнському організмі при пренатальному стресі [12, 17-22].

Мета дослідження – провести огляд літературних даних, присвячених вивченню проблеми пренатального стресу та його впливу на майбутнє репродуктивне здоров'я жінок.

Матеріали і методи. Матеріалами досліджень є публікації національних та закордонних авторів. Методи дослідження: статистичний та метод експертних оцінок.

Результати дослідження та їх обговорення. Перенесений пренатальний стрес все більше асоціюється з негативними наслідками для здоров'я жінки, будучи еволюційно сформованим пристосувальним явищем, спрямованим на виживання виду в несприятливих умовах навколишнього середовища [7]. Стрес-реакція перетворюється в неспецифічну ланку патогенезу різних захворювань із загальної ланки адаптації.

До післяпологової активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниково-залозної системи за рахунок нейрозапалення мікроглії призводить пренатальний стрес. При нейродегенеративних захворюваннях активована мікроглія пошкоджує нейрони за допомогою підвищеного вивільнення прозапальних або цитотоксичних факторів [11, 22]. Загальними механізмами впливу пренатального стресу на плід, який розвивається, вважаються: зниження матково-плацентарно-плодового кровотоку, що спричиняє гіпоксію плода; стимуляція вивільнення материнських гормонів стресу, які можуть проникати через плаценту та змінювати розвиток гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, призводити до ускладнень вагітності та пологів; епігенетичний вплив на експресію генів, які беруть участь в реакції на стрес; порушення нормального внутрішньоутробного впливу статевих гормонів, які програмують типові статеві відмінності в структурі мозку та поведінці надалі. Нейрогуморальний організм мати і плід однаково відчуває на собі будь-які фактори, що діють під час вагітності.

Реакція жіночого організму на стрес має свої характерні особливості, які ставлять жінку на високий рівень ризику розвитку патології репродуктивної системи. Особливості фізіології жіночого організму повинні враховуватися в експерименті та в підходах до діагностики та лікування гінекологічної патології, особливо, безпліддя [1, 23, 24].

До ряду найбільш потужних і поширених природних стимулів, що впливають на всі функції організму, належать психологічні стресори. Нейроендокринна система реагує першою на екзогенні та ендогенні впливи, вона забезпечує регуляцію репродуктивної функції. Це пояснює високу ступінь залежності репродуктивної системи від психічних чинників. Рівні статевих гормонів, в свою чергу, визначають стан психіки та поведінки [7, 14].

Коли пренатальний стрес – частина повсякденного існування в сучасних умовах, ця пристосувальна реакція призводить до формування патології, яка знижує якість життя та фертильність жінки. У фазі дистресу тканини репродуктивної системи піддаються системним ушкоджувальним процесам [9, 25]. Відповідальна за формування емоцій, лімбічна система, об'єднує в замкнуту нервову мережу мигдалеподібне тіло, гіпокамп, неокортекс, середній мозок і гіпоталамус. Функція гіпоталамуса нерозривно пов'язана з активністю нейронів, що свідчить про анатомічну спільність структур, які відповідають за емоційну сферу, стрес-реакцію та репродуктивну функцію [2, 5].

У корі надниркових залоз статеву функцію пригнічують глюкокортикоїди, які діють на рівні гіпоталамуса, гіпофіза, статевих залоз, інших органів і тканин. Глюкокортикоїди нівелюють стимулюючий вплив естрадіолу на збільшення матки. Це можна пояснити зниженням концентрації внутрішньоклітинних естрогенових рецепторів. Основну роль тут відіграє придушення фактора транскрипції c-fos/c-jun, опосередковане глюкокортикоїдними рецепторами; цей транскрипційний фактор бере участь в регуляції активності багатьох факторів росту [26, 27].

При перенесеному пренатальному стресі відбувається зниження попередників стероїдних гормонів для синтезу глюкокортикоїдів, що призводить до зниження синтезу яєчниками статевих гормонів, до розвитку недостатності лютеїнової фази менструального циклу [12]. В основі ендокринного безпліддя та невиношування вагітності лежать ановуляція та недостатність лютеїнової фази, які є найбільш значущими клінічними наслідками

вищезазначених впливів пренатального стресу. Прогестерон забезпечує підготовку ендометрія до імплантації бластоцисти, процесу, який визначає успішне протікання вагітності. Ефекти прогестерону в передімплантаційній підготовці ендометрія та імплантації реалізуються шляхом локальної імунної перебудови, тож необхідно звернути увагу на вплив стресу на функцію імунної системи [15, 28]. Імунна система задіяна в стрес-реакції або в якості функціональної системи, що здійснює специфічну відповідь в разі запального процесу, або активується слідом за нервовою системою та бере участь в неспецифічній стрес-реакції [28].

Встановлено, що перенесений пренатальний стрес призводить до тривалого пригнічення імунної відповіді до розвитку стійкого імунодефіцитного стану [29, 30]. Існує думка, що імуносупресія в аварійній стадії стресу попереджає розвиток аутоагресії. Існують також дані, що підтверджують участь стресу в формуванні аутоімунної патології [5, 9].

Стресіндукований вторинний імунодефіцит підвищує ймовірність виникнення та тривалого хронічного перебігу інфекційно-запальних процесів репродуктивних органів, та, будучи стрес-фактором, погіршує імуносупресію [11]. Таким чином, спостерігаються типовий приклад феномена взаємного обтяження та формування порочного кола. Роль інфекційних захворювань геніталій в порушенні репродуктивної функції є доведеним фактом.

Здоров'я людини на все подальше життя визначають умови внутрішньоутробного розвитку та раннього періоду життя. Зв'язок високого рівня стресу при вагітності з затримкою внутрішньоутробного розвитку плода, передчасними пологами, народженням дітей з малою вагою підтверджений численними епідеміологічними дослідженнями. Стрес впливає на скорочення терміну гестації та вагу при народженні незалежно від акушерської та соматичної патології, що ускладнюють перебіг вагітності. У народжених дітей, якщо їх матері були під впливом високого рівня стресу, можна спостерігати часті захворювання серцево-судинної системи, вісцеральне ожиріння, цукровий діабет, зниження когнітивних функцій, психічні розлади в дорослому житті [23, 31].

Основною причиною порушення розвитку плоду є активація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи та стійко підвищені рівні глюкокортикоїдів [25]. Вагітність є періодом фізіологічного гіперкортицизму, фізіологічно підвищений рівень глюкокортикоїдів при даному стані забезпечує підвищені метаболічні потреби материнського організму шляхом стимуляції глюконеогенезу та ліполізу. Глюкокортикоїди здатні пригнічувати ріст і розвиток плода, маючи здатність проникати через гематоплацентарний бар'єр і будучи антагоністами соматотропного гормону. В нормі цього не відбувається, так як плацентарний фермент 11β-гідроксістероїд дегідрогеназа 2-го типу конвертує 95% кортизолу в біологічно інертний кортизол. Між вмістом активних глюкокортикоїдів у крові матері та плоду підтримується співвідношення 10:1 [11, 32].

Порушення уваги, здатності до навчання, орієнтації в просторі характерні для дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку [14, 28]. Однак, не слід розглядати високий рівень пренатального стресу або малу вага при народженні як вирок до порушення психічного та соматичного здоров'я. Сприятливі умови розвитку в ранньому післяпологовому періоді, які забезпечуються материнською турботою, здатні виправити негативні ефекти стресу, перенесеного в пренатальному періоді. Фактори, які були причинами стресу під час вагітності, такі як неблагополучне соціально-економічне положення, хімічні залежності, депресія, продовжують існувати після пологів.

Під час вагітності стан матері та матково-плацентарного комплексу відіграють активну роль у всіх аспектах розвитку плода та низки ключових моментів розвитку мозку майбутньої дитини, які надалі проявляються після народження протягом усього подальшого життя жінки. Численні дослідження впливу внутрішньоутробного періоду на розвиток людини, формування особистості, емоційне та фізичне здоров'я дали поштовх для розвитку нового напрямку науки під назвою «fetal programming – програмування плода», в якому зазначають, що віддалені наслідки впливу тих чи інших факторів під час вагітності можуть проявитися через десятиріччя після народження, а їх ефект буде таким сильним, що його неможливо ні уявити, ні спрогнозувати [5, 31].

Висловлюються різні точки зору стосовно пренатального досвіду людини на сьогоднішній день. Проте аналіз сучасних досліджень свідчить, що психіка та фізичне здоров'я дитини починають формуватись ще у допологовий період, при цьому більшість учених визнають несприятливий вплив емоційного стресу матері на результат вагітності та пологів та на стан внутрішньоутробного плода та новонародженого [1, 3, 26]. Визнано, що стрес має потенціал модулювати імунну систему. Дослідження впливу материнського стресу під час вагітності на імунні функції у потомства почали досліджувати відносно недавно, при цьому було встановлено підвищені рівні в пуповинній крові IgE, що вважається фактором ризику атопії в дитинстві. Крім того, було встановлено, що вагітні жінки з психосоціальним стресом мають збільшені в сиро-

ватці рівні прозапальних цитокінів, які пов'язані з алергією у подальшому житті потомства [10, 21].

Результати двох вагомих ретроспективних досліджень свідчать, що пренатальний вплив стресових подій пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку аутизму, особливо, якщо вони мали місце або протягом декількох тижнів в середині терміну вагітності, або за кілька тижнів безпосередньо перед пологами [29, 32, 33]. Зв'язок між материнським стресом, передчасними пологами та малою масою при народженні добре відомий у літературі. Мала маса дитини при народженні пов'язана з істотно вищим ризиком багатьох фізичних і психічних розладів, включаючи низький коефіцієнт інтелекту та вищий ризик психічних порушень [7, 34, 35]. В екстремальних умовах потомство, народжене від матерів, що перенесли стрес під час вагітності, в короткостроковій чи довгостроковій перспективі мають фізіологічні та поведінкові відхилення: малу масу при народженні, підвищену захворюваність.

Позитивні емоції матері потрібні дитині ще до народження, є важливим фактором, який забезпечує формування позитивного досвіду, гармонійного розвитку та високої якості життя [3, 36]. Діти, емоційно травмовані в утробі матері, залишаються гіперчутливими до стресів, хворобливими, злими, замкнутими, тим самим, травма плода живе в емоційних ураженнях дорослих людей.

У нормальному гестаційному середовищі мати передає глюкокортикоїди для плода, що розвивається пропорційно до негативу в її середовищі. Коли навколишнє середовище є більш складним, ніж зазвичай, потік материнських гормонів стресу для плода зростає, в результаті чого потомство, таким чином, краще підготовлене для виживання в більш складних умовах. Материнський вплив при більш тривалому та важкому стресі може привести до розвитку патологічної гіперактивації гіпофізарно-наднирниково-залозної системи та підвищення рівня гормонів стресу [37, 38].

Заключення. Перенесений пренатальний стресс – предиктор розладів репродуктивної системи в майбутньому, асоційований з емоційними станами.

Пренатальний стрес представляє собою поширене явище в сучасному суспільстві та має прямий опосередкований вплив на розвиток порушень репродуктивної функції жінки. Виникає необхідність приділяти відповідну увагу пацієнтці в процесі діагностики акушерсько-гінекологічної патології, а також необхідність введення адекватної терапії та корекції системних стресіндукованих порушень в схемах лікування.

Перспективи подальших досліджень. Існує необхідність поглибленого вивчення проблеми безпліддя, асоційованого з пренатальним стресом, розробки комплексного диференційного підходу до діагностики та лікування з урахуванням психоемоційного стану пацієнток з подальшим удосконаленням розробки системи передгравідарної підготовки та тактики ведення таких жінок.

References

1. Zhuk SI, Vorobey-Vikhivska VM. Poshirenist mutatsiy heniv sistemi hemostazu u zhinok z obtyazhenim reproduktivnim anamnezom [Extensiveness of mutations in gene systems and hemostasis in women with extensive reproductive anamnesis]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2014; 6: 118-121. [Ukrainian]
2. Malgina GB. *Stress i beremennost: perinatalnye aspekty* [Stress and pregnancy: perinatal aspects]. Ekaterinburg: Charoid; 2012. 107 c. [Russian]
3. Bogdanova EN. Emotsionalnyi stress kak prichina vtorichnoy amenorei u devushek [Emotional stress as a cause of secondary amenorrhea in girls]. *Akush i ginekol*. 2014; 7: 6-8. [Russian]
4. Kolesnikov DB, Ermolenko KS, Solov'eva AV. Psikhicheskoe sostoyanie zhenshchin s besplodiem v starshem reproduktivnom vozraste [The mental state of women with infertility in older reproductive age]. *Klin meditsina*. 2017; 91(6): 38-41. [Russian]
5. Hafiychuk NV. *Optimizatsiya diahnostiki ta likuvannya hipotalamo-hipofizarnoi disfunktsiyi u zhinok iz anovulyatornim bezpliddyam* [Optimization of diagnosis and treatment of hypothalamic-pituitary dysfunction in women with anovulatory infertility]. Abstr. PhDr. (Med.). Kyiv; 2013. 19 s. [Ukrainian]
6. Kinney DK, Munir KM, Crowley DJ, Miller AM. Prenatal stress and risk for autism. *Neurosci Biobehav Rev.* 2008 Oct; 32(8): 1519-1532. doi: 10.1016/j.neubiorev.2008.06.004
7. Brekhman HI, Yakhav R, Honopolskiy MKh, Tsibulevskaya MYu. Prenatalnyi stress kak faktor riska shizofrenii i bipolyarnoho affektivnoho rasstroystva [Prenatal stress as a risk factor for schizophrenia and bipolar disorder]. *Vestnik Ivanovskoy meditsinskoy akademii.* 2015; 15(1): 23-29. [Russian]
8. Zhuk SI. Peredhravidarna pidhotovka u zhinok z dishormonalnimi porushennyami reproduktivnoi sistemiy [Pre-pregnancy training in women with hormonal disorders of the reproductive system]. *Zdorov'e zhenshchiny.* 2013; 2: 114-118. [Ukrainian]
9. Kuznetsova MN, Shchedrina RN, Fanchenko ND. *Rukovodstvo po endokrinnoy ginekologii. Neyrogumoralnaya regulyatsiya i sostoyanie reproduktivnoy sistemy v period ee stanovleniya* [Endocrine Gynecology Guide.

Neurohumoral regulation and the state of the reproductive system during its formation]. M: MIA; 2014. s. 97-150. [Russian]
10. Levkina OL. Kliniko-anamnestichni, sotsialni ta psikholohichni osoblivosti zhinok reproduktivnoho viku iz pervinnim stres-indukovanim bezpliddyam [Clinical and anamnestic, social and psychological features of women of reproductive age with primary stress-induced infertility]. *Zdorov'e zhenshchiny*. 2013; 2: 74-180. [Ukrainian]
11. Pshenichnikova MG. Fenomen stressa. Emotsionalnyi stress i ego rol v patologii [The phenomenon of stress. Emotional stress and its role in pathology]. *Pat fiziol i eksp terap*. 2000; 2,3,4. 2002; 1,2,3. [Russian]
12. Podolskiy VV, Kahramanyan AL, Podolskiy VV. Kliniko-epidemiolohichna ta sotsiolohichna kharakteristika zhinok fertilnoho viku z porushennyami reproduktivnoho zdorov'ya [Clinical, epidemiological and sociological characteristics of women of childbearing age with reproductive health disorders]. *Perinatologiya ta pediatriya*. 2015; 2: 32-37. [Ukrainian]
13. Sausenthaler S, Rzehak P, Chen CM, Arck P, Bockelbrink A. Stress related maternal factors during pregnancy in relation to childhood eczema: results from the LISA Study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2012; 19(6): 481-487.
14. Reznikov AG, Pishak VP, Nosenko ND, Tkachuk SS, Myslitskiy VF. *Prenatalnyy stress i neyroendokrinnaya patologiya* [Prenatal stress and neuroendocrine pathology]. Chernovtsy: Izd-vo «Medakademiya»; 2014. 320 s. [Russian]
15. Nonacs R, Wisborg K, Barklin A, Hedegaard M, Henriksen TB. Psychological stress during pregnancy and stillbirth: prospective study. *BJOG*. 2008 Jun; 115(7): 882-885. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01734.x
16. Selye H. *The stress of life*. NY: McCraw Hill Book; 2011. 68 p.
17. Selye H. *The story of the adaptation syndrome*. Montreal: Acta Inc, Medical Publishers; 2012. 125 p.
18. Bush NR, Savitz J, Coccia M, Jones-Mason K, Adler N, Boyce WT, et al. Maternal stress during pregnancy predicts infant infectious and noninfectious illness. *J Pediatr*. 2021 Jan; 228: 117-125.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2020.08.041
19. Dagher RK, Bruckheim HE, Colpe LJ, Edwards E, WhiteDB. Perinatal depression: Challenges and opportunities. *J Womens Health*. 2021; 30(2): 154-159. doi: 10.1089/jwh.2020.8862
20. De Weerth C. Prenatal stress and the development of psychopathology: Lifestyle behaviors as a fundamental part of the puzzle. *Dev Psychopathol*. 2018 Aug 02; 30(3): 1129-1144. doi: 10.1017/S0954579418000494
21. DeSocio JE. Reprint of "Epigenetics, maternal prenatal psychosocial stress, and infant mental health". *Arch Psychiatr Nurs*. 2019 June; 33(3): 232-237. doi: 10.1016/j.apnu.2019.05.001
22. Emmanuel CJ, O'Shea TM, Santos HP. Neurodevelopment outcomes. In: Fry RC, Ed. *Translational Epigenetics. Environmental Epigenetics in Toxicology and Public Health*. Cambridge, Massachusetts, USA: Academic Press; 2020. Chapter 6; p. 125-169. doi: 10.1016/B978-0-12-819968-8.00006-8
23. Lennart L. *Biorhythms and stress in the physiopathology of reproduction*. New York, Washington, Philadelphia, London: Hemisphere publishing Corporation. Biological and social rhythms, stress, and human reproduction; 2014. p. 21-30.
24. Tal R, Seifer DB, Khanimov M, Malter HE, Grazi RV, Leader B. Characterization of women with elevated antimüllerian hormone levels (AMH): correlation of AMH with polycystic ovarian syndrome phenotypes and assisted reproductive technology outcomes. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jul; 211(1): 59.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2014.02.026
25. Plana-Ripoll O, Li J, Kesmodel US, Olsen J, Parner E, Basso O. Maternal stress before and during pregnancy and subsequent infertility in daughters: a nationwide population-based cohort study. *Hum Reprod*. 2016 Feb; 31(2): 454-462. doi: 10.1093/humrep/dev309
26. Lovkina OL. Novi pidkhody do likuvannya pervynnoho stres-indukovanoho nepliddya [New approaches to the treatment of primary stress-induced infertility]. *Zdorove zhenshchyny* . 2013; 7: 171-175. [Ukrainian]
27. Rooney KL, Domar AD. The impact of stress on fertility treatment. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2016 Feb 22; 28(3): 198-201. doi: 10.1097/GCO.0000000000000261
28. Brunton PJ. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring. *Reproduction*. 2013 Oct 1; 146(5): 175-189. doi: 10.1530/REP-13-0258
29. Streltsova VL, Markina LD. Otsenka urovnya zdorovya yunykh beremennykh zhenshchin s pozitsiy teorii adaptatsionnykh reaktsiy [Assessment of the level of health of young pregnant women from the standpoint of the theory of adaptive reactions]. *Vestnik Uralskoy meditsinskoy akademicheskoy nauki*. 2014; 3: 177-178. [Russian]
30. Maccari S, Darnaudery M, Morley-Fletcher S, Zuena AR, Cinque C, Van Reeth O. Prenatal stress and long term consequences: implications of glucocorticoid hormones. *Neurosci Biobehav Rev*. 2003 Jan-Mar; 27: 119-127. doi: 10.1016/s0149-7634(03)00014-9
31. Reznikov AG. Patogeneticheskiy bazis profilaktiki prenatalnogo stressa [Pathogenetic basis of prenatal stress prevention]. *Aktualnye problemy transportnoy meditsiny*. 2012; 1: 16–21. [Russian]

32. Elenkov IJ, Chrouros GP. Stress hormones, proinflammatory and antiinflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci*. 2002 Jun; 966: 290-303. doi: 10.1111/j.1749-6632.2002.tb04229.x
33. Hamada H, Matthews SG.Prenatal programming of stress responsiveness and behaviours: Progress and perspectives. *J Neuroendocrinol*. 2019 Dec 24; 31: e12674. doi: 10.1111/jne.12674
34. Fay K, Yee L. Reproductive coercion and women's health. *J Midwifery Womens Health*. 2018 Aug 13; 63: 518-525. doi: 10.1111/jmwh.12885
35. Glover V, O'Donnell K, O'Connor T, Fisher J. Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology – A global perspective. *Dev Psychopathol*. 2018 Aug 02; 30(3): 843-854. doi: 10.1017/S095457941800038X
36. Moyer SW, Kinser PA.A comprehensive conceptual framework to guide clinical practice and research about mental health during the perinatal period. *J Perinat Neonatal Nurs*. 2021Jan/Mar; 35(1): 46-56. doi: 10.1097/JPN.0000000000000535
37. Huizink A, De Rooij S. Prenatal stress and models explaining risk for psychopathology revisited: Generic vulnerability and divergent pathways. *Dev Psychopathol*. 2018 Aug 02; 30(3): 1041-1062. doi: 10.1017/S0954579418000354
38. Vieten C, Astin J. Effects of a mindfulness-based intervention during pregnancy on prenatal stress and mood: results of a pilot study. *Arch Womens Ment Health.* 2008 Mar 3; 11(1): 67-74. doi: 10.1007/s00737-008-0214-3

УДК 616.36-06:616.45-001.1/.3

ВЛИЯНИЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕССА НА БУДУЩЕЕ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ ЖЕНЩИН

Семененко И. В., Барковский Д. Е.

Резюме. Пренатальный стресс является довольно распространенным явлением в современном обществе, и влияет на развитие нарушений репродуктивного здоровья женщин. Очевидна необходимость уделять соответствующее внимание женщине в процессе диагностики акушерско-гинекологической патологии, а также использования антистрессовой терапии и коррекции системных стрессиндуцированных нарушений в схемах лечения.

Цель исследования - провести обзор литературных данных, посвященных изучению проблемы пренатального стресса и его влиянию на будущее репродуктивное здоровье женщин.

Материалами исследования выступили публикаций национальных и зарубежных авторов. Методы исследования: статистический и метод аналитических оценок.

Психологическая неготовность к материнству у женщин с бесплодием создает ситуацию пролонгированного эмоционального стресса, что приводит к пренатальному стрессу и провоцирует активизацию измененной адаптационной реакции, запускает патологический круг нарушений репродуктивной функции.

В статье рассмотрена проблема пренатального стресса, общие механизмы его воздействия на организм женщины в репродуктивном периоде. Описаны отдаленные последствия перенесенного пренатального стресса на эмоциональное, психическое и физическое здоровье женщин.

Сделан вывод, что перенесенный пренатальный стресс - предиктор расстройств репродуктивной системы в будущем, ассоциированный с эмоциональными состояниями. Пренатальный стресс представляет собой распространенное явление в современном обществе, и имеет опосредованное влияние на развитие нарушений репродуктивной функции женщины. Возникает необходимость уделять соответствующее внимание пациентке в процессе диагностики акушерско-гинекологической патологии, а также необходимость введения адекватной терапии и коррекции системных стресиндуцированых нарушений в схемах лечения.

Существует необходимость углубленного изучения проблемы бесплодия, ассоциированного с пренатальным стрессом, разработке комплексного дифференциального подхода к диагностике и лечению с учетом психоэмоционального состояния пациенток с дальнейшим совершенствованием системы предгравидарной подготовки и тактики ведения таких женщин.

Ключевые слова: пренатальный стресс, бесплодие, беременность, плод.

UDC 616.36-06:616.45-001.1/.3

Influence of Transferred Prenatal Stress on the Future of Women's Reproductive Health

Semenenko I. V., Barkovsky D. Ye.

Abstract. Prenatal stress is quite a common occurrence in a modern society and in return affects the development of violations of women's` reproductive health. It is an obvious need to give an appropriate attention to the woman in the process of a diagnosis of an obstetric and gynecological pathology and also a use of anti-stress therapy and the correction of systemic stress-induced disorders in treatment regimes.

The purpose of research was to analyze the literary tributes, dedicated to the problem of prenatal stress and this infusion on the reproductive health of women.

Material and methods. We analyzed publication of national and foreign authors on the research topic. Methods of research: statistical and method of expert evaluations.

Results and discussion. Psychological unavailability to motherhood of infertile women creates a situation of a prolonged emotional stress, which leads to the prenatal stress and provokes an activation of the modified adaptive response, launches a pathological range of reproductive disorders.

We studied the problem of prenatal stress and the general mechanisms of its effects on the body of women in the reproductive period. We described the long-term effects of prenatal stress on emotional suffering, mental and physical health of women.

The experienced prenatal stress is a predictor of disorders of the reproductive system in the future, associated with emotional states, the elimination of which restores reproductive function. Psychological unpreparedness for motherhood among women with infertility creates a situation of prolonged emotional stress, which leads to prenatal stress and provokes the activation of their inherent altered adaptive response. The mentioned factors are the triggers for pathological range of reproductive disorders. Prenatal stress is a common phenomenon in modern society, which effects on the development of disorders of women reproductive function.

Conclusion. There is a necessity to pay appropriate attention to the patient within the diagnosis of obstetric and gynecological pathology, as well as the necessity for adequate therapy and correction of system stress-induced disorders in treatment regimens. There is a necessity for in-depth study of infertility associated with prenatal stress, development of a comprehensive differential approach to diagnosis and treatment, taking into account the patients' psycho-emotional state with further improvement of pre-pregnancy training and tactics for treatment of such women.

Keywords: prenatal stress, infertility, pregnancy, the fetus.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.025
УДК 616.831-001.8-053.31-091.5-076-091.8

Кихтенко О. В., Губіна-Вакулік Г. І., Плітень О. М., Потапов С. М.

ЕЛЕКТРОННО-МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КОМПОНЕНТІВ ГЕМАТОЕНЦЕФАЛІЧНОГО БАР'ЄРУ НОВОНАРОДЖЕНИХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМУ ГІПОКСИЧНОМУ УШКОДЖЕННІ

Харківський національний медичний університет, Україна

kihtenko@ukr.net

Гематоенцефалічний бар'єр являє собою найважливішу динамічну структуру, яка відповідає за гомеостаз головного мозку, і поряд з іншими структурно-функціональними формуваннями центральної нервової системи бере активну участь в організації опору тканин організма до шкідливого впливу перинатального гіпоксичного стреса.

Метою роботи було виявлення характерних морфофункціональних змін в компонентах гематоенцефалічного бар'єра новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію, на субклітинному рівні за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження.

Морфологічні зміни, виявлені у новонароджених, виношених в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, які перенесли гострий інтранатальний асфіксичний стрес, і померлих в гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, можна розділити на дві групи.

Перша група: патологічні зміни, які були наслідком гострого асфіксичного впливу, а саме: набряк, загибель і десквамація ендотеліальних клітин, а також пошкодження гліоцитів і подальша їх загибель, як в результаті цитотоксичної набряку (набряк і лізис), так і за рахунок зморщування ядра з подальшим каріорексисом. Відзначено наявність апоптотичних змін в перицитах. Базальні мембрани також ушкоджуються при гострій асфіксії, вони стають нерівномірно потовщеними, подекуди витонченими.

До другої групи патоморфологічних змін були віднесені ознаки, які були сформовані під «хронічним» впливом фактора ушкодження (в даному дослідженні – хронічна внутрішньоутробна гіпоксія): загальне зниження обсягу мікроциркуляторного русла; достовірне зменшення кількості капілярів, що мають «муфту» із астроцитарних відростків; ушкодження базальних мембран капілярів (нерівномірна товщина, розмитість, двоконтурність); гіперплазія перицитів.

Ключові слова: гематоенцефалічний бар'єр, електронно-мікроскопічне дослідження, новонароджений, перинатальна гіпоксія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР Харківського національного медичного університету «Патологічна анатомія окремих систем плоду та новонародженого від матерів з ускладненою вагітністю», № державної реєстрації 0105U002760.

Вступ. Найбільші втрати з усього періоду дитинства приходяться на неонатальний період розвитку онтогенезу [1]. Клінічні прояви захворювань і морфофункціональних порушень, що виникають під час внутрішньоутробного розвитку або під час пологів і грають згодом велику роль при формуванні здоров'я дитини, також реєструються протягом неонатального періоду розвитку [2]. Чим більш своєчасною та точною буде діагностика патології в цьому віковому інтервалі, тим більш правильними та ефективними будуть заходи лікування та реабілітації. Це дасть змогу знизити до мінімуму соціальні витрати, та обмежити формування хронічної патології і відхилень у фізичному, психічному та інтелектуальному розвитку дітей [3].

Шкідлива дія перинатальної гіпоксії стосується всіх тканин плода та новонародженого [4]. Гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) являє собою найважливішу динамічну структуру, яка відповідає за гомеостаз головного мозку, та поряд з іншими структурно-функціональними формуваннями центральної нервової системи приймає активну участь в організації опору до шкідливого впливу перинатального гіпоксичного стресу [5]. Ураження ГЕБ внаслідок впливу перинатальної гіпоксії веде до його структурних і функціональних порушень, які в подальшому постнатальному житті можуть реалізуватись різними за тяжкістю та оборотністю патологічними станами центральної нервової системи в цілому. Морфофункціональні основи таких порушень ГЕБ в сучасній літературі висвітлені недостатньо.

Мета дослідження – виявлення характерних морфофункціональних змін на субклітинному рівні в компонентах ГЕБ новонароджених, що перенесли перинатальну гіпоксію, за допомогою електронно-мікроскопічного дослідження.

Матеріал та методи дослідження. Для оцінки та порівняння патоморфологічних змін різноманітних компонентів ГЕБ на ультрамікроскопічному рівні нами досліджено 17 випадків аутопсії доношених новонароджених, що були виношені в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії (ХВУГ), народились живими, але під час народження перенесли гостру асфіксію та померли внаслідок післядії або ускладнень сполучної дії ХВУГ та гострої анте-, інтранатальної асфіксії (ГАІА) протягом першого місяця життя. Причиною розвитку ХВУГ в більшості випадків стала фетоплацентарна недостатність.

Під час розтину новонароджених, що проводився в патолого-анатомічному відділенні Харківської обласної лікарні не пізніше ніж через годину після констатації біологічної смерті (в зв'язку із раннім посмертним аутолізом тканин ЦНС), брались шматочки головного мозку (ГМ) справа та зліва з паравентрикулярної зони в області проекції центральної звивини, де розташована зона гліального перивентрикулярного матриксу (ЗГПВМ). Саме там під час внутрішньоутробного розвитку відбувається формування та диференціювання макроглії (астроцитів та олігодендроцитів), які є невід'ємною частиною ГЕБ [6].

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

Біологічний матеріал для ультрамікроскопічного дослідження оброблявся згідно зі стандартними електронно-мікроскопічними методиками [7, 8]. Ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі УМТП-4 Сумського ПО «Електрон» (Україна), контрастували в насиченому розчині уранілацетату та у цитраті свинцю за Рейнальдсом, та аналізували на електронному мікроскопі ЕМ-125 (Сумське ПО «Електрон», Україна). При дослідженні використовували збільшення: ×8000, ×10000, ×15600, ×16800.

Результати дослідження та їх обговорення. Було вивчено патоморфологічні та компенсаційні зміни в компонентах ГЕБ у померлих новонароджених, які перенесли ХВУГ, а потім ГАІГ, з використанням банальної гістології, морфометрії, імуногістохімічних реакцій [9, 10]. Електронно-мікроскопічне дослідження дозволило поглибити рівень спостереження.

Під час оглядової мікроскопії ультратонких зрізів досліджуваних ділянок ГМ, звертає на себе увагу різке зменшення кількості функціонуючих капілярів. При цьому, під час детального розгляду кожного компоненту ГЕБ виявлено наступне.

Під час електронно-мікроскопічного дослідження, відмічено, що ядра ендотеліоцитів різко збільшені і звужують просвіт капіляру. В просвіті капілярів визначаються щільно розташовані еритроцити. Ядра ендотеліальних клітин овальної форми, подекуди мають втяжіння. Осмієфільність концентрується вздовж ядерної мембрани з дрібними зернами та глибками на площині, що залишилася. Внутрішня цитолема ендотеліоциту тільки подекуди зберігає тонкість та чіткість, а здебільшого є пухкою та нечіткою. У цитоплазмі – дрібні везикули із прозорим вмістом. Базальна мембрана капіляра має нерівномірну товщину, та є нерівномірно осмієфільною, подекуди розпушеною, потовщеною, на одній ділянці можна побачити двошаровість із просвітом всередині (**рис. 1**, **2**).

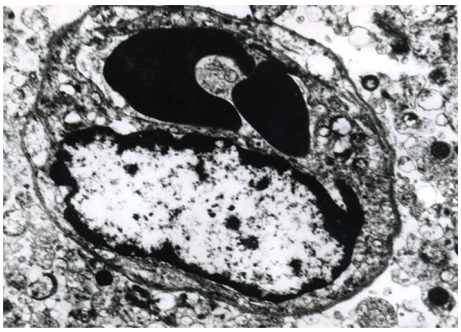

Рис. 1. Ядро ендотеліоциту велике, звужує просвіт судини. Хроматин конденсується під ядерною оболонкою, в цитоплазмі відзначено чисельну кількість різноманітних за розміром вакуолей. Базальна мембрана капіляру є зверху та праворуч двошаровою. Новонароджений із ХВУГ+ГАІА, терміном гестації 40 тиж., що загинув на 3-тю добу після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

Рис. 2. Базальна мембрана капіляру нерівномірної товщини та осмієфільності, подекуди – із розмитими контурами, а подекуди – двошарова. Новонароджений із ХВУГ+ГАІА, із терміном гестації 36 тиж., що загинув через 12 годин після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

Відомо, що зміна щільності та цілісності базальної мембрани у вигляді потовщення та розшарування, або ж витончення і потовщення, що призводить до дезінтеграції її шарів, є морфологічними ознаками старіння такого неклітинного компоненту ГЕБ, як базальна мембрана [7].

Дослідниками ГЕБ [11] на матеріалі автопсій дорослих із різноманітними ішемічними ураженнями ЦНС, під час виконання скануючої електронної мікроскопії, доведено, що найбільш грубо ушкодженим є шар базальної мембрани, і це проявляється у вигляді її нерівномірного потовщення та розшарування. Внутрішня поверхня судин часто має протяжні ділянки десквамації, злущення ендотеліоцитів, а також «оголення» ядер ендотеліоцитів. При цьому, як і у даному дослідженні, автори виявляли збільшену кількість великих ядер ендотеліоцитів, що веде до звуження просвіту судини. Про морфофункціональний стан таких ендотеліоцитів можна судити двояко: як з точки зору високої активності регенерованого, тобто нового ендотеліоциту, так і з точки зору зниженої активності у зв'язку із набряком та дистрофічними процесами в ендотеліоциті.

У просвіті капілярів часто виявляються еритроцити із ознаками сладжування (**рис. 3**).

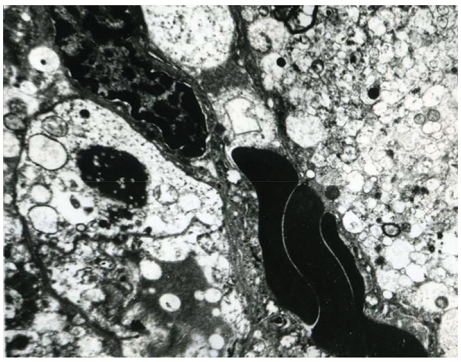

Рис. 3. Сладж-феномен еритроцитів у просвіті капіляру. Оточуючий нейропіль зруйновано. Новонароджений із ХВУГ+ГАІА, із терміном гестації 36 тиж., що загинув через 45 хв. після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

Як відомо, в зоні ішемії виразні структурні зміни визначаються у всіх елементах, складниках ГЕБ [11]. У даному дослідженні у багатьох капілярах відростки астроцитів не відзначаються ззовні капілярної стінки, що свідчить про незрілість ГЕБ (**рис. 4**). Приблизно тільки кожний 5-6 капіляр має зовнішній шар, представлений відростком астроциту. При цьому кількість капілярів, повністю вкритих відростками астроцитів, не перевищує 14,7±4,9%. Кількість капілярів, частково оточених відростками астроцитів, складає 48,8±3,7%; кількість капілярів, що зовсім не мають «обгортки» з ніжок астроцитів – 37,2±2,3%. У той час, згідно із даними Г. Касіль [12], ніжки астроцитів у нормі вкривають приблизно 85% поверхні мозкових капілярів. За даними інших авторів, у головному мозку 85-90% поверхні капілярів у новонародженої дитини мають астроцитарну «муфту» [13]. Таким чином, можна дійти висновку, що хронічна внутрішньоутробна гіпоксія призводить не тільки до ушкодження окремих компонентів ГЕБ, але й до сповільнення їх дозрівання, зокрема, до порушення формування астроцитарної «муфти» на поверхні капілярів.

Це може бути підтверджено даними Чикіної Т. А. [14], яка описує подібні зміни в структурах гемато-ліквoрного бар'єру, а саме – у судинному сплетенні шлуночків мозку у випадку внутрішньоутробної гіпоксії. На основі даних електронної мікроскопії автопсійного матеріалу новонароджених доведено, що за наявності у матері хронічної плацентарної недостатності у II-III триместрах, у дитини виразними є ознаки морфофункціональної незрілості судинного сплетіння ГМ: різке відставання у розвитку ворсин, мікроциркуляторного русла, клітин ендотелію, наявність ембріональної тканини, велика кількість фібробластів.

Крім того, в даному дослідженні виявлено, що периваскулярний вазогенний набряк, який розвивається, сильно стискає судину разом із гліальною оболонкою, та призводить до звуження просвіту судини (**рис. 4**). Складається враження, що капіляр із більш зрілою гліальною муфтою у більшому ступеню піддається компресії внаслідок периваскулярного набряку, ніж із незрілою, тому що в останньому випадку набрякова рідина може легше дифундувати до мозкової тканини. Це підтверджується даними, отриманими під час дослідження автопсійного матеріалу дорослих індивідуумів, що загинули внаслідок гострої ішемії мозку [15] – доведено, що набухлі астроцити, які набрякли, у випадку гострої ішемії стискають капіляри, звужуючи їх просвіт.

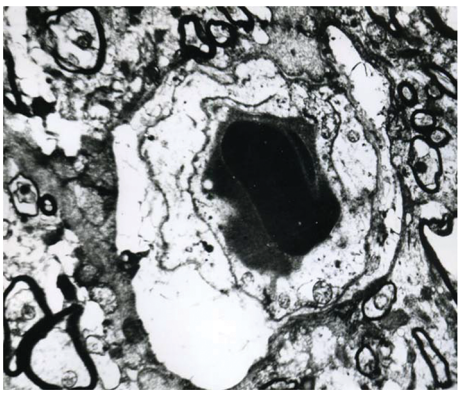

Рис. 4. Капіляр із повною відсутністю обгортки із астроцитарних відростків та виразним (особливо зліва та знизу) периваскулярним вазогенним набряком. Новонароджений із ХВУГ+ГАІА, із терміном гестації 40 тиж., що загинув через 18 годин після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

Саме поблизу капілярів із незрілою гліальною муфтою частіше за все відзначаються астроцити з цитотоксичним набряком (**рис. 5, 6**). Ядра таких астроцитів пікнотичні (**рис. 7**) або з із початковим лізисом (**рис. 5, 6**). При цьому в цитоплазмі таких астроцитів відмічені дрібні аутофагосоми (**рис. 6, 7**) [16].

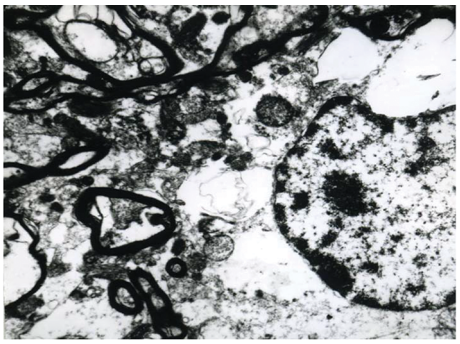

Рис. 5. Астроцит із ознаками цитотоксичного набряку (праворуч): вакуолізація цитоплазми із наявністю поодиноких аутофагосом, набрякання ядра та дезорганізація хроматину. Новонароджений із ХВУГ+ГАІА, із терміном гестації 36 тиж., що загинув на 3-тю добу після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

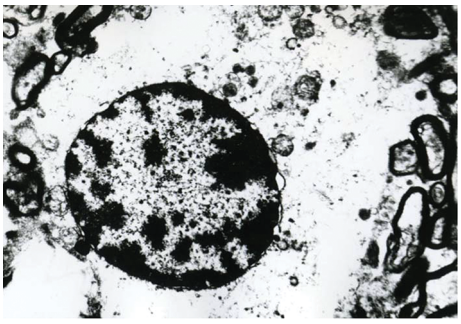

Рис. 6. Астроцит з явищами клітинного набрякання. Фактично повна дезорганізація цитоплазматичних ультраструктур, поодинокі аутофагосоми у цитоплазмі. Новонароджений із ХВУГ+ГАІА, із терміном гестації 40 тиж., що загинув на 3-тю добу після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

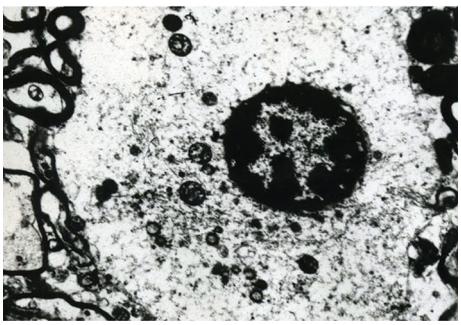

Рис. 7. Астроцит з каріопікнозом ядра, дезорганізацією цитоплазматичних ультраструктур та численною кількістю аутофагосом в цитоплазмі. Новонароджений із ХВУГ+ГАІА, із терміном гестації 36 тиж., що загинув на 3-тю добу після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

Таким чином, загибель астроцитів внаслідок гіпоксичного впливу, за даними ультрамікроскопічного дослідження, може бути двох типів: шляхом набрякання та цитотоксичного набряку із наступним каріо- та цитолізисом, а також, шляхом зморщування ядра із наступним каріорексисом.

Нейропіль є місцями зруйнованим, вакуолізованим, фрагментованим (**рис. 3**), інколи – мієлінізовані відростки нейронів добре збереглись (**рис. 8**). При цьому видно, що ступінь мієлінізації різна. Часто зустрічаються мікрогліоцити – клітини із фагоцитованими уламками загиблих клітин, що свідчить про інтенсивний апоптоз та некроз у ГМ плода, що продовжуються після впливу гіпоксії (**рис. 9**).

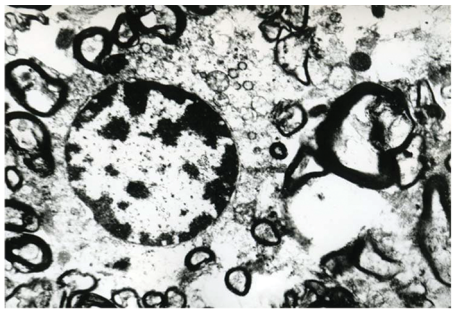

Рис. 8. Навколо гліальної клітини нейропіль, що добре зберігся, різноманітного ступеню мієлінізації. Новонароджений із ХВУГ+ГАІА. Із терміном гестації 40 тиж., що загинув через 18 годин після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

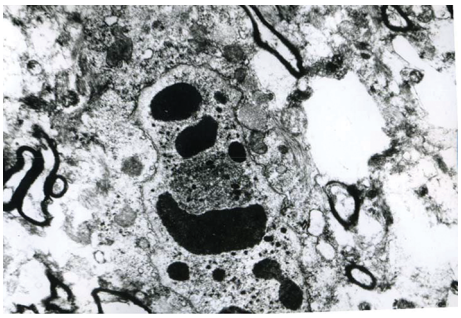

Рис. 9. Мікрогліоцит із великою кількістю великих осмієфільних «уламків» – майбутня «зерниста куля». Новонароджений із ХВУГ+ГАІА, із терміном гестації 36 тиж., що загинув на 3-тю добу після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

Цікаво, що і на електронно-мікроскопічному рівні відмічається збільшення кількості перицитів капілярів, що відображає своєрідну регенерацію стінки капіляра (за типом субституції). У частині перицитів також відзначаються ознаки гіпоксичного ураження. Їх ядра помірно збільшені в об'ємі, часто мають місце ознаки конденсації хроматину під нуклеолемою, що свідчить про початок апоптотичних змін таких клітин. Поблизу таких ушкоджень перицитів відзначаються ознаки різкого збільшення проникності ГЕБ та скупчення набряклого періваскулярного екстравазату (**рис. 10**).

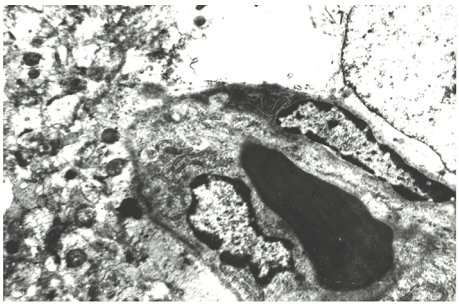

Рис. 10. В ядрі перициту є ознаки феномену маргінації хроматину; поблизу ушкодженого перициту встановлено наявність рясного периваскулярного екстравазату (зверху та праворуч). Новонароджений із ХВУГ+ГАІА. Із терміном гестації 40 тиж., що загинув через 18 годин після народження. Контрастування за Рейнальдсом, ×15600

Висновки. Патоморфологічні зміни, виявлені у новонароджених, виношених в умовах хронічної внутрішньоутробної гіпоксії, що перенесли гострий інтранатальний асфіксичний стрес та загинули у гострому періоді гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, можна поділити на дві групи.

Перша група – патологічні зміни, що були наслідком гострого асфіксичного впливу, а саме: набряк, загибель та десквамація ендотеліальних клітин судин мікроциркуляторного русла (МЦР), а також ушкодження гліоцитів та подальша їх загибель, як внаслідок цитотоксичного набряку (набряк та лізис), так і за рахунок зморщування ядра із подальшим каріорексисом. Також відзначено наявність апоптотичних змін в перицитах. Подібні деструктивні зміни є тим більш виразними, чим тяжчим є гострий асфіксичний вплив.

До другої групи патоморфологічних змін відносяться ознаки, що були сформовані вірогідно під «хронічним» впливом фактору ушкодження (у даному дослідженні – це хронічна внутрішньоутробна гіпоксія). Перше: загальне зниження об'єму МЦР, що також було доведено дослідженнями, проведеними на світлооптичному рівні. Друге: вірогідне зменшення кількості капілярів, що мають муфту із астроцитарних відростків. Третє: ознаки пошкодження та передчасного «старіння» базальних мембран капілярів: нерівномірна товщина, розмитість, двоконтурність.

У місцях найбільшого ушкодження базальних мембран виявляється периваскулярний екстравазат, подекуди такий рясний, що призводить к відриву перицита від прилеглої мозкової тканини.

Про загибель мозкової речовини також свідчить наявність в деяких мікрогліоцитах осмієфільних фагосом. Ці клітини майбутні так звані «зернисті кулі».

Одержані дані щодо ультрамікроскопічного стану компонентів ГЕБ у новонароджених, які перенесли перинатальну гіпоксію, прямо свідчать про його високу проникність, що вказує на високу вірогідність ушкоджуючої дії фармакологічних субстанцій на тканину мозку та нейрони при лікуванні таких дітей.

Перспективи подальших досліджень. Планується дослідити зміни в компонентах гематоенцефалічного бар'єру з використанням сучасних імуногістохімічних методів.

References

1. Kuznetsov PA, Kozlov PV. Gipoksiya ploda i asfiksiya novorozhdennogo [Fetal hypoxia and newborn asphyxia]. *Lechebnoe delo*. 2017; 4: 9-15. [Russian]
2. Blinov DE. Diagnosticheskoe znachenie EEG i biokhimicheskikh markerov povrezhdeniya mozga pri gipoksicheski-ishemicheskoy entsefalopatii [Diagnostic value of EEG and biochemical markers of brain damage in hypoxic-ischemic encephalopathy]. *Epilepsiya i paroksizmalnye sostoyaniya*. 2016; 8(4): 91-8. [Russian]
3. Azzopardi D, Strohm B, Marlow N, Brocklehurst P, Deierl A, Eddama O, et al. Effects of hypothermia for perinatal asphyxia on children hood outcome. *N Engl J Med*. 2014; 371(2): 140-9. doi: 10.1056/NEJMoa1315788
4. Chakkarapani E, Dingley J, Aquilina K, Osredkar D, Liu X, Thoresen M. Effects of xenon and hypothermia on cerebrovascular pressure reactivity in newborn global hypoxia-ishemic pig model. *J Cereb Blood Flow Metabol.* 2013; 33(11): 1752-60. doi: 10.1038/jcbfm.2013.123
5. Kulakova VA, Orlov AV, Nekrasova MG. Sovremennye metody otsenki gipoksicheski-ishemicheskikh porazheniy golovnogo mozga ploda i novorozhdennogo [Modern methods for assessing hypoxic-ischemic brain lesions of the fetus and newborn]. *Zhurnal fundamentalnoy meditsiny i biologii*. 2013; 1: 5-9. [Russian]
6. Shestakova EN. Osnovy kognitivnogo razvitiya [Fundamentals of Cognitive Development]. *Colloquium-J*. 2020; 6(53): 57-8. [Russian]
7. Boretskiy G. Ultrastrukturni zmini kortikotropnikh klitin perednoyi chastki adenogipofiza za umov diyi chervonogo shlamu ta zasobiv yikh korektsiyi [Ultrastructural changes of corticotropic cells of the anterior part of adenohypophysis for the minds of red sludge and for the reasons]. *Naukoviy visnik Skhidnoyevropeyskogo natsionalnogo universitetu im L Ukrayinki*. 2017; 7: 174-82
8. Poplavskaya EA, Poplavskiy DYu, Khilmanovich EN. Ulrastrukturnye izmeneniya v semennikakh krys pri vvedenii liposakharida na 3-i sutki posle vozdeystviya [Infrastructural changes in the testes of rats with the introduction of liposaccharide on the 3rd day after exposure]. *Vestnik Smolenskoy gosudarstvennoy meditsinskoy akademii*. 2019; 18(3): 37-43. [Russian]

9. Kikhtenko EV. Sravnitelnyy analiz patologicheskikh izmeneniy gemato-entsefalicheskogo barera novorozhdennykh, perenesshikh intranatalnuyu asfiksiyu, i novorozhdennykh, podvergshikhsya vozdeystviyu smeshannoy gipoksii [Comparative analysis of pathological changes in the blood-brain barrier of newborns who underwent intrapartum asphyxia and newborns exposed to mixed hypoxia]. *Zaporizkiy medichniy zhurnal*. 2009; 4(11): 19–21. [Russian]
10. Kikhtenko EV. Postnatalnaya morfologiya gemato-entsefalicheskogo barera pri gipoksicheskom povrezhdenii [Postnatal morphology of the blood-brain barrier in hypoxic injury]. *Patologiya*. 2012; 3(26): 28–30. [Russian]
11. Chekhonin VP, Baklaushev VP, Yusubalieva GM, Volgina NE, Gurina OI. Fundamentalnye i prikladnye aspekty izucheniya gematoentsefalicheskogo bar'era [Fundamental and applied aspects of the study of the blood-brain barrier]. *Vestnik RAMN*. 2012; 8: 66-78. [Russian]
12. Kassil GN. *Mozgovoy bar'er* [Brain barrier]. *Nauka i zhizn*. 2003; 11: 33-7. [Russian]
13. Naumov NG. *Reaktivnye izmeneniya mezokortikolimbicheskoy dofaminergicheskoy sistemy mozga pri eksperimentalnoy gipoksii i ee korrektsii* [Reactive changes in the mesocorticolimbic dopaminergic system of the brain during experimental hypoxia and its correction]. Abstr. PhDr. (Med.). SPb: Institut eksp med; 2017. 168 s. [Russian]
14. Chikina TA, Belopasov VV, Sentyurova LG, Tkacheva NV. Osobennosti morfologii sosudistykh spleteniy zheludochkov mozga u detey, perenesshikh gipoksiyu [Features of the morphology of the choroid plexus of the ventricles of the brain in children undergoing hypoxia]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2007; 2: 32-3. [Russian]
15. Zang RL, Chop M, Zang ZG. Oligodendrogenesis after cerebral ischemia. *Front Cell Neurosci*. 2013; 29(7): 201-7. doi: 10.3389/fncel.2013.00201
16. Sabir H, Jary S, Tooley J. Increased inspired oxugen in the first hours of life is associated with advers for perinatal asphyxia with therapeutic hypothermia. *J Pediatr*. 2012; 163(3): 409-16.

УДК 616.831-001.8-053.31-091.5-076-091.8

ЭЛЕКТРОННО-МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ КОМПОНЕНТОВ ГЕМАТОЭНЦЕФАЛИЧЕСКОГО БАРЬЕРА НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ ПЕРИНАТАЛЬНОМ ГИПОКСИЧЕСКОМ ПОРАЖЕНИИ

Кихтенко Е. В., Губина-Вакулик Г. И., Плитень О. Н., Потапов С. Н.

Резюме. Гематоэнцефалический барьер представляет собой наиважнейшую динамическую структуру, которая отвечает за гомеостаз головного мозга, и наряду с другими структурно-функциональными формированиями центральной нервной системы принимает активное участие в организации сопротивления тканей организма вредному воздействию перинатального гипоксического стресса.

Целью работы явилось выявление характерных морфофункциональных изменений в компонентах гематоэнцефалического барьера новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию, на субклеточном уровне с помощью электронно-микроскопического исследования.

Морфологические изменения, обнаруженные у новорожденных, выношенных в условиях хронической внутриутробной гипоксии и перенесших острый интранатальный асфиксический стресс, и умерших в остром периоде гипоксически-ишемической энцефалопатии, можно разделить на две группы.

Первая группа: патологические изменения, которые были следствием острого асфиксического воздействия, а именно: отек, гибель и десквамация эндотелиальных клеток, а также повреждение глиоцитов и дальнейшая их гибель, как в результате цитотоксического отека (отек и лизис), так и за счет сморщивания ядра с последующим кариорексисом. Отмечено наличие апоптотических изменений в перицитах. Базальные мембраны также повреждаются при острой асфиксии; они становятся неравномерно утолщенными, местами, наоборот, истонченными.

Ко второй группе патоморфологических изменений относятся признаки, сформированные под «хроническим» влиянием гипоксического фактора (в данном исследовании – хроническая внутриутробная гипоксия): общее снижение объема микроциркулятрного русла; достоверное уменьшение количества капилляров, имеющих «муфту» из астроцитарных отростков; признаки повреждения и регенерации базальных мембран капилляров (неравномерная толщина, размытость, двуслойность), гиперплазия перицитов.

Ключевые слова: гематоэнцефалический барьер, электронно-микроскопическое исследование, новорожденный, перинатальная гипоксия.

UDC 616.831-001.8-053.31-091.5-076-091.8

Submicroscopic Investigation of Components of the Hematoencephalic Barrier in Newborns with Perinatal Hypoxic Damage

Kihtenko O. V., Hubina-Vakulik H. I., Pliten O. M., Potapov S. M.

Abstract. The biggest losses from the entire period of childhood fall on the neonatal period of development of ontogenesis. Clinical manifestations of diseases and morphofunctional disorders that occur during intrauterine development or during childbirth play an important role in the formation of the child's health and are recorded during the neonatal period of development. The more accurate is the diagnosis of pathology in this age range, the more correct and effective will be the measures of treatment and rehabilitation. This will reduce to a minimum social loss and limit the formation of chronic pathology and deviations in the physical, mental and intellectual development of children.

The hematoencephalic barrier is the most important dynamic structure that it is responsible for brain homeostasis and takes an active participation in the body tissues resistance to the harmful effects of perinatal hypoxic stress alongside with other structural and functional formations of the central nervous system.

The purpose of the work was to identify characteristic morphological and functional changes in the components of the hematoencephalic barrier of newborns who underwent to perinatal hypoxia at the subcellular level using submicroscopic examination.

Results and discussion. The study results present a fragment of a large work which deals with pathomorphological and compensatory changes in the components of the hematoencephalic barrier in deceased newborns. The latter were carried in conditions of chronic intrauterine hypoxia and undergoing acute ante-, intranatal hypoxia were studied using ordinary histology, morphometry, immunohistochemical reactions. Submicroscopic examination allowed deepening the level of surveillance.

The morphological changes in newborns who were carried under conditions of chronic intrauterine hypoxia, they underwent acute intrauterine hypoxia and died in the acute period of hypoxic-ischemic encephalopathy. These newborns can be divided into two groups.

The first group: pathological changes which were the result of acute asphyxia – edema, death and desquamation of endothelial cells as well as damage of gliacytes and their further death both as a result of cytotoxic edema (edema and lysis) and due to shrinkage of the nucleus with subsequent karyorrhexis. The presence of apoptotic changes in pericytes was registered.

The second group of pathomorphological changes had signs which were formed under the «chronic» influence of the damaging factor (in this study it was chronic intrauterine hypoxia): general decrease of the microcirculatory bed in the volume; significant decrease in the number of capillaries with a «sleeve» of astrocytes processes; damage of the basement membranes of the capillaries (uneven thickness, blurring, bilayering).

Keywords: hematoencephalic barrier, submicroscopic investigation, newborn, perinatal hypoxia.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.032
УДК 615.276:599.323.452
Носівець Д. С.

ДОСЛІДЖЕННЯ РІВНЯ КІСТКОВОЇ ЛУЖНОЇ ФОСФАТАЗИ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЕКВІВАЛЕНТАХ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ НА ФОНІ ПРИЗНАЧЕННЯ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна

dsnosivets@ukr.net

На сьогоднішній день існує потреба в визначені достовірних чинників, які могли б передбачити ефективність лікування остеоартрозу, який перебігає на фоні гіпофункції щитоподібної залози, гіпотиреозу. Відомо, що гіпофункція щитоподібної залози призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, викликаючи розвиток остеоартрозу.

Мета – дослідити фармакологічну активність нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу за рівнем кісткової лужної фосфатази у сироватці крові щурів при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

Матеріал та методи. Експерименти проведені на 140 білих нелінійних щурах обох статей, яким відтворений остеоартроз і гіпотиреоз. Експериментальний остеоартроз відтворювали шляхом одноразового внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину монойодоцтової кислоти в колінний суглоб щурів. Експериментальний гіпотиреоз відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазола, який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину і давали з питним раціоном тварин протягом 6 тижнів. Кількісний рівень кісткової лужної фосфатази сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі на 42 і 47 добу експерименту.

Встановлено, що зміни рівня кісткової лужної фосфатази в сироватці крові щурів під впливом нестероїдних протизапальних засобів і парацетамолу відбуваються неоднаково. На підставі проведеного дослідження встановлено, що визначення рівня кісткової лужної фосфатази дозволяє оцінити протизапальну активність нестероїдних протизапальних препаратів на тлі експериментальних еквівалентів остеоартрозу і гіпотиреозу. За ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси у кістковій тканині, які оцінені за рівнем маркеру кісткової лужної фосфатази у сироватці крові щурів досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > мелоксикам > німесулід > целекоксиб > парацетамол.

Ключові слова: остеоартроз, гіпотиреоз, нестероїдні протизапальні засоби, фармакотерапія, біохімічні маркери, кісткова лужна фосфатаза.

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», № державної реєстрації 0118U006631.

Вступ. Вочевидь, на сьогоднішній день існує потреба в визначені достовірних чинників, які могли б передбачити ефективність лікування остеоартрозу (ОА), який перебігає на фоні гіпофункції щитоподібної залози (ЩЗ), гіпотиреозу [1]. Відомо, що гіпофункція щитоподібної залози призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, викликаючи розвиток остеоартрозу [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 ЩЗ [3, 4].

Відомо, що лужна фосфатаза є ферментом класу гідролаз (ортофосфомоноестерфосфогідролаза) та складається з трьох ізоферментних форм (кісткової, кишкової та гепатобіліарної). Лужна фосфатаза розташована на клітинній мембрані, вона каталізує процес відщеплення фосфорної кислоти від її органічних сполук та приймає участь у транспорті органічного та неорганічного фосфору. Кісткова лужна фосфатаза приймає участь у процесах, пов'язаних з ростом кісток, тому її рівень у сироватці крові збільшується під час періоду росту структур опорно-рухового апарату та більше визначається у дітей, ніж у дорослих. Патологічне підвищення активності кісткової лужної фосфатази у сироватці крові, пов'язано з захворюваннями кісток та при формуванні нової кісткової тканини, як на фоні зрощення перелому так і на фоні неопластичного процесу [5, 6].

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 [7, 8].

Мета роботи – дослідити зміни рівня кісткової лужної фосфатази під впливом нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведенні на 140 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 14.01.2015).

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 [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 10 щурів у кожній групі (n=10): 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 кісткової лужної фосфатази сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи Elabscience Biotechnology Co. Ltd. (Wuhan, China) 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 під загальним знеболенням [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 $p \leq 0,05$. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [13].

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня кісткової лужної фосфатази у сироватці крові щурів під впливом призначення НПЗЗ та парацетамолу відбуваються неоднаково (**таблиця**).

Так, на 42 добу у всіх експериментальних групах спостерігалось виражене підвищення рівня кісткової лужної фосфатази, 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 гострофазового маркеру, що відображено показниками II експериментальної групи, проте більш виражене

Таблиця – **Показники рівня кісткової лужної фосфатази (КЛФ) сироватки крові у щурів на фоні введення НПЗЗ за умов моделювання гіпотиреозу та остеоартрозу (M±m)**

Група, препарат та його доза	Рівень КЛФ на 42 добу, нг/мл	Рівень КЛФ на 47 добу, нг/мл
Інтактні щури (ІЩ) (n=10)	2,3±1,2	2,5±1,12
I група ЕГ + ЕОА (без «лікування») (n=10)	88,2±2,39	91,4±2,70
II група ЕГ + ЕОА + L-тироксин (Т) 1,5 мкг/кг (n=10)	91±2,74	89,2±2,59
III група ЕГ + ЕОА + диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг (n=10)	89,2±3,11	51,8±3,19#*
IV група ЕГ + ЕОА + диклофенак натрію (Д) + L-тироксин (Т) (n=10)	91,8±3,19	33±3,16#*
V група ЕГ + ЕОА + ібупрофен (І) 5 мг/кг (n=10)	87,8±2,77	55,3±3,23#*
VI група ЕГ + ЕОА + ібупрофен (І) + L-тироксин (Т) (n=10)	92,3±2,82	39,8±3,11#*
VII група ЕГ + ЕОА + мелоксикам (Мел) 10 мг/кг (n=10)	88,8±2,86	59,2±3,42#*
VIII група ЕГ + ЕОА + мелоксикам (Мел) + L-тироксин (Т) (n=10)	90±3,16	39,8±3,11#*
IX група ЕГ + ЕОА + парацетамол (П) 150 мг/кг (n=10)	89,6±2,41	87,8±2,77
X група ЕГ + ЕОА + парацетамол (П) + L-тироксин (Т) (n=10)	87,6±3,05	83,2±2,86
XI група ЕГ + ЕОА + німесулід (Н) 80 мг/кг (n=10)	91,7±2,28	60,6±3,36#*
XII група ЕГ + ЕОА + німесулід (Н) + L-тироксин (Т) (n=10)	90,6±2,70	46,2±3,56#*
XIII група ЕГ + ЕОА + целекоксиб (Ц) 50 мг/кг (n=10)	88,6±3,36	62,4±2,30#*

Примітки: *#* – значення достовірні (p ≤ 0,05) по відношенню до відповідного показника I групи (ЕГ + ЕОА – без «лікування»); * – значення достовірні (p ≤ 0,05) по відношенню до відповідного показника II групи (ЕГ + ЕОА + L-тироксин).

зниження рівня кісткової лужної фосфатази спостерігалось при сумісному призначені L-тироксину з НПЗЗ (**таблиця**).

Як видно з даних **таблиці**, більш виражене зниження рівню кісткової лужної фосфатази спостерігається при сумісному призначені НПЗЗ та L-тироксину, що зазначає більш ефективну фармакотерапію та доцільність призначення замісної терапії під час лікування даної коморбідної патології [3, 7]. Проте з огляду на отримані результати, за ступенем впливу на запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > мелоксикам > німесулід > целекоксиб > парацетамол, що відображає різну ефективність зазначених препаратів (**таблиця**).

Відомо, що концентрація кісткової лужної фосфатази змінюється більш швидко в клітинах мінералізованої тканини та відіграє важливу роль в утворені твердих тканин [5, 14], проте вважається, що існуючі значення цього критичного ферменту потрібно періодично переглядати [14]. Також у дослідженні Nizet A. et al. (2020) автори встановили, що разом з паратгормоном ЩЗ, сивороткову концентрацію КЛФ можна запропонувати в якості біомаркеру метаболізму кісткової тканини [15].

На підставі проведеного дослідження вивчена протизапальна активність НПЗЗ та парацетамолу при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу та визначені зміни рівня кісткової лужної фосфатази у сироватці крові щурів під впливом базової замісної та симптоматичної фармакотерапії.

Висновки

1. Визначення рівня кісткової лужної фосфатази дозволяє оцінити активність запального процесу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу.
2. Отримані дані вмісту кісткової лужної фосфатази 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 > мелоксикам > німесулід > 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. Nosivets D.S. Changes in the level of interleukin-8 in the blood serum of rats with experimental osteoarthritis and hypothyroidism. *Ukr Biochem J.* 2020; 92(6): 178-182. doi: 10.15407/ubj92.06.178

2. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinological Investigation*. 2018; 41: 99-109. doi: 10.1007/s40618-017-0753-4
3. Ehmouda F, Eljazwi E, Eldrasi N. Effect of L thyroxine therapy on musculoskeletal symptoms of hypothyroidism. Lecture in faculty medicine in Benghazi University, Accepted In: *Pan Arab Rheumatology*. 2014. p. 1-16.
4. Graham RW. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *Eur Thyroid J*. 2013; 2: 3-13.
5. Grote-Koska D, Klauke R, Brand K, Schumann G. Alkaline phosphatase activity – pH impact on the measurement result. *Clin Chem Lab Med.* 2017; 55(7): 146-149. doi: 10.1515/cclm-2016-0771
6. Tripathi T, Gupta P, Sharma J, Rai P, Gupta VK, Singh N. Bone-specific alkaline phosphatase – a potential biomarker for skeletal growth assessment. *J Orthod*. 2018; 45(1): 4-10. doi: 10.1080/14653125.2017.1416571
7. Nosivets D.S. Vliyanie kombinatsii NPVS na techenie osteoartroza pri soputstvuyuschem gipotireoze [The effect of the combination of NSAIDs on the course of osteoarthritis with concomitant hypothyroidism]. *Problemyi endokrinnoy patologii*. 2019; 2(68): 40-45. [Russian]
8. Voloshyna LO, Smiian SI. Osteoartroz, poli- ta komorbidnist: vikovi, henderni, prohnostychni y likuvalno-profilaktychni aspekty: dani tryrichnoho prospektyvnoho doslidzhennia [Osteoarthritis, poly- and comorbidity: age, gender, prognostic and treatment-and-prophylactic aspects: data from a three-year prospective study]. *Ukr revmatol zhurn*. 2016; 4(66): 51-7. [Ukrainian]
9. 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): 327-330. doi: 10.5958/0973-970X.2016.00075.4
10. Ghanbari M, Ghasemi A. Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. *Life Sci*. 2017; 15(187): 1-8. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.012
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]. Pod red Mironova AN. Ch. 1. M; 2012. 944 p. [Russian]
13. Kostyuk V.O. *Prikladna statistika* [Applied statistics]. Navch posibnik. H: HNUMG im OM Beketova; 2015. 191 p. [Ukrainian]
14. Vimalraj S. Alkaline phosphatase: Structure, expression and its function in bone mineralization. *Gene*. 2020; 5(754): 144855. doi: 10.1016/j.gene.2020.144855
15. Nizet A, Cavalier E, Stenvinkel P, Haarhaus M, Magnusson P. Bone alkaline phosphatase: An important biomarker in chronic kidney disease – mineral and bone disorder. *Clin Chim Acta*. 2020; 501: 198-206. doi: 10.1016/j.cca.2019.11.012

УДК 615.276:599.323.452

ИССЛЕДОВАНИЕ УРОВНЯ КОСТНОЙ ЩЕЛОЧНОЙ ФОСФАТАЗЫ СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЭКВИВАЛЕНТАХ ГИПОТИРЕОЗА И ОСТЕОАРТРОЗА НА ФОНЕ НАЗНАЧЕНИЯ НПВС И ПАРАЦЕТАМОЛА

Носивец Д. С.

Резюме. Очевидно, что на сегодняшний день существует потребность в определении достоверных факторов, которые могли б предвидеть эффективность лечения остеоартроза, который протекает на фоне гипофункции щитовидной железы, гипотиреоза. Известно, что гипофункция щитовидной железы приводит к метаболическим нарушениям, которые негативно влияют на состояние костной и хрящевой ткани, вызывая развитие остеоартроза.

Цель – изучить фармакологическую активность нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола по уровню костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс при экспериментальных эквивалентах гипотиреоза и остеоартроза.

Материал и методы. Эксперименты проведены на 140 белых нелинейных крысах обоего пола, которым воссоздан остеоартроз и гипотиреоз. Экспериментальный остеоартроз воспроизводили путем однократного внутрисуставного введения 0,1 мл раствора монойодуксусной кислоты в коленный сустав крысы. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили путем энтерального введения 0,02% раствора карбимазола, который готовили из расчета 5 мг на 250 мл физиологического раствора и давали с питьевым рационом животных в течение 6 недель. Количественный уровень костной щелочной фосфатазы сыворотки крови определяли методом конкурентного ИФА in vitro дважды на 42 и 47 сутки эксперимента.

Установлено, что изменения уровня костной щелочной фосфатазы в сыворотке крови крыс под влиянием НПВС и парацетамола происходят неодинаково. На основании проведенного исследования установлено, что определение уровня костной щелочной фосфатазы позволяет оценить противовоспалительную активность НПВС на фоне экспериментальных эквивалентов остеоартроза и гипотиреоза.

По степени воздействия на дегенеративно-дистрофические процессы в костной и хрящевой ткани исследованые препараты можно расположить следующим образом: диклофенак натрия > ибупрофен > мелоксикам > нимесулид > целекоксиб > парацетамол.

Ключевые слова: остеоартроз, гипотиреоз, НПВС, фармакотерапия, биохимические маркеры, костная щелочная фосфатаза.

UDC 615.276:599.323.452

A Study of Serum Bone Alkaline Phosphatase Levels in Rats with Experimental Equivalents of Hypothyroidism and Osteoarthritis on the Background of NSAIDS and Paracetamol Administration

Nosivets D. S.

Abstract. The article investigated changes in the level of bone alkaline phosphatase under the influence of non-steroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol under experimental equivalents of hypothyroidism and osteoarthritis. There is a clear need to identify biomarkers that could predict a patient's response to osteoarthritis treatment, primarily in comorbid conditions. It is known that hypofunction of the thyroid gland leads to metabolic disorders that negatively affect the condition of bone and cartilage, causing the development of osteoarthritis. One manifestation of osteoarthritis is considered to be a pathological change in the subchondral bone, which responds to the disease by the formation of sclerosis, marginal bone growths and the formation of deformation of the joint surfaces due to the destruction of bone tissue. Although *non-steroidal anti-inflammatory drugs* are effective in reducing pain and disability in patients with osteoarthritis, it is still unclear to what extent these drugs can affect joint metabolism and, therefore, joint structure, especially against the background of functional thyroid insufficiency.

The purpose of the study was to research the pharmacological activity of *non-steroidal anti-inflammatory drugs* and paracetamol on the level of bone alkaline phosphatase in the serum of rats with experimental equivalents of hypothyroidism and osteoarthritis.

Material and methods. The experiments were carried out on 140 white outbred rats of both sexes, which recreated osteoarthritis and hypothyroidism. Experimental osteoarthritis was performed by single intra-articular administration of 0.1 ml of monoacetic acid solution in the knee joint. The solution was prepared at a rate of 3 mg of the reagent on 50 μl of sterile physiological saline. Experimental hypothyroidism was reconstructed by enteral administration of a 0.02% solution of carbimazole prepared at a rate of 5 mg per 250 ml of physiological solution and given with a drinking ration of animals for 6 weeks. The adequacy of the model was confirmed by the level of serum TSH, T3 and T4 in rats.

Results and discussion. After the formation of experimental models on the 42nd day of the experiment, the animals were divided into 14 groups and drug administration began daily for 5 days. The quantitative level of bone alkaline phosphatase of blood serum was determined by competitive in vitro ELISA twice on the 42 and 47th days of the experiment. Blood samples were obtained from the rat tail vein by puncture using a vacuum system at 42 and 47th days of the experiment. Statistical data processing was performed using the Statistica 6.1 software package (StatSoftInc., Serial number AGAR909E415822FA) and included calculations of arithmetic mean values (M) and their errors (± m). The probability of the difference between the arithmetic mean (p) values of the indices was made using non-parametric U-criterion Mann-Whitney. The determination of the probability of intragroup and intergroup differences was performed using the Student's t-test and the method of variance analysis (ANOVA). Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

Conclusion. The author found out that determining the level of bone alkaline phosphatase allowed evaluating the anti-inflammatory activity *non-steroidal anti-inflammatory drugs* on the background of experimental equivalents of osteoarthritis and hypothyroidism. The data obtained from rat's serum bone alkaline phosphatase reflects the extent of the effects of *non-steroidal anti-inflammatory drugs* and paracetamol due to the interaction of drugs in experimental osteoarthritis and hypothyroidism. According to the degree of influence on degenerative-dystrophic processes in bone tissue the investigated drugs can be arranged as follows: diclofenac sodium > ibuprofen > meloxicam > nimesulide > celecoxib > paracetamol.

Keywords: osteoarthritis, hypothyroidism, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, pharmacotherapy, biochemical markers, bone alkaline phosphatase.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.037
УДК 616.14-002-009.85-089.843-003.93:576.35
Оліник Ю. В., Домбровський Д. Б., Давиденко І. С.

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ТРОФІЧНИХ ВИРАЗОК ВЕНОЗНОЇ ЕТІОЛОГІЇ ПІСЛЯ ТРАНСПЛАНТАЦІЇ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН КОРДОВОЇ КРОВІ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
olinyur@gmail.com

Мета роботи – проаналізувати ступінь активності регенеративних процесів у пацієнтів з трофічними венозними виразками нижніх кінцівок, що тривало не загоюються, на тлі клітинної трансплантації стовбурових клітин кордової крові та без неї.

У дослідженні взяли участь 32 пацієнта з трофічними венозними виразками венозної етіології, що тривало не загоюються.

Результати. У результаті проведеного дослідження встановлено, що процес загоєння у пацієнтів основної групи розпочинався з перших діб після трансплантації зі зменшення периульцелярного набряку та запальної гіперемії м'яких тканин навколо виразки. При дослідженні гістологічних особливостей центральних відділів виразки шкіри пацієнтів контрольної групи на п'яту добу після початку лікування встановлено, що поверхня дна виразок вкрита однорідними масами по типу фібриноїдного некрозу. Виразкові мають змінну глибину, місцями досягають клітковину, при цьому потові та сальні залози, волосяні фолікули по ходу дефектів повністю зруйновані, в цих місцях відзначаються крововиливи та молода грануляційна тканина. У пацієнтів основної групи поверхня дна виразок на всьому протязі вкрита однорідними масами по типу фібриноїдного некрозу, проте маси фібриноїдного некрозу виражені візуально у три рази менше, ніж в контрольній групі, але найголовніше – вони весь час чергуються з «прожилками», які складаються з клітин типу лімфоїдних. Імуногістохімічна методика на фактор Віллебранда у пацієнтів основної групи дозволила виявити нерівномірно розкидані невеликі компактні групи позитивно забарвлених клітин, які слід оцінити як осередки новоутворення кровоносних судин більш рівномірно розподілених серед кровоносних судин грануляційної тканини, на відміну від контрольної групи.

На 14-добу клінічного дослідження в дні виразки в основній групі спостерігаються морфологічні ознаки кращого дозрівання грануляційної тканини, що видно як за більш рівномірними і та інтенсивними процесами формування колагенових волокон (збільшення питомого об'єму колагенових волокон) та кровоносних судин (зменшення питомого об'єму кровоносних судин), так і по процесам дозрівання лімфоїдних (поліпотентних) клітин у фібробласти з більш повноцінною продукцією віментину в них та ендотеліоцитів з більш повноцінною продукцією фактору Віллебранда в них.

Також варто уваги й більш повне розсмоктування мас фібриноїдного некрозу в основній групі спостереження у порівнянні з контрольною групою пацієнтів, що також неодмінно має сприяти більш швидкому і повноцінному загоєнню виразки.

Ключові слова: кордова кров, стовбурові клітини, трансплантація, венозна трофічна виразка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є частиною науково-дослідної роботи кафедри хірургії №1 Буковинського державного медичного університету на тему «Особливості діагностики, прогнозування розвитку ускладнень та лікування деяких хірургічних захворювань органів черевної порожнини у хворих з генетично детермінованими предикторами їх несприятливого перебігу», № державної реєстрації 0116U002936.

Вступ. Трофічні виразки нижніх кінцівок, що виникли внаслідок венозної гіпертензії, становлять близько 70 % усіх виразок нижніх кінцівок і наявні у кожного п'ятого хворого з хронічною венозною недостатністю. Незважаючи на досягнення медицини сьогодення, досі актуальним та до кінця не вирішеним питанням загальної та судинної хірургії залишається лікування трофічних виразок венозної етіології, адже на основі протоколів консервативної терапії тривалістю до чотирьох місяців, загоєння трофічних виразок венозної етіології вдається отримати лише у 50 % випадків. Після двох років інтенсивного лікування не загоюється 20 %, а після п'яти років – до 8 % виразкових дефектів залишаються відкритими [1]. Як наслідок, рівень інвалідизації доходить до 5%, а втрата працездатності коливається від 80 до 100 %.

Доведено, що в основі розвитку трофічних виразкових дефектів при хронічній венозній недостатності лежить венозна гіпертензія, яка ініціює цілий каскад патологічних реакцій на молекулярному, клітинному та тканинному рівнях.

Успіхи науковців, які використовують клітинні трансплантації при різних патологічних станах, надихають на пошук можливостей їх використання при тих нозологіях, де стандартна протокольна терапія є мало або неефективною [2, 3, 4]. На сьогодні сучасна медицина розглядає кордову кров як

найкраще джерело стовбурових клітин порівняно з кістковим мозком та периферичною кров'ю [1]. Завдяки можливості диференціюватися в різні типи клітин і тим самим відновлювати популяцію клітин пошкоджених або хворих органів, стовбурові клітини використовуються для лікування широкого кола різних захворювань, наприклад, печінки, головного мозку, серця, судин, кісток, хряща, крові, шкіри та інших [5, 6, 7]. Проте у літературі мало відомостей щодо ведення наукових пошуків можливості застосування клітинних трансплантацій для лікування саме трофічних виразок венозної етіології.

Мета дослідження. Дослідити процеси, що відбуваються на гістологічному та імуногістохімічному рівні після трансплантації стовбурових клітин кордової крові у пацієнтів з трофічними виразками венозної етіології.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 32 пацієнта з трофічними венозними виразками венозної етіології, що тривало не загоюються. Всі хворі отримували стаціонарне лікування в умовах відділення хірургії судин ОКУ «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у період 2015-2019 роки.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Причиною венозної недостатності даних пацієнтів була посттромбофлебітична хвороба нижніх кінцівок, С6 за CEAP, яким в анамнезі, якщо були показані, виконано оперативні втручання по корекції венозного рефлюксу в поверхневій венозній системі, а також час існування виразкового дефекту на тлі лікування був більше двох років. Пацієнти розділені на дві групи: 12-ти пацієнтам І-ї групи (основна) до стандартної терапії додано трансплантацію стовбурових клітин пуповинної крові. 17 пацієнтів групи контролю отримували стандартне загальноприйняте лікування.

Мікроскопічні дослідження клінічного матеріалу (біоптатів) виразок шкіри (гістологічні, гістохімічні та імуногістохімічні) проведені в динаміці спостереження за пацієнтами обох груп на 5-у та 14-у доби після початку лікування. Дослідження виконані на основі описового методу забарвлення гістологічних зрізів (забарвлення гематоксиліном і еозином), гістохімічного методу на колагенові волокна та фібрин (забарвлення хромотропом-водним блакитним за методом Н.З. Слінченко) та імуногістохімічного методу для виявлення віментину (з первинними антитілами до віментину) та фактору Віллебранда (з первинними антитілами до фактору Віллебранда) [8].

Матеріал для мікроскопічних досліджень стосується виключно центральних відділів виразки, оскільки пошкодження країв виразки могло би спричинити порушення процесу її крайової епітелізації. Краї виразки досліджувалися без мікроскопа – макроскопічно.

Цифрові копії зображення отримані за допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ. Цифрові зображення аналізували у спеціалізованій для гістологічних досліджень комп'ютерній програмі ImageJ (1.48v, вільна ліцензія, W. Rasband, National Institute of Health, USA, 2015).

Для трансплантації кріоконсервовану клітинну суспензію отримували з банку кордової крові ТОВ «Інститут клітинної терапії», яку вводили пункційно під трофічну виразку. Для знеболювання використовувалась епідуральна анестезія. Клітинний трансплантат мав наступні параметри: вміст ядровмісних клітин – $0,11\times10^9$ до $3,7\times10^9$, кількість мононуклеарів – 15-60%, КУО-ГМ – $(50\pm10)\times10^3$/мл, вміст гемопоетичних клітин, що несуть на своїй поверхні маркери CD34+ CD45+ та CD117+ CD45+, дорівнював відповідно (0,85±0,20) та (1,52±0,39)%. Життєздатність клітин – (80±10%).

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні гістологічних особливостей центральних відділів виразки шкіри пацієнтів контрольної групи на п'яту добу після початку лікування встановлено, що поверхня дна виразок вкрита однорідними масами по типу фібриноїдного некрозу (**рис. 1**).

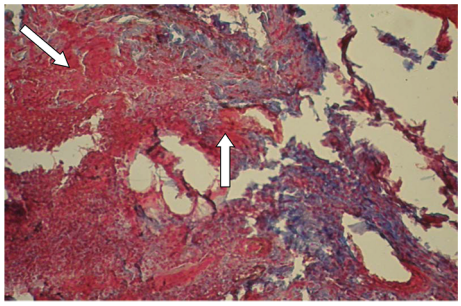

Рис. 1. П'ята доба клінічного дослідження. Центральні відділи виразки. У верхній частині світлини червоне забарвлення відповідає місцю фібриноїдного некрозу (вказано стрілками). Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методом Н.З. Слінченко. Об. 20^x. Ок.10^x

Товщина поверхневого фібриноїдного некрозу коливається від пацієнта до пацієнта, але всі основні морфологічні риси некротичних мас зберігаються у всіх пацієнтів в рівній мірі – місця, які дають позитивне червоне забарвлення на фібрин рівномірно перемішані з уламками клітин, на що вказує

«ядерний пил» – результат розпаду клітинних ядер на фрагменти в результаті каріопікнозу. Колагенові волокна в осередках фібриноїдного некрозу або не спостерігаються, або їх іноді видно у вигляді невеликих фрагментів неправильної форми.

Виразкові дефекти в різних пацієнтів контрольної групи мають змінну глибину, місцями досягають клітковину, при цьому потові та сальні залози, волосяні фолікули по ходу дефектів повністю зруйновані, в цих місцях відзначаються крововиливи та молода грануляційна тканина, в якій у великій кількості розміщуються клітини круглястої форми (типу лімфоїдних), окремі поліморфноклітинні лейкоцити та спостерігаються тонкостінні кровоносні судини, які розподілені нерівномірно (**рис. 2**).

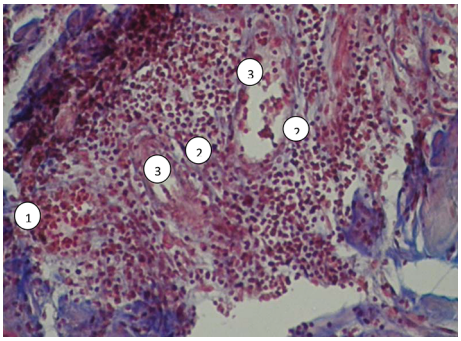

Рис. 2. П'ята доба клінічного дослідження (контрольна група). Центральні відділи виразки

Примітки: 1. Крововилив; 2. Лімфоїдні клітини (місця найбільшої концентрації); 3. Кровоносні судини. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методом Н.З. Слінченко. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Такі ж лімфоїдні клітини, які були відмічені в грануляційній тканині у невеликій кількості розміщуються в клітковині за межами грануляційної тканини, іноді їх концентрація є підвищеною і тому присутність цих клітин стає доволі помітною (**рис. 3**).

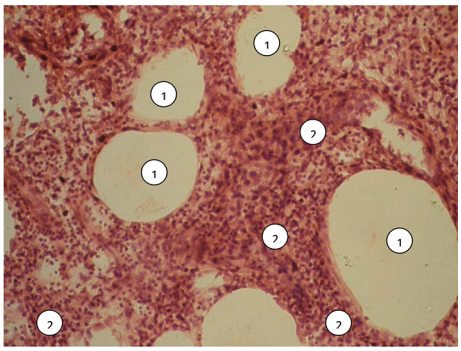

Рис. 3. П'ята доба клінічного дослідження (контрольна група). Центральні відділи виразки в місці досягання клітковини

Примітки: 1. Ліпоцити клітковини; 2. Лімфоїдні клітини (місця найбільшої концентрації); Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

При постановці імуногістохімічної методики на віментин на серійних зрізах у пацієнтів з контрольної групи, видно, що лімфоїдні клітини грануляційної тканини мають слабке забарвлення (**рис. 4**) інтенсивністю переважно в один бал за чотирибальною шкалою (від 0 до 3 балів), що може свідчити про приналежність цих клітин до класу поліпотентних (стовбурових).

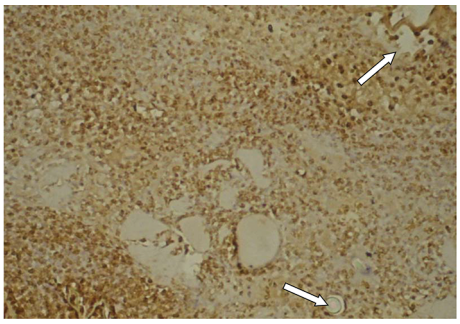

Рис. 4. П'ята доба клінічного дослідження (контрольна група). Центральні відділи виразки. В полі зору переважно круглясті клітин типу лімфоїдних із слабким забарвленням на віментин. Також видно просвіти кровоносних судин (вказані стрілками). Імуногістохімічне визначення віментину. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Імуногістохімічна методика на фактор Віллебранда у пацієнтів контрольної групи в грануляційній тканині дозволила виявити нерівномірно розкидані невеликі компактні групи позитивно забарвлених клітин (**рис. 5**), які слід оцінити як осередки новоутворення кровоносних судин, оскільки позитивне забарвлення на фактор Віллебранда у таких накопиченнях клітин можуть давати тільки ендотеліоцити, причому, в грануляційній тканині, як відомо, утворюються лише кровоносні судини, а не лімфатичні.

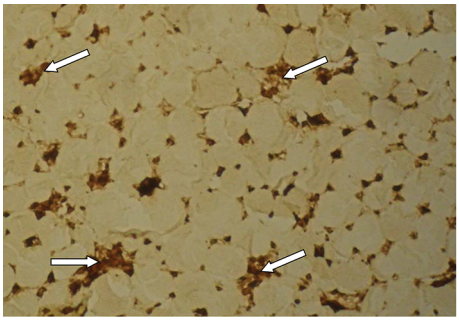

Рис. 5. П'ята доба клінічного дослідження (контрольна група). Центральні відділи виразки. В полі зору окремі осередки позитивно забарвлених клітин (місце з найбільшою концентрацією груп позитивних клітин). Забарвлення інтенсивне. Найбільш великі осередки вказані стрілками. Імуногістохімічне визначення фактору Віллебранда. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

При дослідженні гістологічних особливостей центральних відділів виразки шкіри пацієнтів основної групи на п'яту добу після початку лікування встановлені відмінності від контрольної групи.

Зокрема, хоч поверхня дна виразок на всьому протязі вкрита однорідними масами по типу

фібриноїдного некрозу і його товщина також коливається від пацієнта до пацієнта, тим не менш видно, що в цілому маси фібриноїдного некрозу виражені візуально у три рази менше, ніж в контрольній групі, але найголовніше – вони весь час чергуються з «прожилками», які складаються з клітин типу лімфоїдних (**рис. 6**).

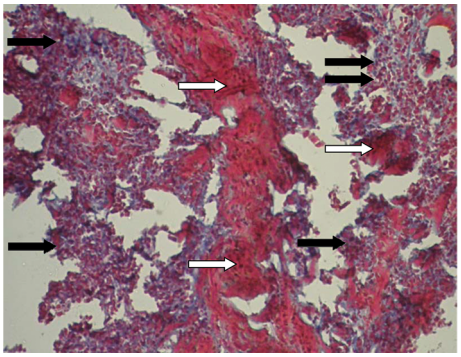

Рис. 6. П'ята доба клінічного дослідження (основна група). Центральні відділи виразки. Червоне забарвлення відповідає місцю фібриноїдного некрозу (вказано білими стрілками). «Прожилки» з лімфоїдними клітинами вказані чорними стрілками. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методом Н.З. Слінченко. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Окрім того, у пацієнтів основної групи на п'яту добу після початку лікування під покривом фібриноїдного некрозу в грануляційній тканині кровоносні судини траплялись дуже зрідка в порівнянні з контрольною групою дослідження, а сама грануляційна тканина була більш рівномірно виповнена лімфоїдними клітинами та тонкостінними кровоносними судинами (**рис. 7**).

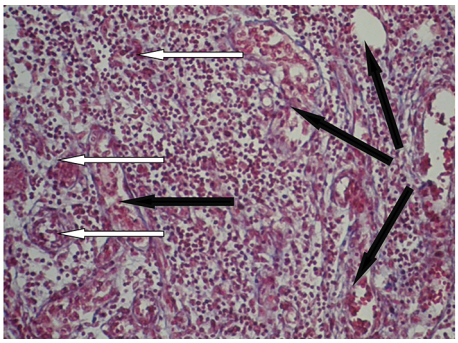

Рис. 7. П'ята доба клінічного дослідження (основна група). Центральні відділи виразки. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методом Н.З. Слінченко. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Примітки: Білі стрілки: лімфоїдні клітини (місця найбільшої концентрації). Чорні стрілки: кровоносні судини

Ще однією відмінністю основної групи від контрольної було те, що лімфоїдні клітини в клітковині біля виразок за межами грануляційної тканини розташовувалися рівномірно, а не окремими осередками більшої концентрації, отже, можна констатувати, що їх у цілому було значно більше (**рис. 8**).

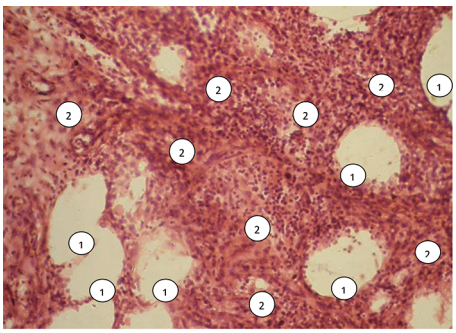

Рис. 8. П'ята доба клінічного дослідження (основна група). Центральні відділи виразки в місці досягання клітковини

Примітки: 1. Ліпоцити клітковини. 2. Лімфоїдні клітини (місця найбільшої концентрації). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Застосування імуногістохімічної методики на віментин у пацієнтів основної групи дослідження показало в цілому ті ж результати, що і в контрольній групі – лімфоїдні клітини давали слабке забарвлення на віментин, однак, варто зауважити, що ці клітини розташовувалися по грануляційній тканині більш рівномірно серед більшої кількості кровоносних судин (**рис. 9**).

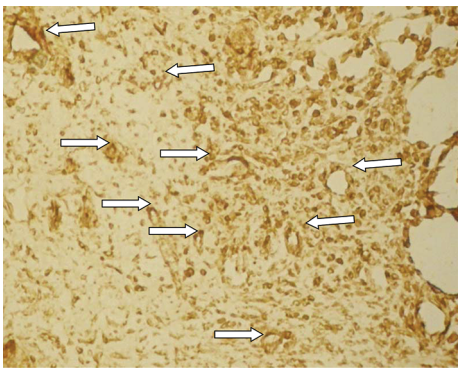

Рис. 9. П'ята доба клінічного дослідження (основна група). Центральні відділи виразки. В полі зору переважно круглясті клітин типу лімфоїдних із слабким забарвленням на віментин. Також видно просвіти кровоносних судин (вказані стрілками). Імуногістохімічне визначення віментину. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Імуногістохімічна методика на фактор Віллебранда у пацієнтів основної групи так само, як і у пацієнтів контрольної групи, у грануляційній тканині дозволила виявити нерівномірно розкидані невеликі компактні групи позитивно забарвлених клітин, які слід оцінити як осередки новоутворення кровоносних судин. Відмінністю від контрольної групи було те, що ці острівки були більш рівномірно розподілені серед кровоносних судин грануляційної тканини (**рис. 10**).

Отже, можна зробити проміжний висновок про те, що в пацієнтів в основній групі у порівнянні з контрольною групою спостерігається низка позитивних змін вже на 5-ту добу спостереження – відмічається більш рівномірний характер розвитку

грануляційної тканини в плані більш рівномірного розподілу лімфоїдних клітин та кровоносних судин, більша присутність лімфоїдних клітин, менший рівень розвитку фібриноїдного некрозу з переривчастим його характером, що може сприяти більш швидкому загоєнню виразкового дефекту в сенсі швидкості звільнення від некротичних мас, рівномірності формування рубця, що разом повинно сприяти епітелізації виразкового дефекту.

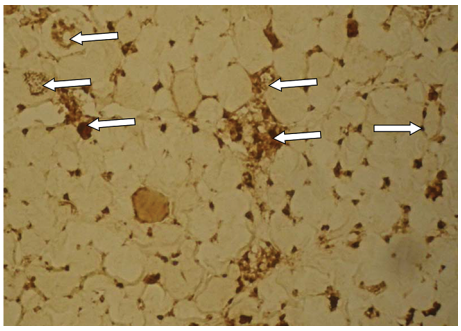

Рис. 10. П'ята доба клінічного дослідження (основна група). Центральні відділи виразки. В полі зору окремі осередки позитивно забарвлених клітин (місце з найбільшою концентрацією груп позитивних клітин). Забарвлення інтенсивне. Імуногістохімічне визначення фактору Віллебранда. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Усі вищеназвані методи мікроскопічного дослідження були застосовані і на 14-ту добу клінічного дослідження як в контрольній, так і в основній групі.

Отже, на 14-ту добу клінічного дослідження в пацієнтів контрольної групи дослідження відмічалося майже повна відсутність фібриноїдного некрозу (відмічалися лише невеличкі осередки некрозу неправильної форми), а грануляційна тканина містила лімфоїдні клітини та фібробласти приблизно у рівному співвідношенні та кровоносні судини, які розташовувалися нерівномірно (**рис. 11**).

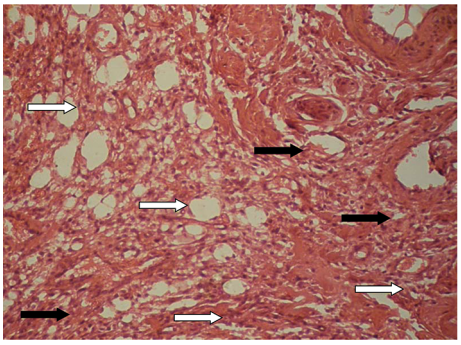

Рис. 11. 14-та доба клінічного дослідження (контрольна група). Центральні відділи виразки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Примітки: Білими стрілками показані місця розташування фібробластів та лімфоїдних клітин, чорними – кровоносні судини

Методика фарбування колагенових волокон хромотропом-водним-блакитним за методом Н. З. Слінченка показала, що формування колагенових волокон було нерівномірним – відмічалися осередки слабкого утворення колагенових волокон, які чергувалися з ділянками великої концентрації колагенових волокон з сильним забарвленням колагену (**рис. 12**). В осередках слабкого формування колагенових волокон можна було спостерігати більшу відносну кількість лімфоїдних клітин (понад 50%) та кровоносних судин.

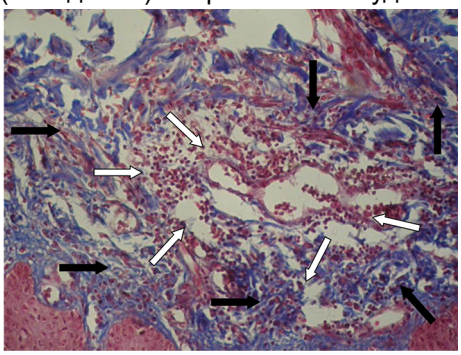

Рис. 12. 14-та доба клінічного дослідження (контрольна група). Центральні відділи виразки. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методом Н. З. Слінченка. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Примітки: Білими стрілками показано місце слабкого утворення колагенових волокон з великою кількістю лімфоїдних клітин фібробластів, кровоносних судин, чорними стрілками показане місце значного утворення колагенових волокон

При імуногістохімічному дослідженні на віментин виявлено, що лімфоїдні клітини були як зі слабким забарвленням, так і з забарвленням середньої або навіть високої інтенсивності, а веретеноподібні клітини типу фібробластів переважно мали інтенсивне позитивне забарвлення на віментин (**рис. 13**). Ендотелій кровоносних судин також інтенсивно забарвлювався на віментин. Відмітним є те, що розподіл вказаних типів клітин був помітно нерівномірним.

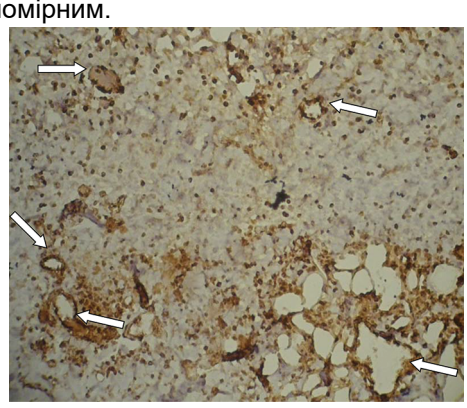

Рис. 13. 14-та доба клінічного дослідження (контрольна група). Центральні відділи виразки. В полі зору круглясті клітин типу лімфоїдних із слабким забарвленням різної інтенсивності на віментин та веретеноподібні об'єкти типу фібробластів з сильним забарвленням на віментин. Також видно просвіти кровоносних судин (вказані стрілками). Імуногістохімічне визначення віментину. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

При імуногістохімічному дослідженні на фактор Віллебранда на 14-ту добу у пацієнтів контрольної групи позитивне забарвлення було виявлено лише в ендотеліоцитах кровоносних судин, при цьому його інтенсивність була доволі нерівномірною (**рис. 14**). Як правило, більш інтенсивне позитивне забарвлення н фактор Віллебранда відмічалося у судинах більш великого калібру, хоча таке закономірність спостерігалася не у всіх кровоносних судинах, іноді були судини більшого калібру з менш інтенсивним забарвленням в ендотеліоцитах, або дрібні судини з більш інтенсивним забарвленням в ендотеліоцитах.

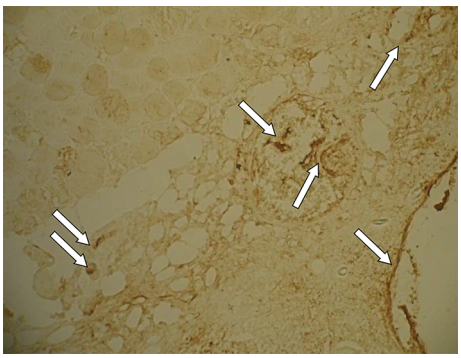

Рис. 14. 14-та доба клінічного дослідження (контрольна група). Центральні відділи виразки. Кровоносні судини вказані стрілками. Імуногістохімічне визначення фактору Віллебранда. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

У пацієнтів основної групи, на відміну від пацієнтів контрольної групи, на 14-ту добу клінічного дослідження відмічалося повна відсутність фібриноїдного некрозу, грануляційна тканина містила лімфоїдні клітини та фібробласти, причому останні завжди переважали у відносних значеннях над лімфоїдними клітинами. Кровоносні судини розподілялися більш рівномірно по грануляційній тканині в порівнянні з пацієнтами контрольної групи (**рис. 15**).

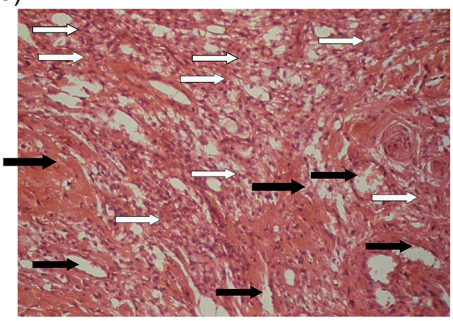

Рис. 15. 14-та доба клінічного дослідження (основна група). Центральні відділи виразки. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

Примітки: Білими стрілками показані місця розташування фібробластів та лімфоїдних клітин, чорними – кровоносні судини

При цьому, питома вага кровоносних судин в основній групі була нижчою (11±0,8%), ніж в контрольній групі (16±0,7%), що вказує на більшу зрілість грануляційної тканини пацієнтів контрольної групи по параметру масиву кровоносних судин.

Методика фарбування колагенових волокон хромотропом-водним-блакитним за методом Н. З. Слінченка показала, що у пацієнтів основної групи формування колагенових волокон було більш рівномірним у порівнянні з пацієнтами контрольної групи, хоча були й місця різко підсиленої колагенізації (**рис. 16**), при цьому в середньому відмічалася дещо більша питома вага колагенових волокон, зокрема, в основній групі цей параметр у середньому становив 34±2,8%, а в контрольній –15±1,9%, що вказує на більшу зрілість грануляційної тканини в пацієнтів основної групи.

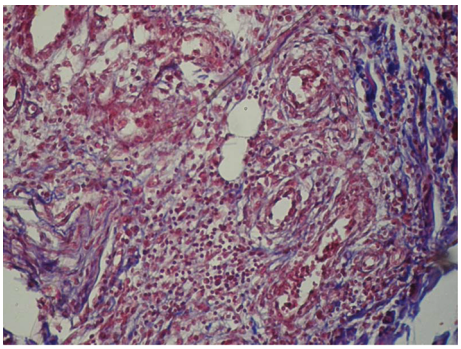

Рис. 16. 14-та доба клінічного дослідження (основна група). Центральні відділи виразки. Забарвлення хромотропом-водним блакитним за методом Н. З. Слінченка. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}

При імуногістохімічному дослідженні на віментин встановлено, що в основній групі, як і в контрольній, лімфоїдні клітини були як зі слабким забарвленням, так і з забарвленням середньої або навіть високої інтенсивності, а веретеноподібні клітини типу фібробластів переважно мали інтенсивне позитивне забарвлення на віментин. (**рис. 17**). Ендотелій кровоносних судин також інтенсивно забарвлювався на віментин. Важливим є те, що розподіл вказаних типів клітин був більш рівномірним, ніж у контрольній групі.

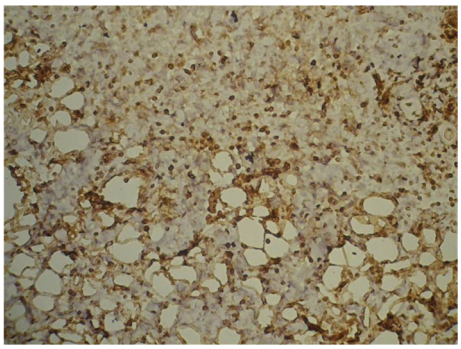

Рис. 17. 14-та доба клінічного дослідження (основна група). Центральні відділи виразки. В полі зору круглясті клітин типу лімфоїдних із слабким забарвленням різної інтенсивності на віментин та веретеноподібні об'єкти типу фібробластів з сильним забарвленням на віментин. Також видно просвіти кровоносних судин. Імуногістохімічне визначення віментину. Об. 20^{x}. Ок.10^{x}.

При імуногістохімічному дослідженні на фактор Віллебранда на 14-ту добу в пацієнтів основної групи позитивне забарвлення, як і у пацієнтів контрольної групи, виявлено лише в ендотеліоцитах кровоносних судин, при цьому його інтенсивність була рівномірною (**рис. 18**) і в середньому значно більш вираженою, ніж в групі контролю.

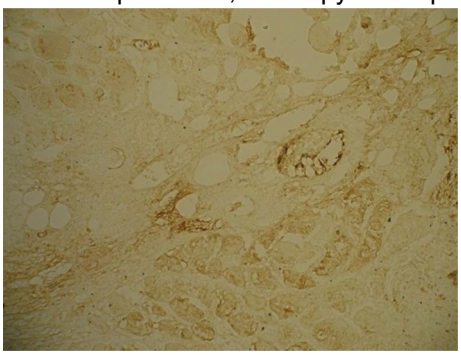

Рис. 18. 14-та доба клінічного дослідження (основна група). Центральні відділи виразки. Імуногістохімічне визначення фактору Віллебранда. Об. 20^x. Ок.10^x

Це можна розцінити, як більш рівномірне і більш повноцінне дозрівання грануляційної тканини за параметром зрілості ендотелію кровоносних судин.

У багатьох тканинах стовбурові клітини слугують своєрідною внутрішньою системою відновлення, що ділиться суттєво без обмежень на поповнення інших клітин [4]. При поділі стовбурових клітин кожна нова має потенціал залишитися стовбуровою клітиною або стати іншим типом клітини з більш спеціалізованою функцією, тобто диференціюватися [9]. Універсальний механізм впливу стовбурових клітин кордової крові на репарацію в експерименті дозволив з'ясувати морфологічні особливості загоєння та використати методику трансплантації при трофічних виразках венозної етіології, що тривало не загоюються [10,11]. Результати морфологічного дослідження дозволяють об'єктивізувати уявлення про перебіг ранового процесу у даній категорії пацієнтів і підтверджують, що процеси загоєння після трансплантації значно прискорюються та відбуваються за рахунок формування колагенових волокон, відновлення ендотеліоцитів та дозрівання сполучної тканини.

Висновки. Трансплантація стовбурових клітин кордової крові спряє кращому і швидшому дозріванню грануляційної тканини, що видно як за більш рівномірними та інтенсивними процесами формування колагенових волокон (збільшення питомого об'єму колагенових волокон) та кровоносних судин (зменшення питомого об'єму кровоносних судин), так і за процесами дозрівання лімфоїдних (поліпотентних) клітин у фібробласти з більш повноцінною продукцією віментину в них та ендотеліоцитів з більш повноцінною продукцією фактору Віллебранда, а повне розсмоктування фібриноїдного некрозу в основній групі спостережене у порівнянні з контрольною групою пацієнтів говорить про більш швидке і повноцінне загоєння виразки.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні віддалених наслідків трансплантації клітин кордової крові пацієнтам з венозними трофічними виразками, що тривало не загоюються, на підставі планіметричних досліджень та визначення якості життя пацієнтів.

References

1. Pyptyuk OV, Telemukha SB, Pyptyuk VO. Shlyakhy pokrashchannya likuvannya khvorykh iz khronichnymy trofichnymy vyrazkamy nyzhnikh kintsivok riznoho genezu [Ways to improve the treatment of patients with chronic trophic ulcers of the lower extremities of different genesis]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya Medytsyna*. 2012; 2(44): 86-91. [Ukrainian]
2. Polyachenko YuV, Nikonenko OS, Salyutin RV, Komarov YuV, Palyanytsya SS, Borys RM. Klitynna transplantatsiya: normatyvno-pravovi aspekty, perspektyvy ta napryamky klinichnoho vykorystannya [Cell transplantation: regulatory aspects, prospects and directions of clinical use]. *Klitynna ta orhanna transplantol.* 2013; 1(2): 28-34. [Ukrainian]. doi: 10.22494/COT.V1I1.50
3. Rusyn VI, Korsak VV, Dikker HM, Mytrovka BA. Likuvannya venoznykh trofichnykh vyrazok [Treatment of venous trophic ulcers]. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya Medytsyna*. 2011; 2(40): 222-225. [Ukrainian]
4. Shulha MV, Tsarivska YaM Biotekhnolohichni aspekty vykorystannya mezenkhimalnykh, embrionalnykh, stromalnykh ta indukovanykh plyurypotentnykh stovburovykh klityn [Biotechnological aspects of using mesenchymal, embryonic, stromal and induced pluripotent stem cells]. *Science and Education a New Dimension. Natural and Technical Sciences*. 2018; VI(17/157): 34-37. [Ukrainian] doi: 10.31174/SEND-NT2018-157VI17-08
5. Obzor dokladov, predstavlennykh na Vsemirnom konhresse po pupovinnoy krovi i innovatsionnym podkhodam k lecheniyu serpovidnokletochnoy anemii v Monako 24-27 oktyabrya 2013 hoda [Review of papers presented at the World Congress on Cord Blood and Innovative Approaches to the Treatment of Sickle Cell Disease in Monaco, October 24-27, 2013]. *Kletochnaya i orhannaya transplantol*. 2014; 2(1): 90-94. [Russian]
6. Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, Volarevic V. Therapeutic Use of Mesenchymal Stem Cell-Derived Exosomes: From Basic Science to Clinics. *Pharmaceutics*. 2020; 12(5): 474. doi: 10.3390/pharmaceutics12050474

7. Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. Mesenchymal stem cell perspective: cell biology to clinical progress. *NPJ Regenerative medicine*. 2019; 4(1): 1-15. doi: 10.1038/s41536-019-0083-6
8. Ferreira T, Rasband W. *Image J User Guide*. NY: National Institute of Health; 2012. 187 p.
9. Pasteur I, Tron'ko M. Klinichni doslidzhennya z vykorystannya stovburovykh klityn u likuvanni patsiyentiv iz syndromom diabetychnoi stopy zhidno z bazoyu danykh saytu ClinicalTrials.gov [Clinical trials on the use of stem cells in the treatment of patients with diabetic foot syndrome according to the database of the site ClinicalTrials.gov]. *Endokrinologiya*. 2020; 25(3): 251-266. doi: 10.31793/1680-1466.2020.25-3.251
10. Dombrovskyi DB, Olinyk YuV, Davydenko IS. Morfolohichni osoblyvosti reheneratsiyi trofichnoi vyrazky venoznoho henezu pry zastosuvanni stovburovykh klityn kordovoi krovi v eksperymenti [Morphological features of regeneration of trophic ulcer of venous genesis with the use of cord blood stem cells in the experiment]. *Visnyk Vinnytskoho natsionalnoho medychnoho universytetu*. 2018; 22(3): 412-416. [Ukrainian]. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(3)-03
11. Pikus PO, Rymar SYu, Shuvalova NS, Buchek PV. Morfolohichni osoblyvosti vidnovlennya pechinky shchuriv na modeli tsyrozu, indukovanoho CCL4, pislya transplantatsiyi mezenkhimalnykh stovburovykh klityn pupovyny lyudyny [Morphological features of rat liver regeneration in a model of CCL4-induced cirrhosis after human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation]. *Faktory eksperymentalnoi evolyutsiyi orhanizmiv*. 2020; 26: 252-258. [Ukrainian] doi: 10.7124/FEEO.v26.1275

УДК 616.14-002-009.85-089.843-003.93:576.35

МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОЙ ЭТИОЛОГИИ ПОСЛЕ ТРАНСПЛАНТАЦИИ СТВОЛОВЫХ КЛЕТОК КОРДОВОЙ КРОВИ

Олиник Ю. В., Домбровский Д. Б., Давыденко И. С.

Резюме. *Цель исследования* – проанализировать степень активности регенеративных процессов у пациентов с длительно незаживающими трофическими венозными язвами нижних конечностей, на фоне клеточной трансплантации стволовых клеток кордовой крови и без нее.

В исследовании приняли участие 32 пациента с длительно незаживающими трофическими венозными язвами венозной этиологии.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что процесс заживления у пациентов основной группы начинался с первых суток после трансплантации уменьшением периульцелярного отека и воспалительной гиперемии мягких тканей вокруг язвы. При исследовании гистологических особенностей центральных отделов язвы пациентов контрольной группы на пятые сутки после начала лечения установлено, что поверхность дна язв покрыта однородными массами по типу фибриноидного некроза. Язвы имеют переменную глубину, местами достигают клетчатку, при этом потовые и сальные железы, волосяные фолликулы по ходу дефектов полностью разрушены, в этих местах отмечаются кровоизлияния и молодая грануляционная ткань. У пациентов основной группы поверхность дна язв на всем протяжении покрыта однородными массами по типу фибриноидного некроза, однако массы фибриноидного некроза выражены визуально в три раза меньше, чем в контрольной группе, но они все время чередуются с «прожилками», которые состоят из клеток типа лимфоидных. Иммуногистохимическая методика на фактор Виллебранда у пациентов основной группы позволила выявить неравномерно разбросанные небольшие компактные группы положительно окрашенных клеток, которые следует оценить как ячейки новообразования кровеносных сосудов, более равномерно распределенных среди кровеносных сосудов грануляционной ткани, в отличие от контрольной группы.

На 14-сутки клинического исследования в дне язвы в основной группе наблюдались морфологические признаки лучшего созревания грануляционной ткани, что видно как по более равномерным и интенсивным процессам формирования коллагеновых волокон (увеличение удельного объема коллагеновых волокон) и кровеносных сосудов (уменьшение удельного объема кровеносных сосудов), так и по процессам созревания лимфоидных (полипотентных) клеток в фибробласты с более полноценной продукцией виментина в них, и эндотелиоцитов с более полноценной продукцией фактора Виллебранда в них. Отмечается более полное рассасывание масс фибриноидного некроза в основной группе наблюдения по сравнению с контрольной группой пациентов, что способствует более быстрому и полноценному заживлению язвы.

Ключевые слова: кордовая кровь, стволовые клетки, трансплантация, венозная трофическая язва.

UDC 616.14-002-009.85-089.843-003.93:576.35

Morphological Peculiarities of Trophic Ulcers of Venous Etiology after Cord Blood Stem Cell Transplantation

Olinik Y. V., Dombrovskiy D. B., Davydenko I. S.

Abstract. *The aim.* The research deals with analysis of the degree of regenerative processes activity in patients with trophic venous ulcers of the lower extremities that do not heal for a long time on the background of cell transplantation of cord blood stem cells and without.

The study involved 32 patients with long-term non-healing trophic venous ulcers of venous etiology.

Results and discussion. The study results showed that the healing process of the main group patients began in the first days after transplantation to reduce pericellular edema and inflammatory hyperemia of the soft tissues around the ulcer. When examining the histological features of the central skin ulcers of patients in the control group on the fifth day after treatment, we found out that the bottom surface of the ulcers was covered with homogeneous masses of the type of fibrinoid necrosis. Ulcers had a variable depth, in some places reached the fiber, with sweat and sebaceous glands, hair follicles in the course of defects were completely destroyed, in these places there were hemorrhages and young granulation tissue.

In patients of the main group, the surface of the bottom of the ulcer was covered with homogeneous masses of fibrinoid necrosis, but the masses of fibrinoid necrosis were visually expressed three times less than in the control group, but the most important was that they always alternated with “veins” consisting of cells type of lymphoid. Immunohistochemical analysis for Willebrand factor in patients of the main group revealed unevenly scattered small compact groups of positively stained cells, which should be evaluated as foci of neoplasms of blood vessels more evenly distributed among the blood vessels of granulation tissue, in contrast to the control group.

On the 14th day of the clinical study at the bottom of the ulcer in the main group there were morphological signs of better maturation of granulation tissue, as seen by more uniform and intensive processes of collagen fiber formation (increase in specific volume of collagen fibers) and blood vessels (decrease in specific volume of blood vessels) and the maturation of lymphoid (polypotent) cells into fibroblasts with more complete production of vimentin in them and endothelial cells with more complete production of Willebrand factor in them. It should be noted that there was a more complete resorption of fibrinoid necrosis masses in the main observation group compared to the control group of patients, which should also contribute to faster and more complete healing of the ulcer.

Keywords: cord blood, stem cells, transplantation, venous trophic ulcer.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.046
УДК 618.214+618.36]-091:616.155.194
Тюлєнєва О. А., Давиденко І. С., Гоян А. В., Тюлєнєва В. О.

ГІСТОХІМІЧНА ОЦІНКА ПРОЦЕСІВ ОКИСНЮВАЛЬНОЇ МОДИФІКАЦІЇ БІЛКІВ В ЕКСТРАВІЛЬОЗНОМУ ТРОФОБЛАСТІ МАТКОВО-ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДІЛЯНКИ ПРИ ЗАЛІЗОДЕФІЦИТНІЙ АНЕМІЇ ВАГІТНИХ

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

Метою дослідження було встановлення гістохімічних особливостей процесів окиснювальної модифікації білків у фракціях екстравільозного цитотрофобласта матково-плацентарної ділянки залежно від ступеня залізодефіцитної анемії вагітних.

Гістохімічним методом за допомогою реакції з бромфеноловим синім на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo та шляхом комп'ютерної мікроденситометрії були встановлені кількісні характеристики окиснювальної модифікації білків в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії вагітних. Досліджено 74 біоптати матково-плацентарної ділянки спостережень фізіологічної вагітності та гестації на фоні залізодефіцитної анемії I, II та III ступенів тяжкості. Встановлено, що при фізіологічній вагітності співвідношення між «кислими» та «основними» білками в клітинах трофобласта характеризується переважанням «кислих» білків, причому рівномірно як у внутрішньосудинній, так і позасудинній фракціях цитотрофобласта. Посилення процесів окиснювальної модифікації білків в цитотрофобласті матково-плацентарної ділянки при залізодефіцитній анемії I – II ступенів можна оцінити як помірне, з наростанням у клітинах ендотелійзаміщуючої фракції порівняно з інтерстиційною. При анемії III ступеня відмічено суттєве переважання «кислих» білків у внутрішньосудинному цитотрофобласті.

Висновки. При фізіологічному перебігу вагітності інтенсивність окиснювальної модифікації білків є рівномірною у всіх фракціях екстравільозного цитотрофобласта матково-плацентарної ділянки. У випадках гестації на фоні залізодефіцитної анемії в екстравільозному цитотрофобласті суттєва інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків корелює зі ступенем тяжкості анемії. Фонова залізодефіцитна анемія суттєво впливає на перебіг процесів окиснювальної модифікації білків в ендотелійзаміщуючому цитотрофобласті.

Ключові слова: окиснювальна модифікація білків, трофобласт, матково-плацентарна ділянка, залізодефіцитна анемія вагітних.

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

Вступ. Матково-плацентарна ділянка (МПД) або плацентарне ложе матки є осередком гестаційно зміненого ендометрію в місці прикріплення плодового яйця до стінки матки [1]. Ключовим механізмом у морфогенезі МПД є цитотрофобластична інвазія (ЦТІ) – процес міграції клітин цитотрофобласта (ЦТ) з плаценти в ендометрій і міометрій з подальшим вибірковим проникненням в артерії матки і модифікацією їх в розширені судинні канали, які забезпечують притік більшого об'єму крові до плаценти. Завдяки цьому встановлюється матково-плацентарний кровообіг, від якого залежать ріст і розвиток ембріона і плода [2].

Фракції екстравільозного або інвазивного ЦТ представлені інтерстиційним цитотрофобластом (ІЦ), багатоядерними гігантськими клітинами (БГК) та ендоваскулярним або ендотелійзаміщуючим цитотрофобластом (ЕЦ). ЕЦ необхідний для ремоделювання крупних радіальних артерій шляхом заміщення клітин ендотелію в складі інтими. БГК локалізуються на межі інвазивного процесу в міометрії і вважаються своєрідним резервом ЦТІ, який загалом і визначає можливість реалізації компенсаторно-пристосувальних реакції в матково-плацентарному комплексі та сприятливого завершення вагітності. Вважається, що глибина ЦТІ та її варіації у структурах МПД морфологічно визначаються та оцінюються переважно співвідношенням внутрішньосудинної та інтерстиційної (позасудинної) фракцій екстравільозного трофобласта [1, 2].

Залізодефіцитна анемія вагітних (ЗДАВ) є проблемою сучасного акушерства, її частота коливається в діапазоні 28 – 85%. В умовах залізодефіциту та ЗДАВ в організмі жінки розвивається системна патологія, зумовлена порушенням обміну білків, зниженням активності дихальних ферментів, обмеженням проліферативного потенціалу клітин, оксидативним стресом, гіпоксією та ендотеліальною дисфункцією, яка спричиняє різнопланову патологію в системі «мати-плацента-плід», ризики якої залежать від тяжкості перебігу анемії [3, 4, 5].

У попередніх наших дослідженнях аналіз глибини інвазії цитотрофобласта на матеріалі МПД спостережень вагітності на фоні ЗДАВ показав, при зростанні питомого об'єму позасудинного інвазивного трофобласта відсоток спіральних артерій з ознаками ЦТІ порівняно з фізіологічною гестацією або ж не змінювався або й суттєво знижувався [6].

Інтерес до окиснювальної модифікації білків (ОМБ) при ЗДАВ обумовлений тим, що анемічний стан супроводжується інтенсифікацією вільнорадикальних процесів у крові та тканинах, а залізодефіцит додатково здатен модифікувати ці процеси [7]. ОМБ в останній час перебуває у центрі уваги морфологів-плацентологів, ставши новим напрямком досліджень при різних патологічних станах фетоплацентарного комплексу, однак такий аспект вільнорадикальних процесів в екстравільозному ЦТ та структурах матково-плацентарної ділянки на фоні ЗДАВ досі не вивчався.

Сутність ОМБ полягає у тому, що окиснення аміногруп білків призводить до зміни співвідношення між аміно- та карбоксильними групами у них. Це співвідношення можна оцінити за допомогою гістохімічної методики на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo, при якій білки забарвлюються в різні кольори, залежно від їхніх властивостей за співвідношенням аміно- та карбоксильних груп: при переважанні аміногруп білки фарбуються в синій колір, а при явному переважанні карбоксильних груп – у червоний. Візуальна та кількісна оцінка ступеня ОМБ здійснюється мікроспектрофотометричним методом на цифрових зображеннях гістологічних зрізів, пофарбованих бромфеноловим синім за Mikel Calvo [7].

Мета даного **дослідження** полягала у встановленні гістохімічних особливостей процесів окиснювальної модифікації білків у фракціях екстравільозного цитотрофобласта матково-плацентарної ділянки залежно від ступеня залізодефіцитної анемії вагітних.

Матеріал та методи дослідження. Морфологічні дослідження проводилися упродовж 2015-2020 років на кафедрі патологічної анатомії Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, Україна). Біоматеріал для дослідження отримували під час операції кесарського розтину на підставі інформованої добровільної згоди вагітної жінки на забір посліду та матково-плацентарної ділянки.

Дослідження проведено з дотриманням основних біоетичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2008 рр.), а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

ЗДАВ є хронічною патологією, тому у дослідження бралися тільки випадки повного клінічного розвитку хвороби, коли залізодефіцит реєструвався за вмістом сироваткового заліза у крові вагітної ще за два-чотири тижні до появи характерних гематологічних змін. Для визначення ступенів тяжкості ЗДАВ за матеріалами медичної документації критерієм була концентрація гемоглобіну в крові вагітної: I ступінь ЗДАВ відповідав зниженню концентрації гемоглобіну до 100-91 г/л, II ступінь – 90-71 г/л, III ступінь – нижче 71 г/л. У всіх спостереженнях анемія була гіпохромною. Досліджено 74 біоптати МПД спостережень фізіологічної вагітності та гестації на фоні ЗДАВ I, II та III ступенів тяжкості. Термін пологів 37-40 тижнів. Кількість спостережень у конкретних групах дослідження надані у **таблиці 1**.

Матеріал фіксували у 10% водному нейтральному розчині формаліну 24 години, після чого проводили спиртову дегідратацію та заливку в парафін за стандартною процедурою. На серійних гістологічних зрізах товщиною 5 мкм виконували: 1) імуногістохімічну методику з первинними антитілами проти плацентарного лактогену з термічним викриттям антигену та стрепт-авідин-біотиновою системою візуалізації (DAKO) для ідентифікації екстравільзного цитотофобласта (плацентраний лактоген є специфічним білком вагітності і у МПД зустрічається тільки в трофобластних клітинах); 2) гістохімічну реакцію з бромфеноловим синім на «кислі» та «основні» білки за Mikel Calvo, дотримуючись усіх процедур стандартизації. Отримували цифрові копії зображення за допомогою мікроскопа Delta Optical Evolution 100 (планахроматичні об'єктиви) та цифрової камери Olympus SP-550UZ. У середовищі комп'ютерної програми ImageJ (1.48, W. Rasband, National Institutes of Health, USA) у системі оцінки кольору RGB визначали коефіцієнт R/B за алгоритмом [7]. Коефіцієнт R/B, як показник співвідношення між аміно- та карбоксильними групами в білках конкретної локалізації, був мірою ОМБ. Для коефіцієнта R/B обраховували середню арифметичну та її похибку, розбіжності у середніх тенденціях перевіряли за допомогою непарного критерію Стьюдента після позитивної перевірки вибірки на нормальність розподілу в ній за критерієм Shapiro-Wilk (комп'ютерна програма PAST 4.05, вільна ліцензія, O. Hammer, 2021) [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Екстравільозний цитотрофобласт в гістологічних зрізах ми знаходили в структурах МПД в різних позиціях, всі вони певною мірою складні для ідентифікації трофобласта. Імуновізуалізація за плацентарним лактогеном трофобластних клітин у

плацентарному ложі матки продемонстрована на **рисунку 1**. Унікальні властивості ендоваскулярних трофобластних клітин полягають у здатності вбудовуватися зсередини в стінки спіральних артерій матки для подальшої їх гестаційної трансформації, імітуючи фенотип ендотеліальних клітин.

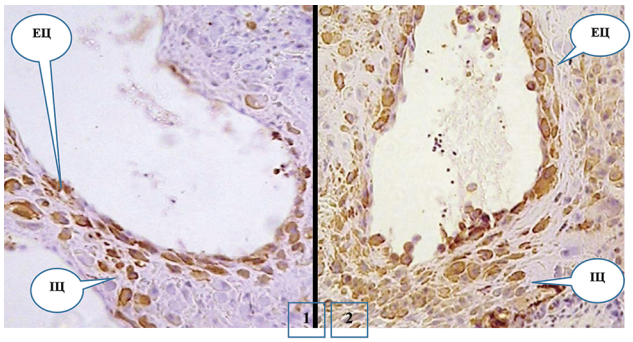

Рис. 1. Матково-плацентарна ділянка у 39-40 тижнів вагітності – екстравільозний цитотрофобласт: ЕЦ – ендоваскулярний цитотрофобласт, ІЦ – інтерстиційний цитотрофобласт. 1 – фізіологічна вагітність, 2 – вагітність на фоні ЗДАВ. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти плацентарного лактогену з використанням діамінобензидину і дозабарвленням ядер гематоксиліном Майера. Об.40^{x}, Ок.10^{x}

У спостереженнях на фоні ЗДАВ відмічено інтенсифікацію ЦТІ за рахунок обох фракцій екстравільозного ЦТ, однак імуноекспресія плацентарного лактогену суттєво зростала переважно у клітинах позасудинного трофобласта. Очевидно, при гіпоксичних станах материнського організму, зокрема при ЗДАВ, посилена проліферація клітин екстравільозного трофобласта повинна забезпечити адекватну гестаційну трансформацію судин матково-плацентарної ділянки та покращення перфузії інтервільозного простору плаценти.

Цікавість до ОМБ при ЗДАВ пов'язана із тим, що залізодефіцитний стан спричиняє суттєву модифікацію білків у різних структурах матково-плацентарного комплексу. При цьому не завжди вдається передбачити ефекти, які можуть розвиватися, як це було показано у дослідженнях Іліки В. В. (2018) [7] шляхом кількісної оцінки окиснювальної модифікації білків та обмеженого протеолізу в ендотелії судин хоріальних ворсин плаценти.

Отримані усереднені показники коефіцієнту R/B в екстравільозному ЦТ матково-плацентарної ділянки при фізіологічній вагітності та при ЗДАВ подані у **таблиці 1**.

З наведених даних видно, що при фізіологічній вагітності коефіцієнт R/B в екстравільозному ЦТ МПД в середньому є суттєво вищим за одиницю, тобто співвідношення між «кислими» та «основними» білками в клітинах трофобласта навіть в нормі характеризується переважанням «кислих» білків, причому рівномірно як у внутрішньосудинній так і позасудинній фракціях ЦТ. При ЗДАВ коефіцієнт R/B є ще більшим, ніж при фізіологічній вагітності, що слід визначити як зростання інтенсивності ОМБ в клітинах екстравільозного трофобласта в умовах гіпоксії та залізодефіциту.

Посилення процесів ОМБ в цитотрофобласті МПД при ЗДАВ I – II ступенів за різницею між середніми арифметичними у досліджених вибірках можна оцінити як помірне. При цьому слід відмітити наростання ОМБ у клітинах ендотелійзаміщуючої фракції ЦТ порівняно з інтерстиційною (**рис. 2, 3**).

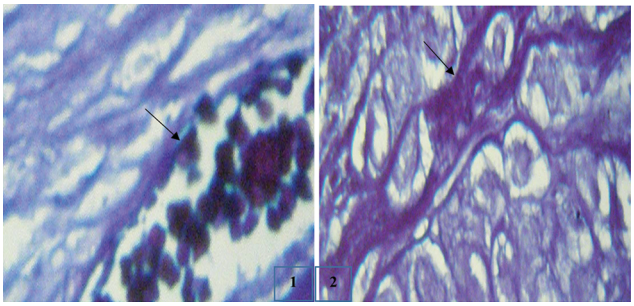

Рис. 2. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів вагітності – ендотелійзаміщуючий інвазивний цитотрофобласт: 1 – спостереження фізіологічної вагітності, 2 – вагітність на фоні ЗДАВ. Гістохімічна методика на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.40^{x}, Ок.10^{x}

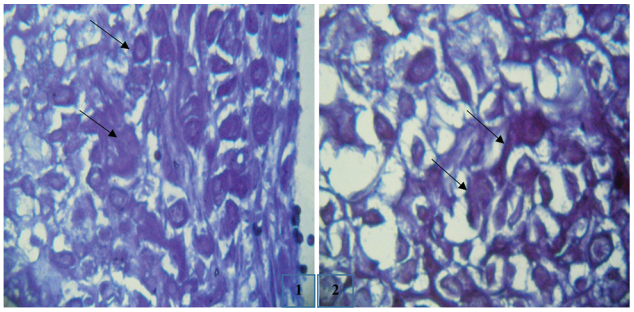

Рис. 3. Матково-плацентарна ділянка у 39 – 40 тижнів вагітності – інвазивний цитотрофобласт: 1 – спостереження фізіологічної вагітності, 2 – вагітність на фоні ЗДАВ. Гістохімічна методика на «кислі» та «основні» білки з бромфеноловим синім за Mikel Calvo. Об.40^{x}, Ок.10^{x}

Таблиця 1 – Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на кислі та основні білки за Mikel Calvo в екстравільозному трофобласті матково-плацентарної ділянки (M±m)

Коефіцієнт R/B при гістохімічному забарвленні на кислі та основні білки за Mikel Calvo	Фізіологічна вагітність (n=20)	Основні групи		
		ЗДАВ I ст (n=20)	ЗДАВ II ст (n=18)	ЗДАВ III ст (n=16)
Позасудинний трофобласт	1,18±0,014	1,19±0,015	1,20±0,012	1,31±0,014
Внутрішньосудинний трофобласт	1,19±0,011	1,22±0,012	1,24±0,014	1,36±0,016

Дані **таблиці 1** демонструють, що при ЗДАВ III ступеня коефіцієнт R/B суттєво зростає в клітинах трофобласта у різних структурах МПД, однак переважає інтенсифікація ОМБ в ендотелійзаміщуючому цитотрофобласті.

Колективом науковців на чолі з Mendes S (2020) [9] було доведено, що порушення окисновідновного гомеостазу матки перешкоджає функції екстравільозного трофобласта у процесі плацентації: дослідження ролі специфічних окисних модифікацій білків в ендотеліоцитах судин і стромальному компоненті плаценти за допомогою моделі клітинної культури ЕЦ, in vitro показало зменшення рухливості та інвазивної спроможності клітин екстравільозного трофобласта у морфогенезі плаценти.

Таким чином, описані у цьому дослідженні особливості ОМБ в клітинах різних фракцій екстравільозного трофобласта, обумовлені залізодефіцитом та гіпоксією, можна розцінювати як суттєвий фактор порушення цитотрофобластичної інвазії у структури матково-плацентарної ділянки і, як наслідок, недостатності гестаційної трансформації плацентарного ложа матки при ЗДАВ.

Висновки

1. При фізіологічному перебігу вагітності інтенсивність окиснювальної модифікації білків є рівномірною у всіх фракціях екстравільозного цитотрофобласта матково-плацентарної ділянки.
2. У випадках гестації на фоні залізодефіцитної анемії в екстравільозному цитотрофобласті суттєва інтенсифікація процесів окиснювальної модифікації білків корелює зі ступенем тяжкості анемії. Фонова залізодефіцитна анемія суттєво впливає на перебіг процесів окиснювальної модифікації білків в ендотелійзаміщуючому цитотрофобласті.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується доповнити отримані дані про окиснювальну модифікацію білків результатами гістохімічних досліджень процесів обмеженого протеолізу в екстравільозному цитотрофобласті матково-плацентарної ділянки та міометрію при залізодефіцитній анемії вагітних.

References

1. Burton GJ, Fowden AL. The placenta: a multifaceted, transient organ. *Philos Trans R Soc Lond Ser B Biol Sci*. 2015; 370(1663): 20140066. doi: 10.1098/rstb.2014.0066
2. Pijnenborg R, Brosens I, Romero R. *Placental Bed Disorders*. Cambridge: Cambridge University Press; 2010. 301 p.
3. Figueiredo ACMG, Gomes-Filho IS, Silva RB, Pereira PPS, Mata FAFD, Lyrio AO, et al. Maternal Anemia and Low Birth Weight: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2018; 10(5): 601. doi: 10.3390/nu10050601
4. Gaillard R, Eilers PH, Yassine S, Hofman A, Steegers EA, Jaddoe VW. Risk factors and consequences of maternal anaemia and elevated haemoglobinlevels during pregnancy: a population-based prospective cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2014; 28(3): 213-226. doi: 10.1111/ppe.12112
5. Syusyuka VH, Kolokot NH, Byelenichev IF Markery oksydatyvnoho stresu u vahitnykh iz zatrymkoyu rostu ploda ta yikhniy vplyv na rezul'taty rozrodzhennya [Markers of oxidative stress in pregnant women with fetal growth retardation and their impact on delivery]. *Zdorov'ya zhinky*. 2019; 8(144): 48-52. [Ukrainian]
6. Tiulienieva OA, Davydenko IS, Hoian AV, Yasnikovs'ka SM, Tiulienieva VO. Rol' porushennya tsytotrofoblastychnoyi invaziyi u matkovo-platsentarniy dilyantsi pry zalizodefitsytniy anemiyi vahitnykh u morfohenezi khronichnoyi nedostatnosti poslidu [The role of cytotrophoblastic invasion in the uterine-placental region in iron deficiency anemia in pregnant women in the morphogenesis of chronic fecal insufficiency]. *Aktual'ni problemy transportnoyi medytsyny*. 2020; 4(62): 68-79. [Ukrainian]
7. Ilika VV. Kil'kisni kharakterystyky obmezhenoho proteolizu v endoteliotsytakh krovonosnykh sudyn platsenty pry poyednanni zapalennya poslidu ta zalizodefitsytnoyi anemiyi vahitnykh [Chemiluminescent Studying of Nitro-Peroxides in Placental Structures in Chorionamnionitis and Basal Deciduitis in Pregnant Women with Iron Deficiency Anemia]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2018; 5(14): 36-40. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.05.036
8. Hammer O. *PAST: Paleontological Statistics, Version 4.05. Reference manual*. Oslo: Natural History Museum University of Oslo; 2021. 284 p.
9. Mendes S, Timóteo-Ferreira T, Soares AI, Rodrigues AR, Silva AMN, Silveira S, et al. Age-related oxidative modifications to uterine albumin impair extravillous trophoblast cells function. *Free Radical Biology and Medicine*. 2020; 20(152): 313-322. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2020.03.020

УДК 618.214+618.36]-091:616.155.194

ГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОЦЕССОВ ОКИСЛИТЕЛЬНОЙ МОДИФИКАЦИИ БЕЛКОВ В ЭКСТРАВИЛЛЕЗНОМ ТРОФОБЛАСТЕ МАТОЧНО-ПЛАЦЕНТАРНОЙ ОБЛАСТИ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ БЕРЕМЕННЫХ

Тюленева Е. А., Давыденко И. С., Гоян А. В., Тюленева В. А.

Резюме. *Целью* исследования было установление гистохимических особенностей процессов окислительной модификации белков во фракциях экстравиллезного цитотрофобласта маточно-плацентарной области в зависимости от степени железодефицитной анемии беременных.

Гистохимическим методом с помощью реакции с бромфеноловым синим на «кислые» и «основные» белки по Mikel Calvo и путем компьютерной микроденситометрии были установлены количественные характеристики окислительной модификации белков в экстравиллезном трофобласте маточно-плацентарной области при железодефицитной анемии беременных. Исследовано 74 биоптата плацентарного ложа матки наблюдений физиологической беременности и гестации на фоне железодефицитной анемии I, II и III степеней тяжести.

Установлено, что при физиологической беременности соотношение между «кислыми» и «основными» белками в клетках трофобласта характеризуется преобладанием «кислых» белков, причём равномерно как во внутрисосудистой, так и внесосудистой фракциях цитотрофобласта. Усиление процессов окислительной модификации белков в цитотрофобласте маточно-плацентарной области при железодефицитной анемии I – II степеней можно оценить как умеренное, с нарастанием в клетках эндотелийзамещающей фракции по сравнению с интерстициальной. При анемии III степени отмечено существенное преобладание «кислых» белков во внутрисосудистом цитотрофобласте.

При физиологическом течении беременности интенсивность окислительной модификации белков является равномерной во всех фракциях экстравиллезного цитотрофобласта маточно-плацентарной области. В случаях гестации на фоне железодефицитной анемии в экстравиллезном цитотрофобласте существенная интенсификация процессов окислительной модификации белков коррелирует со степенью тяжести анемии. Фоновая железодефицитная анемия значительно влияет на ход процессов окислительной модификации белков в эндотелийзамещающем цитотрофобласте.

Ключевые слова: окислительная модификация белков, трофобласт, маточно-плацентарная область, железодефицитная анемия беременных.

UDC 618.214+618.36]-091:616.155.194

Histochemical Evaluation of the Processes of Protein Oxidative Modification in the Extravillous Cytotrophoblast of the Utero-Placental Bed during Iron-Deficiency Anemia in Pregnancy

Tiulienieva O. A., Davydenko I. S., Hoian A. V., Tiulienieva V. O.

Abstract. Utero-placental bed is the cumulation of gestationally altered endometrium at the place of ovum attachment to the uterine wall. The key mechanism of this process is the cytotrophoblastic invasion. During iron deficiency anemia, an increase in the specific volume of the extravascular invasive trophoblast is taking place. Concern for the protein oxidative modification in iron deficiency anemia is due to the fact that in conditions of hypoxia, free radical processes in the blood and tissues are enhanced, and iron deficiency is additionally able to modify this problem.

The purpose of the study was to establish the histochemical features of the processes of protein oxidative modification in the fractions of extravillous cytotrophoblast of the utero-placental bed depending on the degree of iron deficiency anemia in pregnant women.

Material and methods. Quantitative characteristics of protein oxidative modification in the extravillous trophoblast of the utero-placental bed of pregnant women with iron deficiency anemia by means of the histochemical method using reactions with Bromophenol Blue on “acidic” and “basic” proteins according to Mikel Calvo method and computer microdensitometry. We studied 74 biopsies of the utero-placental bed of pregnant women with iron deficiency anemia of I, II and III degrees. The term of gestation was 37-40 weeks.

Results and discussion. During physiological pregnancy, the ratio between “acidic” and “basic” proteins in trophoblast cells, even normally, is characterized by a predominance of “acidic” proteins, and evenly in both intravascular and extravascular fractions of cytotrophoblast. Intensification of processes of protein oxidative modification in the cytotrophoblast of the utero-placental bed during iron deficiency anemia of I-II degrees can be assessed as moderate, with an increase in the cells of the endothelium-replacing fraction of cytotrophoblast compared with the interstitial. In conditions of anemia of III degree, a significant predominance of “acidic” proteins in the intravascular cytotrophoblast was noted.

Conclusion. During the physiological pregnancy, the intensity of protein oxidative modification was equal in all fractions of the extravillous cytotrophoblast in the utero-placental bed. In the case of gestation with iron deficiency anemia, significant intensification of the protein oxidative modification in the extravillous cytotrophoblast correlated with the severity of anemia. Background iron deficiency anemia significantly affected the processes of protein oxidative modification in the endothelium-replacing cytotrophoblast.

Keywords: protein oxidative modification, trophoblast, utero-placental bed, iron deficiency anemia in pregnancy.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.052
УДК 616.36:599.323.4

Филенко Б. М., Винник Н. І., Коптев М. М., Проскурня С. А., Кислий В. Ф.

ВІДТВОРЕННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ ВПЛИВУ НА ПЕЧІНКУ ГОСТРОГО СТРЕСУ ШЛЯХОМ ФІКСАЦІЇ ЩУРІВ ЗА ШИЙНУ СКЛАДКУ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна
borysfylenko@gmail.com

Не зважаючи на тривалу історію свого вивчення, проблематика стресу залишається актуальною понині. Вивчення впливу стресу на живий організм без використання експериментальних досліджень наразі не можливе. Існує низка способів моделювання гострих стресових реакцій у організмі піддослідних тварин, зокрема фіксація мишей за шийну складку, яка не потребує значних витрат та є нескладною у виконанні. Але на сьогодні мало відомостей про використання цієї методики для відтворення гострої стресової реакції у щурів; зокрема, для вивчення впливу іммобілізаційного стресу на печінку. Метою дослідження було вивчити вплив на морфологію печінки білих щурів експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку протягом 6-ти годин. У відповідності з міжнародними біоетичними принципами, робота виконана на 20 білих щурах-самцях. Першу, контрольну, групу склали 10 інтактних тварин, другу, експериментальну, групу – 10 щурів, які зазнали впливу гострого іммобілізаційного стресу унаслідок фіксації за шийну складку протягом 6 годин. Після евтаназії проводилося макро- та мікроскопічне дослідження печінки. Мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном та еозином. Гістологічне вивчення препаратів печінки щурів ІІ-ої групи показало, що на гістологічному рівні експериментальна модель відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку протягом 6-ти годин викликає суттєві зміни. Особливо вони проявилися на рівні кровоносного русла печінки. Так, відмічалося повнокров'я та явища тромбозу міжчасточкових вен. Центральні вени також були повнокровними, відмічалося значне розширення перисинусоїдних просторів. Зміни на рівні гемомікроциркуляторного русла характеризувалися проявами застою крові та сладжування у більшості синусоїдних капілярів. Периваскулярно та в портальних трактах виявлялися явища інфільтрації тканин сегментоядерними нейтрофілами, а також макрофагами, лімфоцитами. Зміни визначалися і в клітинах печінки: явища каріопікнозу, субкапсулярний фокальний коліквацийний некроз в окремих гепатоцитах, гідропічна дистрофія в гепатоцитах, розміщених по периферії часточок печінки.

Ключові слова: щури, морфологія, печінка, стрес, фіксація за шкірну складку шиї.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження проведене в рамках комплексної міжкафедральної науково-дослідної теми Української медичної стоматологічної академії «Закономірності морфогенезу органів, тканин та судинно-нервових утворів у нормі, при патології та під впливом зовнішніх чинників», № державної реєстрації 0118U004457.

Вступ. Не зважаючи на тривалу історію свого вивчення, проблематика стресу залишається актуальною понині [1, 2]. Складна екологічна ситуація, соціально-економічні негаразди, прискорення ритму життя та збільшення інформаційного навантаження сприяють виникненню та розвитку в організмі сучасної людини постійного напруження, проявом якого є стресова реакція. Стресові реакції, що сформувалися в ході еволюційного розвитку, ґрунтуються на нейроендокринних і метаболічних зрушеннях, які з'являються під впливом різноманітних екзо- та ендогенних подразників, і є для живих організмів всезагальною сукупністю захисних і ушкоджувальних механізмів. У процесі еволюції стрес виникнув як важлива ланка процесу адаптації, проте тривала чи надмірна стресова реакція може стати основою патогенетичних механізмів найрізноманітнішої патології. Над вивченням механізмів виникнення, розвитку та перебігу стресових реакцій, пошуком нових методів підвищення резистентності до них, розробкою сучасних заходів із запобігання виникненню та лікування стресової патології нині працюють науковці різних спеціальностей. Вивчення впливу стресу на живий організм без використання експериментальних досліджень наразі не можливе. Існує низка способів моделювання гострих стресових реакцій у організмі піддослідних тварин, але перевагу намагаються віддавати тим, які є простими у виконанні, не потребують складного чи вартісного обладнання, відповідають біоетичним вимогам. Такою моделлю відтворення гострої стресової реакції є фіксація за шийну складку у мишей, яка не потребує значних витрат та є нескладною у виконанні [3]. Але на сьогодні мало відомостей про використання цієї методики для відтворення гострої стресової реакції у щурів; зокрема, для вивчення впливу іммобілізаційного стресу на печінку. В роботах останніх років використовувалися інші моделі [4, 5, 6, 7].

Мета дослідження: на підставі морфологічних досліджень вивчити вплив на печінку білих щурів експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку протягом 6-ти годин.

Матеріал та методи дослідження. У відповідності з міжнародними біоетичними принципами, робота виконана із дотриманням положень Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях (Страсбург, 1986 р.), Директиви Ради Європи 2010/63/EU, Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Дослідження проводилося на 20 білих щурах-самцях, маса тіла яких становила 240-260 грамів, вік – 8-10 місяців. Щурів утримували в стандартних умовах віварію академії на звичайному раціоні. Тварини були розподілені на 2 групи, по 10 особин у кожній. Першу, контрольну, групу склали інтактні тварини, які не залучалися до проведення жодних експериментів чи дослідів. У другій, експериментальній, групі перебували щури, які зазнали впливу гострого іммобілізаційного стресу.

За основу відтворення експериментальної моделі гострого іммобілізаційного стресу було обрано фіксацію за шийну складку. Із цією метою ненаркотизованих щурів іммобілізували шляхом підвішування за шийну складку атравматичним затискачем протягом 6 годин. Експеримент проводився натщесерце з 9 до 15 години.

Евтаназія тварин здійснювалася декапітацією через 2 години після завершення фіксації. Внутрішньоочеревинний наркоз проводився шляхом уведення тіопенталу натрію (50 мг/кг маси тіла). Після евтаназії проводилося розкриття черевної порожнини, огляд печінки та забір матеріалу для гістологічного дослідження. Шматочки печінки фіксували у 10% розчині формаліну; після відповідного проведення через спирти зростаючої концентрації, їх поміщали в парафін за звичайною методикою. Мікропрепарати забарвлювали гематоксиліном та еозином.

Результати дослідження та їх обговорення. Проведений, після розкриття черевної порожнини, огляд печінки візуальних відмінностей у щурів експериментальної групи від контрольних не виявив. Подальше мікроскопічне вивчення препаратів печінки щурів II-ої групи показало, що на гістологічному рівні експериментальна модель відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку протягом 6-ти годин викликає суттєві зміни. Особливо вони проявилися на рівні кровоносного русла печінки. Так, відмічалося повнокров'я та явища тромбозу міжчасточкових вен (**рис. 1**). Центральні вени також були повнокровними, відмічалося значне розширення перисинусоїдних просторів (**рис. 2**).

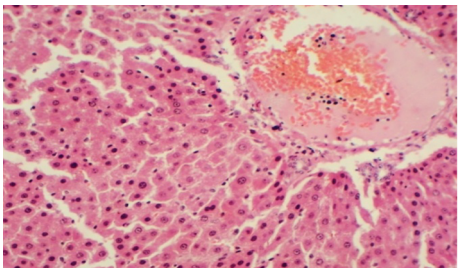

Рис. 1. Повнокров'я міжчасточкових вен з явищами тромбозу. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. х 100

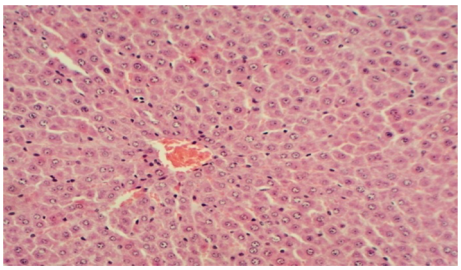

Рис. 2. Повнокров'я центральної вени з різким розширенням перисинусоїдних просторів. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. х 100

Зміни на рівні гемомікроциркуляторного русла характеризувалися проявами застою крові та сладжування у більшості синусоїдних капілярів (**рис. 3**).

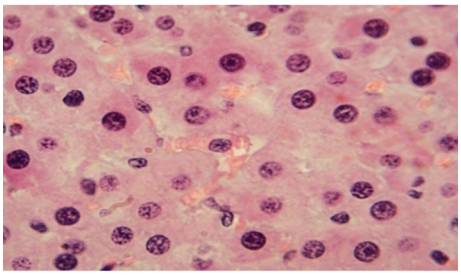

Рис. 3. Більшість синусоїдних капілярів з явищами застою крові та сладжування. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. х 400

Периваскулярно та в портальних трактах виявлялися явища інфільтрації тканин поодинокими сегментоядерними нейтрофілами, а також макрофагами, лімфоцитами.

Зміни визначалися і в клітинах печінки: явища каріопікнозу, субкапсулярний фокальний коліквацийний некроз в окремих гепатоцитах, гідропічна дистрофія в гепатоцитах, розміщених по периферії часточок печінки (**рис. 4**).

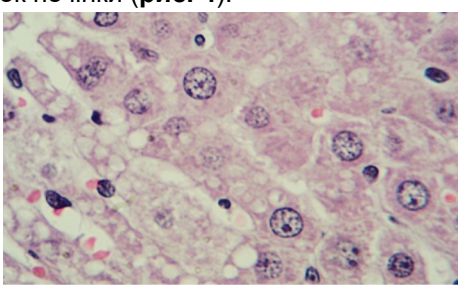

Рис. 4. Явища каріопікнозу в окремих гепатоцитах, на периферії часточок гепатоцити з гідропічною дистрофією. Забарвлення гематоксилін-еозин. Зб. х 400

Таким чином, використання експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку у печінці щурів експериментальної групи викликає суттєві морфологічні зміни, подібні до тих, що виникають під впливом фіксації щурів у положенні лежачи на спині [3, 4]. Виконане дослідження доводить виникнення структурних змін у печінці під впливом гострої стресової реакції, а також ефективність експериментальної моделі відтворення у щурів гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку.

Висновки. Вплив експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізайного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку щурів протягом 6-ти годин спричиняє розвитку у печінці піддослідних тварин повнокров'я міжчасточкових та центральних вен, явищ тромбозу, застою крові та сладжування еритроцитів у синусоїдних капілярах, різке розширення перисинусоїдних просторів, незначної периваскулярної змішаноклітинної інфільтрацію, явищ каріопікнозу, гідропічної дистрофії та фокального коліквацийного некрозу в окремих гепатоцитах.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення впливу експериментальної моделі відтворення гострого іммобілізаційного стресу шляхом атравматичного підвішування за шийну складку на печінку щурів на ультраструктурному рівні.

References

1. Haydey OS. Etiolohiya stress [Etiology of stress]. *Nauk-tekhn byul In-tu biolohiyi tvaryn ta Derzh n-d kontrol in-tu vetpreparativ ta korm. Dobavok*. 2012; 13(3/4): 416-9. [Ukrainian]
2. Vynnyk NI, Koptev MM, Sovhyrya SM, Filenko BM, Bilash SM. Current studies of ukrainian researchers of stress impact on chest organs: literature review. *Wiadomosci lekarskie*. 2017; 70(6): 1114-7.
3. Kirichek LT. *Stressprotektory v eksperimente i klinike* [Stress protectors in experiment and clinic]. Khar'kov: IPP «Kontrast»; 2008. 304 s. [Russian]
4. Torubara OO, Kyslyi VF, Koptev MM, Filenko BM. The use of torasemide as a stres protector in morphological research of hepatic reaction. V: *Abstract book of international Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientists «Biomedical perspectives»; 2019 Oct 16–18; Sumy.* Sumy: SumDU; 2019. p. 27.
5. Levchuk IYu, Shevchenko AV, Neryanov NO. Morfolohichna kharakterystyka pechinky shchuriv pislya vplyvu hostroho immobilizatsiynoho stresu na tli korektsiyi meksydolom [Morphological characteristics of rat liver after exposure to acute immobilization stress on the background of correction with mexidol]. V: *Tezy dopovidey 75-yi Vseukrayins'koyi student·s'koyi naukovoyi konferentsiyi «Medical students' conference in Poltava» (MEDSCOP 2019); 2019 Ber 29-30; Poltava*. Poltava: UMSA; 2019, s 75. [Ukrainian].
6. Ivanov AV, Bobyntsev II, Shepeleva OM, Kryukov AA, Andreyeva LA, Myasoyedov NF. Morfologicheskiye izmeneniya pecheni krys pri stresse i ikh osobennosti pri vvedenii semaksa [Morphological changes of the liver during stress and their features during the introduction of semax]. *Morfologiya*. 2017; 151(1): 40-43. [Russian].
7. Koptev MM, Pronina OM, Danilchenko SI, Royko NV, Vinnik NI, Filenko BM. Sravnitelnaya harakteristika izmeneniy strukturyi stenok vnutrilegochnyih bronhov kryisyi posle vozdeystviya raznyih modeley immobilizatsionnogo stressa [Comparative characteristics of changes of rat's intrapulmonic bronchi walls structure caused by different models of immobilizing stress]. Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron. nauch. zhurn. 2013; 1: http://7universum.com/ru/med/archive/item/329. [Russian].

УДК 616.36:599.323.4

ВОСПРОИЗВЕДЕНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ ВОЗДЕЙСТВИЯ НА ПЕЧЕНЬ ОСТРОГО СТРЕССА ПУТЕМ ФИКСАЦИИ КРЫС ЗА ШЕЙНУЮ СКЛАДКУ

Филенко Б. Н., Винник Н. И., Коптев М. Н., Проскурня С. А., Кислый В. Ф.

Резюме. Несмотря на длительную историю своего изучения, проблематика стресса остается актуальной по сей день. Изучение влияния стресса на живой организм без использования экспериментальных исследований пока невозможно. Существует ряд способов моделирования острых стрессовых реакций в организме подопытных животных, в частности фиксация мышей за шейную складку, которая не требует значительных затрат и является несложной в исполнении. Однако, сегодня мало сведений об использовании этой методики для воспроизведения острой стрессовой реакции у крыс; в частности, для изучения влияния иммобилизационного стресса на печень. *Целью* исследования было изучить влияние на морфологию печени белых крыс экспериментальной модели острого иммобилизационного стресса путем атравматического подвешивания за шейную складку в течение 6-ти часов. В соответствии с международными биоэтическими принципами, работа выполнена на 20 белых крысах-самцах. Первую, контрольную, группу составили 10 интактных животных, вторую, экспериментальную, группу – 10 крыс, подвергшихся воздействию острого иммобилизационного стресса путем фиксации за шейную складку

в течение 6 часов. После эвтаназии проводилось макро- и микроскопическое исследование печени. Микропрепараты окрашивали гематоксилином и эозином. Гистологическое исследование препаратов печени крыс II-й группы показало, что на гистологическом уровне экспериментальная модель воспроизведения острого иммобилизацинного стресса путем подвешивания за шейную складку в течение 6-ти часов вызывает существенные изменения. Особенно они проявились на уровне кровеносного русла печени. Так, отмечалось полнокровие и явления тромбоза междольковых вен. Центральные вены также были полнокровными, отмечалось значительное расширение перисинусоидних пространств. Изменения на уровне гемомикроциркуляторного русла характеризовались проявлениями застоя крови и сладжированием в большинстве синусоидальных капилляров. Периваскулярно и в портальных трактах оказывались явления инфильтрации тканей единичными сегментоядерными нейтрофилами, а также макрофагами, лимфоцитами. Изменения определялись и в клетках печени, где отмечены явления кариопикноза, субкапсулярный фокальный колликвационный некроз в отдельных гепатоцитах, гидропическая дистрофия в гепатоцитах, расположенных по периферии долек печени.

Ключевые слова: крысы, морфология, печень, стресс, фиксация за кожную складку шеи.

UDC 616.36:599.323.4

The Cervical Fold Suspension Model of Acute Stress in Rats and its Effect on the Liver

Filenko B. M., Vynnyk N. I., Koptev M. M., Proskurnya S. A., Kyslyi V. F.

Abstract. Stress-related studies remain relevant notwithstanding its long-lasting history of research. Experimental studies are crucial in the study the impact of stress on a living organism. Currently, there is a great variety of simulation animal acute stress reaction models, in particular, cervical fold suspension of mice, which is cost effective and easy-to-use. However, there are insufficient data on using this technique to reproduce the acute stress response in rats, particularly, in studying the impact of immobilization stress on the liver.

The purpose of the work was to study the impact of 6-hour-long *cervical fold suspension* simulation model of acute immobilization stress on the albino rats' liver.

Material and methods. Based on the international bioethical regulations, 20 male albino rats were involved into the study. The intact animals were assigned into group I (n=10) (control); the animals, exposed to 6-hour-long *cervical fold suspension* simulation model of acute immobilization stress were assigned to experimental group (n=10) (group II). After euthanasia, macro- and microscopic examination of the liver was performed. Micro-specimens were stained with hematoxylin and eosin.

Results and discussion. The macroscopic examination of the liver did not reveal any visual differences in the rats of the experimental group compared to the control ones. Histological study of the liver specimens of group II rats showed that the experimental model of simulated acute immobilization stress in rats by atraumatic cervical fold suspension for 6 hours caused significant changes. They were especially pronounced in the bloodstream of the liver, manifested by the plethora and the phenomena of interlobular vein thrombosis. The central veins were also plethoric and a significant dilatation of the perisinusoidal spaces was noted. Changes in the hemomicrocirculation were characterized by manifestations of blood stasis and sludge in most sinusoidal capillaries. We detected the phenomena of tissue infiltration by the segmented neutrophils, as well as macrophages and lymphocytes perivascularly and in the portal tracts. Changes were also found in the liver cells, namely, the phenomena of karyopyknosis; subcapsular focal colliquational necrosis in the individual hepatocytes; hydropic dystrophy in hepatocytes located on the periphery of the liver lobuli.

Conclusion. The implementation of experimental model of acute immobilization stress in rats by atraumatic cervical fold suspension caused significant histological changes in rat liver.

Keywords: rats, morphology, liver, stress, cervical fold suspension.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.056
УДК 616. 155.392-036.11
Винницька О. А., Дорош О. І., Дубей Л. Я., Дубей Н. В.

ІМУНОФЕНОТИПОВИЙ ПРОФІЛЬ БЛАСТНИХ КЛІТИН ЯК МАРКЕР ДІАГНОСТИКИ РЕЦИДИВІВ ГОСТРОЇ ЛІМФОБЛАСТНОЇ ЛЕЙКЕМІЇ У ДІТЕЙ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
katerinalavra@gmail.com

У роботі досліджено імунофенотипування лейкемічних клітин, проведено моніторинг мінімальної залишкової хвороби у дітей з гострою лімфобластною лейкемією за умов розвитку рецидивів та повної ремісії після застосування ALLIC-BFM 2009 цитостатичної терапії.

Метою роботи було визначення особливостей імунофенотипа бластних клітин кісткового мозку дітей з гострою лімфобластною лейкемією та оцінка прогнозу рецидивів. Терапію цитостатиками проводили за програмою міжнародної групи BFM – ALLIC-BFM 2009, затвердженої МОЗ України як галузевий стандарт.

Після завершення курсу хіміотерапії пацієнтів поділили на 2 групи: I група – пацієнти, у яких спостерігався рецидив захворювання; II група – пацієнти, у яких після завершення курсу хіміотерапії виявлена повна ремісія.

Встановлено, що після лікування на основі протоколу ALLIC-BFM 2009 у 88 % дітей виявлена повна ремісія, тоді як в 12% спостерігалися рецидиви.

У пацієнтів, у яких діагностовані рецидиви, у кістковому мозку виявлялося більше 6 % бластних клітин. При цьому, моніторування хворих з гострою лімфобластною лейкемією показало, що у пацієнтів з рецидивом захворювання після закінчення базисного лікування спостерігається підвищення рівня мінімальної залишкової хвороби більше 1 %.

Імунофенотипування бластних клітин у пацієнтів з рецидивом показало експресію лінійно-незалежних антигенів HLA – 93 %, Auti-TdT – 91 %, CD10 – 78 %, CD38 – 91 % та CD34 – 57 % та В-лінійних антигенів – CD19, CD22, CD58, CD79a, серед яких найвища експресія виявлена для антигена CD19. У пацієнтів з повною ремісією знижується експресія CD34 до 21±1,9 %, TdT до 22,5±2,8 % та експресія CD10 до 26±3,1 %, що вказує на відновлення процесів диференціації та дозрівання бластних клітин.

Встановлено низький рівень експресії CD45 – 28 % при рецидивах гострої лімфобластної лейкемії та високий – 89 % при повній ремісії захворювання. Експресія антигенів, характерних для Т-клітинної гострої лімфобластної лейкемії у кістковому мозку пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією як в період рецидиву, так і ремісії не виявлена. Водночас, у пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією в період рецидиву відмічена на високому рівні експресія мієлоїдних антигенів – 47% CD33 та 39% CD13, тоді як у пацієнтів у період ремісії ці показники були на рівні 19% CD33 та 16% CD13.

Ключові слова: імунофенотип, бластні клітини, антигени, мінімальна залишкова хвороба, гостра лімфобластна лейкемія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Вивчення впливу екологосоціальних та мікроекосоціальних чинників на розвиток патологічного стану у дітей шляхом удосконалення методів ранньої діагностики, лікування, профілактики», № держ. реєстрації 1119U100141, шифр Ін.1900/0001/19.

Вступ. Біологічно гетерогенною групою пухлинних захворювань системи крові є гостра лімфобластна лейкемія (ГЛЛ). Розвиток цієї патології відбувається внаслідок мутацій у стовбуровій клітині, внаслідок чого порушуються механізм проліферації та диференціювання незрілих лімфоїдних клітин кісткового мозку [1]. За цих умов неконтрольована проліферація клітин лейкемічного клону починає переважати над нормальними клітинами гемопоезу, що пригнічує процес кровотворення [2].

Походження лейкемічного клону при ГЛЛ відбувається з лімфоїдних клітин-попередників, у яких, під час онтогенезу В- чи Т-лімфоцитів, відбулися порушення нормального розвитку [3].

Цитологічні та цитохімічні ознаки бластних клітин лежать в основі діагностики і класифікації

гострих лейкемій [4]. Для діагностики використовуються цитохімічні реакції, цитоморфологічні методи для відокремлення лімфобластних лейкемій В- і Т-клітинного походження. Імунофенотипування є важливим елементом сучасної діагностики гострих лейкемій, оскільки дозволяє чітко визначити походження бластних клітин [5]. Імунофенотипові особливості бластних клітин лежать в основі класифікації ГЛЛ, що характеризується локалізацією на поверхні лімфобластів певних диференційованих антигенів або їх комбінацій. У дитячому віці найбільш часто зустрічається В-клітинний ГЛЛ, морфологічним субстратом якого є незрілі клітини, комітовані в В-лінійному напрямку [6].

Морфологічне дослідження та імунофенотипування кісткового мозку відіграє важливу роль у моніторингу наявності лімфобластів лейкемічного типу, оскільки для встановлення діагнозу необхідне визначення ряду клітинних антигенів.

Основною проблемою, що виникає після проведення поліхіміотерапії у дітей з ГЛЛ, в даний час залишаються рецидиви захворювання. Результат рецидиву може бути надзвичайно несприятливим як при проведенні поліхіміотерапії цитостатиками, так і трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин [7].

Розподіл бластних клітин за імунофенотипом при ГЛЛ не тільки дасть можливість з'ясувати походження неопластичного процесу, але й дозволить проаналізувати ефективність застосованої цитостатичної хіміотерапії.

В основі виникнення рецидивів лежить персистенція залишкових лейкемічних клітин або мінімальна залишкова хвороба (MRD, minimal residual disease) [8]. Визначення вмісту залишкових пухлинних клітин можливе тільки із застосуванням високочутливих методів дослідження. Одним з таких методів є метод багатопараметричної проточною цитофлуориметрії з використанням моноклональних антитіл. Цей метод заснований на ідентифікації лейкоз-асоційованого імунофенотипу пухлинних клітин на момент діагностики і потім відстеження клітин на етапах протипухлинної терапії [9].

Мета роботи – визначити особливості імунофенотипу бластних клітин кісткового мозку дітей з ГЛЛ та оцінити його прогностичне значення у розвитку рецидивів.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження включені 105 дітей (62 – хлопчики, 43 – дівчинки) віком від 12 місяців до 16 років (медіана віку становила 6 років) з діагнозом ГЛЛ, які знаходились на лікуванні у гематологічних відділеннях КНП ЧОР «Чернівецька обласна дитяча лікарня», КНП ІОР «Івано-Франківська дитяча обласна клінічна лікарня», КНП РОР «Рівненська обласна дитяча лікарня». Хворі поступали на первинне стаціонарне лікування з 11.05.2012 р. до 13.06.2016 р. Контроль за віддаленими результатами припинено 1 липня 2019 р. У дослідження не включали дітей, що вибули з-під нагляду через відмову батьків продовжувати хіміотерапію, та хворих, що до початку програмної терапії отримували цитостатики/преднізолон.

У всіх дітей ГЛЛ діагностовано вперше. Діагностику ГЛЛ проводили відповідно до протоколу МОЗ України №364 від 20.07.2005 року, згідно якого обов'язковими діагностичними заходами були: пункція кісткового мозку з наступним цитологічним, цитохімічним, імуноцитологічним і цитогенетичним/молекулярно-генетичним дослідженням лейкемічних (бластних) клітин (паралельно морфологічні дослідження проводилися також на бластних клітинах периферійної крові). В момент встановлення діагнозу проводили люмбальну пункцію для вивчення кількості клітин у ліквор. Крім базисного клінічного обстеження, при якому визначали ознаки геморагічного синдрому, інфекцій, порушень з боку внутрішніх органів, неврологічний статус, проводилося ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини, рентгенологічне дослідження органів грудної клітки та можливих (за клінічними симптомами) місць скелетних уражень, комп'ютерна томографія (КТ) або магнітно-резонансна томографія (МРТ) голови. Визначали також наявність або відсутність хромосомних аномалій та експресію прогностично важливих онкогенів.

Терапію цитостатиками проводили за програмою міжнародної групи BFM – ALLIC-BFM 2009, затвердженої МОЗ України як галузевий стандарт.

Повну ремісію захворювання констатували при ліквідації усіх проявів проліферативного синдрому, відсутності лейкемічних клітин у ліквор та при наявності <5% бластних клітин у пунктаті кісткового мозку. Якість ремісії контролювали шляхом вивчення мінімальної резидуальної хвороби молекулярно-генетичним або імуноцитологічним методами.

*Рецидив захворювання у пацієнтів фіксували за к*лінічними ознаками та лабораторними змінами, які повторювали розпал захворювання.

Після завершення курсу хіміотерапії пацієнтів поділили на 2 групи: I група – пацієнти, у яких спостерігався рецидив захворювання (12 пацієнтів); II група – пацієнти, у яких після завершення курсу хіміотерапії виявлена повна ремісія (93 пацієнти).

Імунофенотипова діагностика ГЛЛ ґрунтувалася на детальному вивченні антигенів мембрани і цитоплазми злоякісних клітин, тобто виявленні експресії на бластних клітинах лінійно-специфічних і стадієспецифічних маркерів, за допомогою панелі моноклональних антитіл (МКАТ). Сукупність поверхневих і цитоплазматичних маркерів у

більшості випадків ГЛЛ були основою встановлення лінійної належності, виділення стадій зрілості прекурсорів В- чи Т-лімфоцитів.

Визначення імунофенотипових характеристик бластних клітин проводили до лікування та після проведення першого курсу хіміотерапії.

В якості матеріала використовували зразки КМ. Імунофенотипування проводили на свіжих зразках аспірата КМ методом проточної цитофлуориметрії [9]. Для цього з використанням градієнта щільності (Histopaque-1077 (Sigma)) зі зразка тканини КМ, який отриманий після діагностичної пункції, виділяли мононуклеарне кільце. Потім відбирали отримані клітини, проводили лізування еритроцитів і двічі відмивали в розчині фосфатного буфера. Отриману суспензію клітин в концентрації 1 млн / мл вносили в сухі чисті пробірки (по 100 мкл) і додавали МКАТ в кількості, зазначеній фірмою-виробником в інструкції по застосуванню.

Ідентифікацію антигенів проводили з використанням широкої панелі МКАТ (Becton Dickinson, США і DAKO, Данія). МКАТ, які використовували у дослідженні були кон'юговані з флюорохромами флюоресцеїн-ізотіоціанатом (FITC) або фікоеритрином (PE). Панель МКАТ включала 22 типи, спрямованих до різних кластерів диференціації (CD):

- лінійно-незалежні – CD34, HLA-DR, CD38, CD10, Anti-TdT;
- В-лінійні – CD19, CD20, CD22, CD79a, CD58;
- Т-лінійні – CD2, CD3, CD4, CD5, CD7, CD8;
- мієлоїдні – CD13, CD14, CD15, CD33, CD64, CD65, CD117.

У дослідження включено цитоплазматичний маркер cCD3.

Оцінку результатів проводили на проточному цитометрі BD FACSCanto II (BD Biosciences, США) в гейті бластних клітин, які ідентифікували за фізичними параметрами світлорозсіювання (FSC і SSC) [10]. Антигенпозитивними вважали випадки з експресією маркера більше 20% пухлинних клітин для лімфоїдних та лінійно-незалежних і 30 % для мієлоїдних маркерів.

Моніторинг відповіді пацієнтів на перший етап хіміотерапії проводили на основі імуноцитологічного визначення мінімальної залишкової – резидуальної – пухлини (MRD) на 8-, 15- та 33-й день цитостатичної терапії. MRD враховували як один із показників під час розподілу пацієнтів на досліджувані групи.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Батьки пацієнтів були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів.

Для проведення статистичної обробки результатів дослідження використовували табличний редактор Microsoft Excel і пакет програм по статистичній обробці даних Statistica for Windows. Для оцінки відмінностей середніх значень між групами пацієнтів використовували параметричні (критерій Стьюдента (t-критерій)) та непараметричні (критерій χ2 Пірсона) методи оцінки даних.

Результати дослідження та їх обговорення. Онкогематологічні захворювання у дітей характеризуються складністю диференційної діагностики та різноманітністю клінічного перебігу, та вимагають комплексних програм хіміотерапії [11]. Під час раціонального вибору оптимальної схеми цитостатичної терапії у дітей з ГЛЛ необхідно враховувати мультифакторний характер захворювання в межах однієї нозологічної групи. Неконтрольоване розмноження лімфобластних клітин, які утворюються внаслідок активації протоонкогена в клітинах-попередниках гемопоезу, призводить до росту пухлинного клону та поширення трансформованих клітин по всьому організму [12]. Тому, визначення рівня бластних клітин у КМ має важливе значення для моніторингу онкохворих під час застосування цитостатичної хіміотерапії.

Результати проведених досліджень показали, що у дітей з ГЛЛ, до проведення курсу хіміотерапії, в мієлограмах КМ виявлено 46±4,5 % бластних клітин (**рис. 1**).

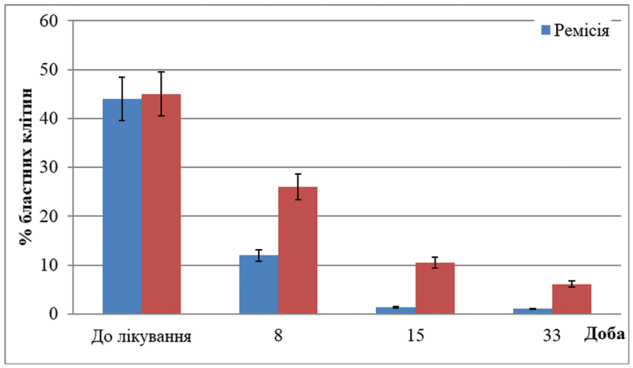

Рис. 1. Рівень бластних клітин у кістковому мозку дітей з гострою лімфобластною лейкемією за умов застосування ALLIC-BFM 2009 терапії

Не виключено, що бластні клітини в КМ містять генетичний дефект, що призводить до порушення клітинного поділу і диференціювання. Такі бластні клітини (анаплазовані бласти) не перетворюються в зрілі функціональні клітини, а інтенсивно проліферують, утворюючи клітини з тим же генетичним дефектом. Проліферація бластних клітин та

витіснення нормального кровотворення обумовлює клінічні прояви лейкемії у дітей [13]. Застосування цитостатичної терапії є досить ефективним, оскільки проявляє цитолітичну дію по відношенню до бластних клітин КМ.

Застосування ALLIC-BFM 2009 терапії показало її ефективність у 88 % дітей, що призводило до повної ремісії. Приблизно у 12 % дітей виявлена часткова резистентність до хіміопрепаратів, що проявлялося рецидивом захворювання (**рис. 2**).

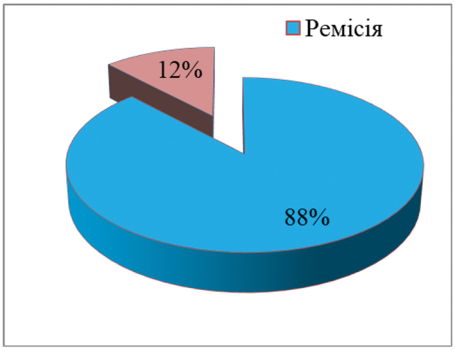

Рис. 2. Розподіл дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію за частотою появи рецидивів

Встановлено, що у пацієнтів з виявленими рецидивами кількість бластних клітин знижувалася в процесі проведення цитостатичної терапії ALLIC-BFM 2009, однак після першого курсу хіміотерапії їхній рівень становив 6 % (**рис. 1**). Оскільки бластні клітини – це незрілі клітини, які під час дозрівання перетворюються в функціональні клітини крові, то підвищений їхній рівень в КМ, після проведення курсу хіміотерапії, вказує на порушення процесів кровотворення – бластні клітини не дозрівають у функціонально-активні клітини крові [14, 15].

Аналіз зміни кількості бластів у пунктаті КМ в пацієнтів з ремісією показав, що в процесі проведення першого курсу хіміотерапії, виявлено різке зниження кількості бластів. Так, вже на 8-й день хіміотерапії кількість бластів знижувалася у 2,2 рази порівняно з групою пацієнтів, у яких спостерігався рецидив захворювання (**рис. 1**). Після закінчення курсу цитостатичної терапії рівень бластів в КМ за умов повної ремісії становив 1,03±0,212 %, що свідчить про сприятливий перебіг захворювання та задовільний стан кровотворної тканини. При цьому в периферійній крові виявлено нормальне співвідношення всіх паростків кровотворення, при кількості еритроцитів більше $3,5\times10^{12}$/л, при кількості тромбоцитів більше 160×10^{9}/л, при кількості лейкоцитів менше 10×10^{9}/л та при відсутності екстрамедулярних вогнищ лейкемічного зростання.

Отже, підвищення рівня бластних клітин у КМ свідчить про рецидив захворювання, оскільки активна проліферація бластів відбувається в результаті порушення міжклітинної сигналізації або здатністю клітин уникати апоптичної загибелі, що і свідчить про резистентність пухлинного клону до дії цитостатиків.

Тому проведення курсу цитостатичної хіміотерапії вимагає ретельного моніторування адекватної відповіді пацієнта на лікування та оцінки ступеня MRD, який проводять високоточними засобами сканування хворих або методами цитогенетичного, молекулярно біологічного та імунофенотипового аналізу.

Визначення MRD як незалежного критерію оцінки відповіді організму дитини на терапію у групі пацієнтів з повною ремісією показало зниження показника в динаміці проведення хіміотерапії. Мінімальний показник MRD відмічався після закінчення курсу хіміотерапії (33-я доба) (**рис. 3**).

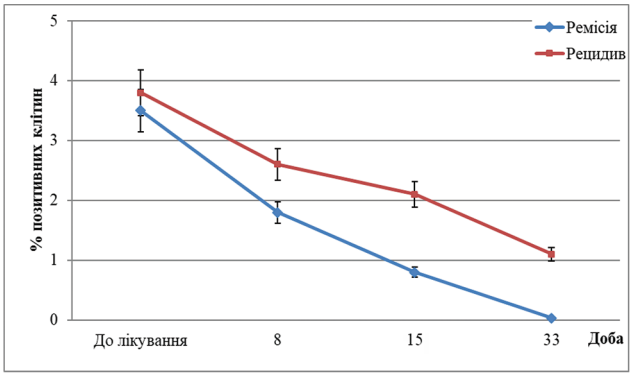

Рис. 3. Моніторинг MRD у дітей з гострою лімфобластною лейкемією під час проведення цитостатичної терапії ALLIC-BFM 2009

Водночас у пацієнтів, у яких в подальшому був виявлений рецидив захворювання, зниження MRD спостерігалося, однак не досягало значень характерних для пацієнтів з ремісією. Оскільки визначення MRD полягає у виявленні залишкових лейкемічних бластів [16], які не розпізнаються морфологічно, то підвищенні його значення відразу після закінчення курсу хіміотерапії свідчать про ризик росту пухлинного клону.

Отже, як показують результати наших досліджень ризик розвитку рецидиву вищий у тих хворих, у яких після завершення цитостатичної терапії рівень MRD складав 1 % і більше, в порівнянні з пацієнтами, чий рівень MRD був менше 1 % – у цієї групи пацієнтів спостерігалася повна ремісія.

Сьогодні виділяють різні підходи до класифікації ГЛЛ, одна з яких (FAB-класифікація) враховує морфологічні типи бластних клітин. Розрізняють три морфологічні типи лімфобластів: L1 – маленькі однорідні бластні клітини, L2 – великі бластні клітини різної будови та L3 – великі вакуолізовані бластні клітини, які лежать в основі класифікації Т- та В-лінійних ГЛЛ. Тому, для імунофенотипічної класифікації ГЛЛ та оцінки лінійності лімфобластів у хворих дітей враховували експресію окремих диференційних антигенів на поверхні бластних клітин.

Дослідження антигенної структури лейкемічних клітин у дітей з ГЛЛ показало, що у 90 (85,7%) дітей діагностовано В-лінійну ГЛЛ, а у 15 (14,3 %) – Т-лінійну ГЛЛ (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Розподіл дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію за типом бластних клітин

Вид лейкемії	Кількість випадків до лікування, %	Кількість випадків після лікування, %	
		Рецидив	Ремісія
В-клітинна ГЛЛ	90 (85,7)	12 (11,4)	78 (74,3)
Тільки В-клітинні антигени	65 (61,9)	8 (7,6)	57 (54,3)
В+Т-антигени	6 (5,7)	1 (0,95)	5 (4,7)
В+Му-антигени	19 (18,1)	3 (2,9)	16 (15,2)
Т-клітинна ГЛЛ	15 (14,3)	0	15 (14,3)
Т+Му-антигени	15 (14,3)	0	15 (14,3)

Серед В-лінійної ГЛЛ у 65 (61,9 %) пацієнтів виявлено тільки В-клітинні антигени, у 6 (5,7 %) В+Т-антигени, у 19 (18,1 %) В+Му-антигени. Незалежно від виявленого типу В-клітинної ГЛЛ у переважної більшості пацієнтів спостерігалася ремісія, однак у всіх типах В-лінійної ГЛЛ були виявлені і рецидиви (**табл. 1**). Щодо Т-клітинної ГЛЛ, то цей вид лейкемії спостерігався тільки у 15 (14,3 %) хворих дітей, причому після проведення цитостатичної хіміотерапії у всіх пацієнтів з Т-лінійною ГЛЛ виявлена ремісія (**табл. 1**).

З отриманих результатів видно, що під час вибору тактики лікування та прогнозу хвороби виділення морфологічних типів лімфобластів суттєвої ролі не відіграє. Імунофенотипування бластних клітин після проведення курсу хіміотерапії ALLIC-BFM 2009 може мати важливе значення для виявлення ранніх рецидивів захворювання.

Імунофенотипування бластних клітин полягало в детальному вивченні антигенів на поверхні плазматичної мембрани цих клітин. За допомогою панелі МКАТ на злоякісних клітинах виявляли стадіє-специфічні та лінійно-специфічні антигени, що є основою для визначення функціонального стану клітин, встановлення лінійної належності та визначення стадії зрілості прекурсорів В- та Т-лімфоцитів.

Досліджуючи антигенний склад бластних клітин встановлено, що після проведення ALLIC-BFM 2009 цитостатичної терапії найвищий рівень експресії виявлений для лінійно-незалежних та В-лінійних антигенів бластних клітин. Так, аналіз імунофенотипу лінійно-незалежних лімфобластів показав експресію HLA – 93±8,4 %, Auti-TdT – 91±7,1 %, CD10 – 78±7,2 %, CD38 – 91±7,9 % та CD34 – 57±4,3 % у пацієнтів у період рецидиву (**табл. 2**). Експресія антигенів CD10 та CD38 показала, що вони нерівномірно розподілялися в популяції В-лімфобластів. Відомо, що наявність маркера CD38 не пов'язана з клінічною картиною, що спостерігається при ГЛЛ та не впливає на загальну виживанність хворих. Водночас, для пацієнтів, на клітинах яких визначається експресія CD34 характерне менше виживання [17].

Таблиця 2 – Гетерогенність експресії антигенів бластних клітин кісткового мозку дітей, хворих на гостру лімфобластну лейкемію після проведення цитостатичної терапії

Вид антигена (CD)	Частка бластів (%), на поверхні яких знаходився антиген	
	Рецидив захворювання	Повна ремісія
Лінійно-незалежні антигени		
CD34	57±4,3	21±1,9
HLA	93±8,4	64±5,2
TdT	91±7,1	22,5±2,8
CD10	78±7,2	26±3,1
CD38	91±7,9	90,5±9,4
CD45	28±2,1	89±7,6
В-лінійні антигени		
CD79a	58±6,4	36,5±4,1
CD22	78±8,3	83,5±7,3
CD19	98±9,3	56±4,9
CD58	87±7,6	73±8,4
Мієлоїдні антигени		
CD33	47±5,6	19±2,1
CD13	39±4,3	16±1,3

Аналізуючи імунофенотип бластних клітин, можна встановити стадію їх дозрівання. Відомо, що в ході нормального гемопоезу для кожного етапу дозрівання В-лімфоцитів характерний певний спектр експресії антигенів. На самій ранній стадії (стадія про-В-лімфоцитів) В-попередники експресують CD34 і TdT, спостерігається низька інтенсивність експресії CD10, при цьому відзначається повна відсутність антигену CD20 [18]. По мірі дозрівання клітин відбувається поступова втрата таких маркерів, як CD34 і TdT та CD10 [19]. Саме такі зміни виявлені у пацієнтів з повною ремісією, у яких знижується експресія CD34 до 21±1,9 %, TdT до 22,5±2,8 % та експресія CD10 до 26±3,1 % (**табл. 2**). Виявлений факт вказує, що під час ремісії в КМ відновлюються процеси диференціації та дозрівання бластних клітин.

На наступній стадії гемопоезу поступово з'являється експресія CD20 (у наших дослідження антиген CD20 не ідентифікувався), та виражена експресія антигену CD38. У пацієнтів з ремісією експресія CD38 була на рівні 90,5±9,4% (**табл. 2**).

При переході на стадію зрілих В-лімфоцитів відбувається втрата експресії CD10, CD38, збільшується рівень експресії маркера CD22 [20]. У наших дослідженнях такі зміни у хворих з рецидивами та з повною ремісією виявлено незначно,

очевидно через те, що бластні клітини КМ аналізували одразу після закінчення курсу хіміотерапії, коли у пацієнтів з ремісією виявлялася незначна (<5 %) кількість бластів в КМ та відсутність бластів та клітин з паличками Ауера в крові.

Низький рівень експресії CD45 при рецидивах – 28±2,1 % та високий при ремісії 89±7,6 % свідчить про наявність клітин на ранніх та пізніх стадіях дозрівання у досліджуваних групах відповідно, оскільки експресія CD45 спостерігається на самій ранній стадії диференціювання і збільшується в міру дозрівання клітин.

Серед В-лінійних антигенів висока експресія виявлена для антигена CD19 – 98±9,3 %, а також для антигенів: CD22 – 78±8,3 %, CD58 – 87±7,6 %. Нижчий рівень експресії спостерігався для CD79a – 58±6,4 (**табл. 2**).

Експресований CD19 на мембранах бластів у пацієнтів з рецидивами може стати мішенню для терапії пухлин лімфоїдного походження через його високий рівень експресії, що варто враховувати при виборі подальшої тактити лікування [16, 21].

Оскільки, такі маркери, як CD19, CD79a і HLA-DR, позитивні протягом усіх етапів диференціювання В-лімфоцитів [22], то вони зустрічаються у пацієнтів як з рецидивами, так і ремісією (**табл. 2**)

Отже, в результаті роботи встановлено, що у пацієнтів з рецидивом захворювання зустрічаються імунофенотипові аберації, не властиві нормальним гемопоетичним клітинам. Асинхронна експресія маркерів диференціювання спостерігається в більшості дітей з рицидивом ГЛЛ (**табл. 2**), що необхідно враховувати при моніторингу хворих під час та після проведення цитостатичної хіміотерапії.

Дослідження експресії антигенів, характерних для Т-клітинної ГЛЛ показало їхню відсутність як у пацієнтів з рецидивами, так і у пацієнтів з ремісією. Водночас, у пацієнтів з рецидивом була виявлена експресія мієлоїдних антигенів – CD33 (47±5,6 %) та CD13 (39±4,3%) (**табл. 2**).

Наявність експресії антигену CD13 була виявлена в 15 (14,3 %) хворих дітей. Експресія, антигену CD33 спостерігалася у 2 (1,9 %) хворих дітей до проведення курсу хіміотерапії. Після застосування ALLIC-BFM 2009 цитостатичної терапії у 14 (13,3 %) та у 1 (0,95 %) дітей з ремісією експресувалися антигени CD13 та CD33 відповідно. У пацієнтів з рецидивами експресія CD13 та CD33 (**рис. 4**).

Експресія мієлоїдних маркерів CD33 та CD13 при лімфобластних лейкозах може бути пов'язана з тим, що бластні клітини відповідають раннім тимоцитам, однак їх не можна враховувати як діагностичні маркери виявлення ранніх рецидивів. Встановлено, що більш тривале виживання хворих на ГЛЛ співвідноситься з експресією на бластних клітинах CD33 [22, 23].

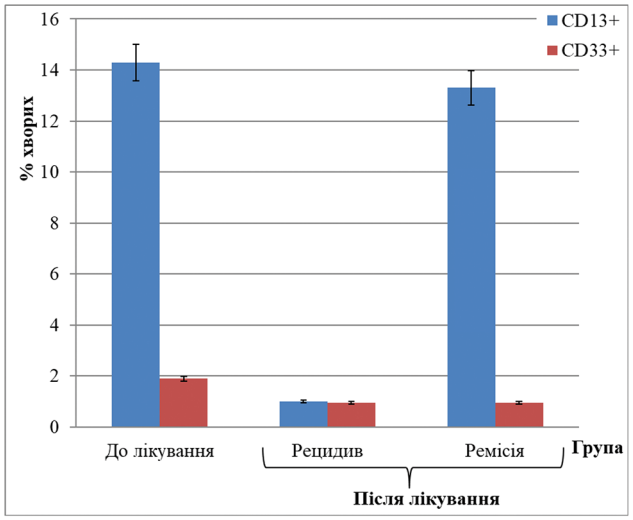

Рис. 4. Розподіл пацієнтів з гострою лімфобластною лейкемією за наявністю мієлоїдних антигенів у клітина кісткового мозку

Висновки. Аналіз імунофенотипу бластних клітин КМ, з використанням МКАТ, допомагає визначити форму ГЛЛ, що дозволяє спрогнозувати перебіг захворювання. Наявність MRD є незалежним несприятливим прогностичним фактором розвитку рецидиву, що необхідно враховувати під час застосування комплексної цитостатичної терапії.

Виявленні зміни параметрів експресії мембранних антигенів відображають процеси, що відбуваються всередині клітини. Це дає можливість припустити, що популяція В-лімфоїдних пухлинних клітин у пацієнтів з рецидивами неоднорідна, існують субпопуляції з різними фізичними та функціональними характеристиками, з різним ступенем сприйнятливості та резистентності до проведеної терапії.

В ході антилейкемічного лікування відбувається зниження показників середньої інтенсивності флюоресценції лейкоз асоційованих антигенів, що слід враховувати під час проведення моніторингу MRD: застосовувати комбінації антигенів, враховувати інтенсивність флуоресценції маркерів, контролювати популяції з нестандартним фенотипом.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження щодо встановлення взаємозв'язку між цитогенетичними та молекулярно-генетичними ознаками пухлинного клону дадуть можливість визначити ступінь злоякісності процесу, та модифікувати програми лікування.

References

1. Hunger SP, Mullighan CG. Acute lymphoblastic leukemia in children. *N Engl J Med.* 2015 Oct 15; 373(16): 1541-52. doi: 10.1056/NEJMra1400972

2. Kato M, Manabe A. Treatment and biology of pediatric acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Int*. 2017 Nov 16; 60(1): 4-12. doi: 10.1111/ped.13457
3. Iacobucci I, Mullighan CG. Genetic basis of acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol*. 2017 Mar 20; 35(9): 975-983. doi: 10.1200/JCO.2016.70.7836
4. Loghavi S, Kutok JL, Jorgensen JL. B-acute lymphoblastic leukemia/lymphoblastic lymphoma. *Am J Clin Pathol*. 2015 Jan 05; 144(3): 393-410. doi: 10.1309/AJCPAN7BH5DNYWZB
5. Chiu H, Trisal P, Bjorklund C, Carrancio S, Toraño EG, Guarinos C, et al. Combination lenalidomide-rituximab immunotherapy activates anti-tumour immunity and induces tumour cell death by complementary mechanisms of action in follicular lymphoma. *Br J Haematol*. 2019 Feb 14; 185(2): 240-253. doi: 10.1111/bjh.15797
6. Głowala-Kosińska M, Chwieduk A, Nieckula J, Saduś-Wojciechowska M, Grosicki S, Rusin A, et al. Association of circulating regulatory T cell number with the incidence and prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Eur J Haematol*. 2013 May 17; 91(2): 122-8. doi: 10.1111/ejh.12144
7. Leahy AB, Elgarten CW, Grupp SA, Maude SL, Teachey DT. Tisagenlecleucel for the treatment of B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Sept 05; 18(10): 959-971. doi: 10.1080/14737140.2018.1512411
8. Gökbuget N, Dombret H, Bonifacio M, Reichle A, Graux C, Faul C, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood.* 2018 Apr 05; 131(14): 1522-1531. doi: 10.1182/blood-2017-08-798322
9. Theunissen P, Mejstrikova E, Sedek L, van der Sluijs-Gelling AJ, Gaipa G, Bartels M, et al. Standardized flow cytometry for highly sensitive MRD measurements in B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2017 Jan 19; 129(3): 347-357. doi: 10.1182/blood-2016-07-726307
10. Glier H, Novakova M, Te Marvelde J, Bijkerk A, Morf D, Thurner D, et al. Comments on EuroFlow standard operating procedures for instrument setup and compensation for BD FACS Canto II, Navios and BD FACS Lyric instruments. *J Immunol Methods*. 2019 Dec; 475: 112680. doi: 10.1016/j.jim.2019.112680
11. Raetz EA, Teachey DT. T-cell acute lymphoblastic leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 02; 2016(1): 580-588. doi: 10.1182/asheducation-2016.1.580
12. Kang ZJ, Liu YF, Xu LZ, Long ZJ, Huang D, Yang Y, et al. The Philadelphia chromosome in leukemogenesis. *Chin J Cancer*. 2016 May 27; 35: 48. doi: 10.1186/s40880-016-0108-0
13. Stein AS, Kantarjian H, Gökbuget N, Bargou R, Litzow MR, Rambaldi A, et al. Blinatumomab for acute lymphoblastic leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. B*iol Blood Marrow Transplant*. 2019 Apr 16; 25(8): 1498-1504. doi: 10.1016/j.bbmt.2019.04.010
14. Kater AP, Seymour JF, Hillmen P, Eichhorst B, Langerak AW, Owen C, et al. Fixed duration of venetoclax-rituximab in relapsed/refractory chronic lymphocytic leukemia eradicates minimal residual disease and prolongs survival: post-treatment follow-up of the MURANO phase III study. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 01; 37(4): 269-277. doi: 10.1200/JCO.18.01580
15. Czyz A, Nagler A. The role of measurable residual disease (MRD) in hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies focusing on acute leukemia. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 28; 20(21): 5362. doi: 10.3390/ijms20215362
16. Pillai V, Muralidharan K, Meng W, Bagashev A, Oldridge DA, Rosenthal J, et al. CAR T-cell therapy is effective for CD19-dim B-lymphoblastic leukemia but is impacted by prior blinatumomab therapy. *Blood Adv.* 2019 Nov 18; 3(22): 3539-3549. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000692
17. Grivtsova LY. Evaluation of minimal residual disease in b-lineage acute lymphoblastic leukemia using euroflow approaches. *Clinical oncohematology.* 2017 Jan 29; 10(2): 158-168.
18. Rieger MA, Schroeder T. Hematopoiesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012; 4(12): a008250. doi: 10.1101/cshperspect.a008250
19. Zevedo Portilho N, Pelajo-Machado M. Mechanism of hematopoiesis and vasculogenesis in mouse placenta. *Placenta*. 2018 Sept; 69: 140-145. doi: 10.1016/j.placenta.2018.04.007
20. Ginhoux F, Guilliams M. Tissue-resident macrophage ontogeny and homeostasis. *Immunity*. 2016 Feb 24; 44(3): 439-449. doi: 10.1016/j.immuni.2016.02.024
21. Ying Z, Huang XF, Xiang X, Liu Y, Kang X, Song Y, et al. A safe and potent anti-CD19 CAR T cell therapy. *Nat Med*. 2019 Apr 22; 25(6): 947-953. doi: 10.1038/s41591-019-0421-7
22. Katz BZ, Herishanu Y. Therapeutic targeting of CD19 in hematological malignancies: past, present, future and beyond. *Leuk Lymphoma*. 2013 Sept 03; 55(5): 999-1006. doi: 10.3109/10428194.2013.828354
23. Gorczyca W, Sun ZY, Cronin W, Li X, Mau S, Tugulea S. Immunophenotypic pattern of myeloid populations by flow cytometry analysis. *Methods Cell Biol*. 2011; 103: 221-66. doi: 10.1016/B978-0-12-385493-3.00010-3

УДК 616. 155.392-036.11

ИММУНОФЕНОТИПИЧЕСКИЙ ПРОФИЛЬ БЛАСТНЫХ КЛЕТОК КАК МАРКЕР ДИАГНОСТИКИ РЕЦИДИВА ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Винницкая Е. А., Дорош О. И., Дубей Л. Я., Дубей Н. В.

Резюме. В работе исследовано иммунофенотипирование лейкозных клеток, проведен мониторинг минимальной остаточной болезни у детей с острой лимфобластной лейкемией в условиях развития рецидивов и полной ремиссии после применения ALLIC-BFM 2009 цитостатической терапии.

Целью работы было определение особенностей иммунофенотипа бластных клеток костного мозга детей с острой лимфобластной лейкемией, и оценка его прогностического значения в развитии рецидивов.

Терапию цитостатиками проводили по программе международной группы BFM – ALLIC-BFM 2009, утвержденной МОЗ Украины как отраслевой стандарт.

После завершения курса химиотерапии пациентов разделили на 2 группы: I группа – пациенты, у которых наблюдался рецидив заболевания; II группа – пациенты, у которых после завершения курса химиотерапии обнаружена полная ремиссия.

Установлено, что после получения лечения на основе протокола ALLIC-BFM 2009 в 88% детей выявлена полная ремиссия, тогда как в 12% наблюдались рецидивы.

У пациентов с диагностированными рецидивами, в костном мозге оказывалось более 6% бластных клеток. При этом, мониторинг больных с острой лимфобластной лейкемией показало, что у пациентов с рецидивом заболевания после окончания базисного лечения наблюдается повышение уровня минимальной остаточной болезни более 1%.

Иммунофенотипирование бластных клеток у пациентов с рецидивом показало экспрессию линейно-независимых антигенов HLA – 93%, Auti-TdT – 91%, CD10 – 78%, CD38 – 91% и CD34 – 57% и В-линейных антигенов – CD19, CD22, CD58, CD79a, среди которых самая высокая экспрессия обнаружена для антигена CD19. У пациентов с полной ремиссией снижается экспрессия CD34 до 21±1,9%, TdT до 22,5±2,8%, и экспрессия CD10 до 26±3,1%, что указывает на восстановление процессов дифференциации и созревания бластных клеток.

Установлен низкий уровень экспрессии CD45 – 28% при рецидивах острой лимфобластной лейкемии и высокий – 89% при полной ремиссии заболевания. Экспрессия антигенов, характерных для Т-клеточной острой лимфобластной лейкемии в костном мозге пациентов с острой лимфобластной лейкемией как в период рецидива, так и ремиссии не выявлено. В то же время, у пациентов с острой лимфобластной лейкемией в период рецидива отмечена на высоком уровне экспрессия миелоидных антигенов – 47% CD33 и 39% CD13, тогда как у пациентов в период ремиссии эти показатели были на уровне 19% CD33 и 16% CD13.

Ключевые слова: иммунофенотип, бластные клетки, антигены, минимальная остаточная болезнь, острая лимфобластная лейкемия у детей.

UDC 616. 155.392-036.11

Immunophenotypic Profile of Blast Cells as a Marker for Diagnosis of Relapsed Children Acute Lymphoblastic Leukemia

Vynnytska O. A., Dorosh O. I., Dubey L. Ya., Dubey N. V.

Abstract. Immunophenotyping of leukemia cells was studied in this work; minimal residual disease was monitored among children with acute lymphoblastic leukemia under conditions of relapse and complete remission after the application of ALLIC-BFM 2009 cytostatic therapy.

The study showed that after application of ALLIC-BFM 2009 therapy, 88% of children had complete remission, and 12% had relapses. Among patients with relapses, the number of blast cells in the bone marrow was at a high level (more than 6%). Monitoring of patients during therapy established an increase in the minimal residual disease level of more than 1% after treatment in patients with recurrent disease.

Immunophenotyping of blast cells among patients with relapse showed the expression of linear independent antigens HLA (93%), Auti-TdT (91%), CD10 (78%), CD38 (91%) and CD34 (57%) and B-linear antigens: CD19, CD22, CD58, CD79a, the highest expression was found for the CD19 antigen. A low level of expression of CD45 (28%) was recorded with relapses of acute lymphoblastic leukemia and high (89%) level was with complete remission of the disease. We did not detect expression of antigens characteristic of T-cell acute lymphoblastic leukemia in bone marrow of patients with acute lymphoblastic leukemia, both with relapses and with remission. At the same time, the expression of myeloid antigens (CD33 and CD13) was noted among acute lymphoblastic leukemia patients.

Among patients, the incidence of acute lymphoblastic leukemia was the most pronounced in children aged from 3 to 6 years – 37 patients (35.2%) and aged from 6 to 9 years – 26 (24.8%) patients. The highest accidence was found among patients with chromosomal translocation TEL / AML – 22 (21%) patients with a median age 5 years. In second place, the frequency of mutations is the translocation of E2A / PBX1. BCR / ABL translocation was less common. It was noted in 1.9% of patients, but the expression of this gene indicated a bad course of the disease, as patients after cytostatic therapy under the ALLIC BFM 2009 program had a recurrence. Recurrence was also observed in patients with TEL/AML chromosomal translocation.

Determination of minimal residual disease showed its increased level in patients with chromosomal aberrations BCR / ABL and TEL/AML throughout the treatment phase. In addition, patients in these groups were diagnosed with initial leukocytosis followed by leukopenia after a course of chemotherapy. Patients of all groups showed a decrease in hemoglobin.

The biggest changes in clinical and laboratory parameters were found between patients with chromosomal translocations BCR/ABL and TEL/AML, as evidenced by the development of relapses in patients of these groups. The low level of association between karyotype disorders, with the formation of AF4/MLL and E2A/PBX1, and clinical and laboratory parameters in patients with acute lymphoblastic leukemia may indicate that the isolated clonal disorders are independent prognostic factors for the course of the disease.

Keywords: immunophenotype, blast cells, antigens, minimal residual disease, childhood acute lymphoblastic leukemia.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.065
УДК 57.034.“34”:577.17:612.017.1-057.87
Горбач Т. В., Балак О. К., Мартинова С. М., Власенко О. В.

ВПЛИВ ШТУЧНО ПОДОВЖЕНОГО СВІТЛОВОГО ДНЯ НА КОНЦЕНТРАЦІЮ ДЕЯКИХ ГОРМОНІВ, ПОКАЗНИКИ МІНЕРАЛЬНОГО ОБМІНУ ТА ІМУНІТЕТУ У СТУДЕНТІВ

Харківський національний медичний університет, Україна
biochem15@ukr.net

У роботі вивчено вплив штучно подовженого світлового дня на концентрацію деяких гормонів, стан мінерального обміну та показники імунітету у студентів.

У дослідженні взяли участь 50 студентів 2 курсу (44 дівчини та 6 хлопців) Харківського національного медичного університету з різними хронотипами. Всі студенти перебували на повноцінному харчуванні, не займалися спортом, не мали хронічних захворювань, в період досліджень були здорові. Студенти були розділені на 2 групи: 1) період неспання – з 5 ранку до 23-ї години (25 осіб), 2) період неспання – з 8 ранку до 3 години ночі (25 осіб). Слину збирали після ретельної гігієни порожнини рота в 8, 12, 16 і 24 години.

Проведені дослідження показали, що при штучній пролонгації світлового дня відбувається зниження концентрації мелатоніна, особливо в нічний час (на піку секреції). Встановлено, що при штучній пролонгації світлового дня відбувається інверсія ритму секреції тиреоїдних гормонів, зниження їх максимальної концентрації, що, мабуть, пов’язано з адаптацією організму до активної розумової діяльності в нічний час.

Встановлено, що у студентів з вечірнім хронотипом, знижена концентрація кортизолу як в денний час, так і в 24 години, що, мабуть, пов’язано зі зниженням секреції мелатоніну і його регуляторної дії на наднирники.

Зниження концентрації мелатоніну, кортизолу і тиреоїдних гормонів призводить до порушення функціональної активності імунної системи, про що свідчать зниження секреторного імуноглобуліну і лізоциму в слині студентів з вечірнім хронотипом, в порівнянні зі студентами з ранковим хронотипом діяльності.

Зміна циркадних ритмів секреції тиреоїдних гормонів, зниження їх концентрації і вмісту кортизолу призводять до розвитку метаболічних порушень. Виявлено порушення мінерального обміну у студентів з вечірнім хронотипом – зниження концентрації кальцію, магнію, цинку в слині студентів. Виявлені особливості свідчать про те, що при пролонгованому світловому дні знижена можливість підтримки добового балансу досліджуваних біогенних елементів, що може бути проявом десинхроноза.

Проведені дослідження показали, що концентрація імуноглобуліну А в слині студентів другої групи як у ранковий, так і у вечірній час достовірно нижче, ніж у студентів групи 1, що свідчить про абсолютний дефіцит імуноглобуліну і, відповідно, про зниження імунітету при пролонгованому світловому дні. У студентів групи 2 також відзначається зниження вмісту лізоциму в слині, що свідчить про зменшення ступеня антибактеріального захисту. Встановлені особливості у вмісті імуноглобуліну А та лізоциму, ймовірно пов’язані зі зниженням концентрації мелатоніну.

Ключові слова: мелатонін, кортизол, тиреоїдні гормони, ТТГ, імуноглобулін А, лізоцим, мінеральний обмін.

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. У теперішній час тимчасове середовище, що оточує людину, постійно трансформується під впливом різних соціальних чинників. За рахунок штучного подовження світлового дня, роботи телебачення, роботи культурно-побутових установ і т.п. відбувається розширення меж неспання, що призводить до розвитку десинхронозу і може стати причиною різних захворювань [1]. В значній мірі розширення меж неспання характерно для студентів і лікарів. Не випадково, шо багато захворювань значно «помолодшали» за останні 10 років. На сьогоднішній день майже 60% студентів лікуються від вегетосудинної дистонії (за гіпотонічним або гіпертонічним типом), багато студентів і молодих лікарів хворі на цукровий діабет, мають захворювання щитовидної залози, метаболічний синдром [2].

В експериментальних умовах вплив штучного подовження світлового дня на метаболічні процеси, функціональний стан органів активно вивчається протягом багатьох років. Встановлено, що цілодобове освітлення протягом 2 місяців викликає у статевозрілих кроликів розвиток атеросклерозу, дифузні склеротичні зміни в міокарді [3]. У щурів, які утримувались на стандартному раціоні, але в

умовах 3-місячного цілодобового освітлення, відзначаються ознаки передчасного старіння, порушення функції підшлункової залози, щитовидної залози, наднирників [4].

Багато ендокринних порушень відносяться до ідіопатичних форм [5], оскільки справжня причина їх виникнення залишається невідомою. Останнім часом, висловлюється думка про значну роль світлового режиму на функцію ендокринної системи [6]. Регуляція продукції епіфізарного мелатоніну йде за схемою: світло – сітківка ока – ретиногіпоталамічний тракт – супрахіазматичні ядра – верхній симпатичний ганглій – епіфіз – мелатонін [7]. Гормон виробляється в основному вночі, під час сну, найбільша концентрація приблизно о 2 годині ночі [8]. Світло уповільнює або припиняє продукцію мелатоніну. Доведено, що в основі механізмів патологічних змін лежить штучний гіпопінеалізм, тобто зниження синтезу і секреції мелатоніну [9]. Показано, що при штучному гіпопінеалізмі, викликаному цілодобовим освітленням, порушуються добові ритми секреції багатьох гормонів [10]. Особливості добової секреції тиреоїдних гормонів, що визначають рівень основного обміну, при пролонгації світлового дня (що характерно для студентів) не вивчені.

Мета дослідження - вивчити вплив штучно подовженого світлового дня на концентрацію деяких гормонів, стан мінерального обміну та показники імунітету у студентів.

Матеріал 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 учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, та вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У дослідженні брало участь 50 студентів 2 курсу (44 дівчини та 6 хлопців) Харківського національного медичного університету з різними хронотипами. Всі студенти перебували на повноцінному харчуванні, не займалися спортом, не мали хронічних захворювань, в період досліджень були здорові. Студенти були розділені на 2 групи: 1) період неспання - з 5 ранку до 23-ї години (25 осіб), 2) період неспання – з 8 ранку до 3 години ночі (25 осіб). Перед початком дослідження всім учасникам пояснили мету і завдання дослідження, навчили методу збору слини для аналізу біохімічних показників. Слину збирали після ретельної гігієни порожнини рота в 8, 12, 16 і 24 години, доставляли в лабораторію кафедри біохімії ХНМУ, де проводилися дослідження.

Визначення концентрації тиреоїдних гормонів і ТТГ проводилося імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми Вектор-Бест (Новосибірськ), відповідно з доданими інструкціями. Визначення вмісту кортизолу визначали імуноферментним методом за допомогою наборів реактивів фірми Вектор-Бест (Новосибірськ), відповідно з доданими інструкціями.

Вимірювання концентрації мелатоніну проводили імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів фірми DRG (Німеччина), згідно з доданими інструкціями. Визначення концентрації секреторного імуноглобуліну А проводили імуноферментним методом за допомогою наборів реагентів Secretory IgA ELISA фірми Хема (Росія). Визначення вмісту лізоциму в слині визначали за допомогою тест культури Micrococus Lysodeicticus штам N2665 (за ступенем просвітлення емульсії) за методом описаним в патенті Рябцова Е.А. і співавторів [11]. Визначення концентрації цинку у слині проводили за допомогою наборів реагентів Zn-DAC, фірма DAC-SpectroMed (Молдова).

Для визначення вмісту міді в слині використовували набір реагентів Copper-DAC фірми DAC-SpectroMed (Молдова). Для визначення загального кальцію використовували набір реагентів фірми Філісіт-Діагностика (Дніпро). Визначення магнію в слині проводили за допомогою набору реагентів фірми Філісіт -Діагностика (Дніпро).

Проводили статистичну обробку отриманих даних. Кількісні показники оцінювалися на предмет відповідності нормальному розподілу за допомогою тесту Колмогорова-Смирнова. Для показників, які мають розподіл близький до нормального, здійснювали розрахунок середнього арифметичного значення, стандартного (середньоквадратичного) відхилення і помилки середнього. Різниця між двома групами незалежних спостережень за кількісним показником, що має розподіл близький до нормального, оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Відмінності між двома залежними групами спостережень за кількісною ознакою, що має розподіл близький до нормального, оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для залежних вибірок з поправкою Бонферроні. При проведенні розрахунків використовували програми «Microsoft Excel 2007» та «SPSS for Windows 11.0».

Результати дослідження та їх обговорення. Проведене вивчення вмісту тиреоїдних гормонів в слині студентів показало, що у студентів групи №1 максимальний вміст тиреоїдних гормонів виявлено о 8 ранку, в цей період часу, як видно з даних **табл. 1**, відзначається низька концентрація ТТГ . О 12 годині вміст Т3 і Т4 вірогідно нижче, ніж о 8 ранку, О 16 годині концентрація тиреоїдних гормонів нижче ніж о 8 годині, але вище ніж о 12 годині (**рис. 1, 2**).

Мінімальна концентрація Т3 і Т4 при підвищеному рівні ТТГ у студентів групи 1 відзначається о 24 годині (**табл. 1**). У студентів другої групи мінімальний вміст тироксину і трийодтироніну відзначається о 8 ранку; максимальний рівень тиреоїдних гормонів відзначався о 24 години (**табл. 1**).

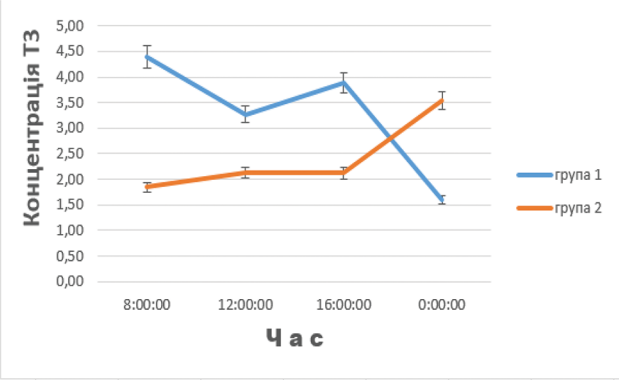

Рис. 1. Добовий ритм секреції трийодтироніну в слині обстежених студентів

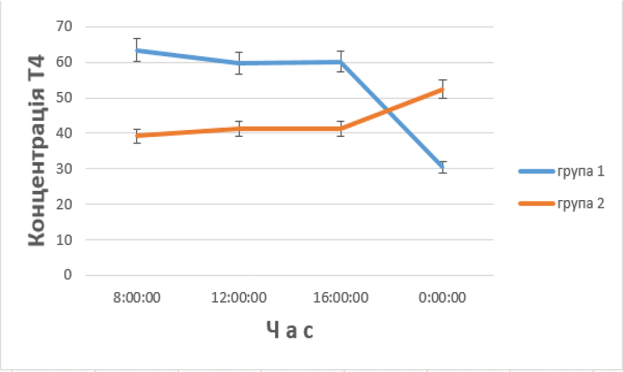

Рис. 2. Добовий ритм секреції тироксину в слині обстежених студентів

О 12 годині концентрації Т3 і Т4 дещо підвищуються, але залишаються нижчими, ніж у студентів групи 1 о 8 і 12 годині (**рис. 1, 2**). О 16 годині концентрація тиреоїдних гормонів практично не відрізняється від їх рівня о 12 годині, тобто як і раніше нижче, ніж в групі1 (**рис. 1, 2**).

Як видно з отриманих даних, у студентів другої групи мінімальні і максимальні концентрації Т3 і Т4 вірогідно нижче, ніж у студентів групи 1. Отже, в умовах пролонгованого світлового дня має місце інверсія добового ритму секреції гормонів щитоподібної залози, змінюється і їх концентрація, особливо максимальна (значно нижче, ніж при стандартному світловому дні).

Наявність залежності між тривалістю світлового дня і секрецією гормонів виявлено також для кортизолу та мелатоніну.

Як свідчать отримані дані (**табл. 2**), максимальна концентрація кортизолу у студентів групи 1 відзначається о 8 ранку, мінімальна - ввечері; співвідношення між мінімальною і максимальною концентраціями в середньому більше 2. У студентів другої групи також максимальна концентрація відзначається в ранкові години (**табл. 2**), мінімальна – у вечірні години, проте максимальна концентрація достовірно нижче, ніж в групі1, співвідношення між максимальною і мінімальної концентраціями також менше, ніж у студентів 1 групи (близько 1,5). Слід зазначити, що у студентів групи 1 немає достовірних відмінностей між концентрацією кортизолу о 8 ранку і 12 годині (мається лише тенденція до зниження); о 16 годині концентрація кортизолу вірогідно нижче, ніж о 8 ранку (**рис. 3**). У студентів групи 2 о 12 годині також немає відмінностей у вмісті кортизолу, в порівнянні з рівнем о 8 ранку, проте о 16 годині концентрація гормону не знижується (навіть є тенденція до підвищення) (**рис. 3**). Отже, при пролонгованому світловому дні змінюється динаміка секреції кортизолу. Спостерігається відносний дефіцит кортизолу, що може позначитися на стрес-стійкості організму.

Вивчення вмісту мелатоніну у слині студентів показало, що у студентів групи 1 вміст мелатоніну о 8 ранку низький (**табл. 2**), о 12 годині концентрація гормону залишається на такому ж рівні, о 16 годині достовірно підвищується (**рис. 4**), а о 24 годині відзначається характерний для даного гормону пік секреції (**табл. 2**). У студентів групи 2 ранковий

Таблиця 1 – Концентрація тиреоїдних гормонів і ТТГ в слині обстежених студентів

Група	ТТГ, мк ОД/мл		Т3, нМ/л		Т4, нМ/л	
Час	8.00	24.00	8.00	24.00	8.00	24.00
Група 1 n=25	1,42±0,006	4,37±0,23 p1<0,01	4,39±0,23	1,59±0,02 p1<0,01	63,37±2,05	30,42±1,86 p1<0,001
Група 2 n =25	3,81±0,19 p2<0,001	1,75±0,12 p2<0,001	1,85±0,08 p2<0,001	3,54±0,12 p2<0,001	39,24±1,85 p2<0,001	52,38±3,17 p2<0,001

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показником от 8 та 24 годинами, p_2 – достовірність різниці між показником у студентів 1 та 2 груп.

Таблиця 2 – Вміст мелатоніну і кортизолу в слині студентів

Група	Мелатонін, нг/л		Кортизол, нМ/л	
Час	8.00	24.00	8.00	24.00
Група 1 n=25	2,11 ±0,15	64,37±3,52 p1<0,001	118,24±6,55	54,48±3,11 p1<0,01
Група 2 n =25	1,93±0,12 p2>0,05	43,55±2,61 p2<0,001	87,39±4,21 p2<0,01	58,26±2,79 p2<0,05

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показником от 8 та 24 годинами, p_2 – достовірність різниці між показником у студентів 1 та 2 груп

рівень мелатоніну (в 8 і 12 годин) практично не відрізнявся від рівня в групі 1, а о 16 годині підвищується (але в меншій мірі, ніж у студентів групи 1) (**рис. 4**), о 24 годині відзначається максимальне підвищення рівня мелатоніну, але в значно меншому ступені, ніж у студентів групи 1 (**табл. 2**). Отже, при пролонгованому світловому дні добовий ритм секреції мелатоніну не змінений, але знижена концентрація мелатоніну на піку секреції, що може відбитися на характері метаболічних процесів і стані імунної системи.

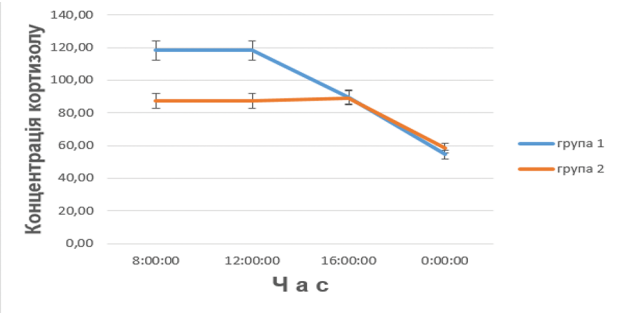

Рис. 3. Добовий ритм секреції кортизолу в слині студентів

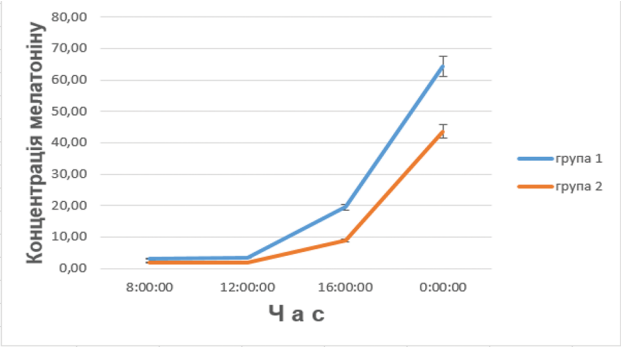

Рис. 4. Добовий ритм секреції мелатоніну в слині обстежених студентів

Одним із показників стану імунної системи є концентрація секреторного імуноглобуліну А. Як показали проведені дослідження, концентрація імуноглобуліну А в слині студентів другої групи як у ранковий, так і у вечірній час достовірно нижче, ніж у студентів групи 1 (**табл. 2**), що свідчить про абсолютний дефіцит імуноглобуліну і, відповідно, про зниження імунітету при пролонгованому світловому дні.

У студентів групи 2 також відзначається зниження вмісту лізоциму в слині, в порівнянні з його рівнем у студентів групи 1 (**табл. 3**), що свідчить про зменшення ступеня антибактеріального захисту. Виявлені особливості у вмісті імуноглобуліну А та лізоциму, ймовірно пов'язані зі зниженням концентрації мелатоніну.

Значну роль в регуляції стану імунної системи відіграють метали [12]. Вивчення вмісту біогенних елементів у слині обстежених студентів показало, що у студентів групи 1 немає достовірних відмінностей між вмістом досліджуваних біогенних елементів в ранковий і вечірній час (**табл. 3**).

У студентів групи 2 достовірно нижче, ніж в групі1, вміст цинку, кальцію і магнію в ранкові години; є достовірні відмінності між вмістом магнію, міді о 8 ранку і о 24 годині (**табл. 4**). Виявлені особливості свідчать про те, що при пролонгованому світловому дні знижена можливість підтримки добового балансу досліджуваних біогенних елементів, що може бути проявом десинхроноза. З літературних даних відомо, що пінеальна залоза відіграє важливу роль в мінеральному обміні. Показано, що у епіфізектомованих щурів значно знижувалися концентрація кальцію і магнію в сироватці крові, введення епіфізарного екстракту призводило до підвищення концентрації кальцію, магнію, міді в сироватці крові і в тканині мозку [13].

Проведені дослідження показали, що при штучній пролонгації світлового дня відбувається зниження концентрації мелатоніна, особливо в нічний час (на піку секреції). Відомо. що пінеальна залоза впливає на ритми синтезу і секреції гормонів всіх периферичних залоз, існує прямий зв'язок між функціональною активністю пінеальної і щитоподібної

Таблиця 3 – Вміст секреторного IgA та лізоциму у слині студентів

Група	IgA, мкг/мл		Лізоцим, мкМ/л	
	8.00	24.00	8.00	24.00
Група 1 n =25	105,48 ± 3,12	91,56 ± 7,24 $p_1 < 0,02$	0,155 ±0,007	0,146 ± 0,005 $p_1 < 0,05$
Група 2 n =25	95,28 ± 0,43 $p_2 < 0,02$	80,22 ± 6,44 $p_1 < 0,01$	0,139 ±0,001	0,116 ± 0,006 $p_1 < 0,02$

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показником от 8 та 24 годинами, p_2 – достовірність різниці між показником у студентів 1 та 2 груп

Таблиця 4 – Вміст біогенних елементів в слині студентів

Група	Цинк, мкМ/л		Магній, мМ/л		**Мідь, мкМ/л**		**Кальцій, мМ/л**	
Час	8.00	24.00	8.00	24.00	8.00	24.00	8.00	24.00
Група 1 n =25	9,22±0,61	9,95±0,79 p1>0,05	0,27±0,04	0,25±0,02 p1>0,05	4,02±0,18	4,25±0,33 p1<0,05	1,74±0,11	1,83±0,15 p1>0,05
Група 2 n =25	7,75±0,51 p2<0,01	8,00±0,64 p2<0,5	0,16±0,01 p2<0,02	0,09±0,002 p2<0,01	3,95±0,31 p2>0,05	3,00±0,22 p2<0,01	0,92±0,03 p2<0,02	1,03±0,09 p2<0,05

Примітки: p_1 – достовірність різниці між показником от 8 та 24 годинами, p_2 –достовірність різниці між показником у студентів 1 та 2 груп

залоз [14]. Оскільки епіфіз проявляє максимальну активність вночі, формуючи нічний пік мелатоніну, а щитоподібна залоза, навпаки – вдень, представляється дуже важливим вивчення хронобіологічних аспектів цієї проблеми.

Встановлено, що при штучній пролонгації світлового дня відбувається інверсія ритму секреції тиреоїдних гормонів, зниження їх максимальної концентрації, що, мабуть, пов'язано з адаптацією організму до активної розумової діяльності в нічний час. У літературі є відомості про значне зниження концентрації гормонів щитоподібної залози у щурів, які перебувають в умовах цілодобового освітлення [15]. Однак, інверсії ритмів секреції при цьому не було виявлено, що ймовірно пов'язано з відсутністю активації симпатичної нервової системи і підвищення рівня катехоламінів у щурів в цей період.

Встановлено, що у студентів з вечірнім хронотипом, знижена концентрація кортизолу як в денний час, так і в 24 години, що мабуть пов'язане, зі зниженням секреції мелатоніну і його регуляторної дії на наднирники.

Зниження концентрації мелатоніну, кортизолу і тиреоїдних гормонів призводить до порушення функціональної активності імунної системи, про що свідчать зниження секреторного імуноглобуліну і лізоциму в слині студентів з вечірнім хронотипом, в порівнянні зі студентами з ранковим хронотипом діяльності. В літературі також є відомості про зниження активності імунної системи і передчасне старіння у кроликів і пацюків при утриманні їх в умовах цілодобового освітлення, що пов'язують з дефіцитом мелатоніну і кортизолу [16]. Також є відомості про те, що причиною зниження секреції протизапальних медіаторів при запаленні є десинхроноз імунної та ендокринної систем, викликаний зниженням концентрації мелатоніну [17].

Зміна циркадних ритмів секреції тиреоїдних гормонів, зниження їх концентрації і змісту кортизолу призводять до розвитку метаболічних порушень. Виявлено порушення мінерального обміну у студентів з вечірнім хронотипом - зниження концентрації кальцію, магнію, цинку в слині студентів.

Результати проведеного дослідження мають не тільки практичне, але і теоретичне значення: хронотипи студентів і пов'язані з ними особливості гормональної секреції необхідно враховувати при плануванні навчального та фізичного навантаження, а також при виборі оптимального часу доби для проведення біохімічних досліджень з метою аналізу функцій ендокринних залоз.

Висновки

1. При штучній пролонгації світлового дня знижується концентрація мелатоніну в слині, відбувається інверсія ритму секреції тиреоїдних гормонів, знижується концентрація кортизолу.
2. При вечірньому хронотипі діяльності у студентів знижуються концентрації імуноглобуліну А та лізоциму в слині, відзначається порушення в мінеральному обміні.

Перспективи подальших досліджень. Згідно з даними Б.С. Алікринського процес порушення системи біологічних ритмів під впливом зовнішніх чинників прирівнюється до адаптаційного синдрому Сельє. При цьому стадія резистентності характеризується відносно стійкою синхронізацією по частоті і положенню фази добових ритмів і датчиків часу, що характерно для студентів групи 1. При порушенні цієї синхронності (у студентів групи 2) організм переходить в стан внутрішнього десинхронозу, що визначає вміст стадії тривоги. Розвитку внутрішнього десинхронозу передує цілий ряд компенсаторних перебудов параметрів циркадного ритму, спрямованих на спробу купірувати розвиток десинхронозу. Очевидно, такі компенсаторні перебудови позначилися на характері виявлених особливостей біохімічних показників. У зв'язку з цим безперечний інтерес представляють подальші дослідження з вивчення показників метаболізму і оцінки адаптаційних можливостей у студентів з різним хронотипів діяльності. Відомо, що одним із способів корекції метаболічних процесів та підвищення адаптаційних можливостей організму є м'язове навантаження [13]. Тому іншим перспективним напрямком подальших досліджень є вивчення впливу дозованого фізичного навантаження на ендокринний статус, показники метаболізму та стан імунної системи у студентів з різним хронотипом діяльності.

References

1. Mittal S. The metabolic syndrome in clinical practice. *Springer*. 2008; 260: 235-59.
2. Gushchin JA, Muzhikyan AA, Selezneva AM, Makarova MN. Integrated morphological assessment of experimental atherosclerotic lesions in the rabbits aortas. *Originai'nye statyi.* 2017; 1: 50-8.
3. Khyzhkyn EA, Ylyna TN, Lotosh TA, Ylyukha VA, Vynogradova YA, Anysymov VN. Vlyyanye postoyannogo osveshchenyya na antyoksydantnuyu systemu krys [Effect of constant illumination on the antioxidant system of rats]. *Trudy Karelskogo nauchnogo tsentra RAN*. 2010; 2: 62-7. [Russian]
4. Magri F, Locatelli M, Balza, Molla G, Cuzzoni G, Fioravanti M, G et al. Changes in endocrine circadianrhythms as of physiological and pathological brain aging. *Chronobiol In.* 1997; 14: 385-96.

5. Schernhammer ES Kroenke CH, Dowsett M, Folkerd E, Hankinson SE. Urinary 6-sulfatoxumelatonin levels and their correlations with lifestyle factors and steroid hormone levels. *J Pineal Res*. 2006 Mar; 40(2): 116-24. doi: 10.1111/j.1600-079X.2005.00285.x
6. Cipolla-Neto J, Amaral FG, Afeche SC, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, energy metabolism, and obesity: a review. *J Pineal Res*. 2014 May; 56(4): 371-81. doi: 10.1111/jpi.12137
7. Thorpy M. Understanding and diagnosing shift work disorder. *Postgrad Med.* 2011 Sep; 123(5): 96-105. doi: 10.3810/pgm.2011.09.2464
8. Viswanathan AN, Schernhammer ES Circulating melatonin and the risk of breast and endometrial cancer in women. *Cancer Lett.* 2009; 281(1): 11-7. doi: 10.1016/j.canlet.2008.11.002
9. Zawilska IB. Skene DI, Arendt J. Phisiology and pharmacology of melatonin in relation tobiological rhythms. *Pharmacol Rep.* 2009; 61(3): 383-410. doi: 10.1016/s1734-1140(09)70081-7
10. Bondarenko LA, Sotnic NN, Chagovets EM, Sergienko LYu, Cherevko AN. Intensity of In vitro Incorporation of H-Melatonin in the Thiroid Gland of Rabbits with Pineal Gland of Rabbits with Pineal Gland Hypofunction. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2011; 150(6): 753-5.
11. Pishak VP. *Shyshkopodibne tilo ta biokhimichni osnovy adaptatsiyi* [Cone-shaped body and biochemical bases of adaptation]. Chernivtsi: Medakademiya; 2006. 152 s. [Ukrainian]
12. Skalnyi AV. *Khimicheskie elementy v fiziolohiyi i ekolohiyi cheloveka* [Chemical elements in human physiology and ecology]. M: Izd dom «Oniks 21 stoletiya», 2004. 216 s. [Russian]
13. Slepushkyn VD, Pashynskyi VH. *Epifiz i adaptatsiya orhanizma* [The pineal gland and adaptation of the organism]. T: Izd-vo Tomskoho universyteta; 2000. 210 s. [Russian]
14. Kronenberh HM, Metmed Sh, Polonsky KSh, Larsen PR. *Neyroendokrinolohiya* [Neuroendocrinology]. Seriya «Endokrynolohiya po Vilyamsu Per s angl.Ed by II Dedov, HM Melnichenko. M: TOV «Rid Elsiver»; 2010. 472 s. [Russian]
15. Bondarenko AA, Hubina-Vakulyk HI, Hevorkyan AR. Pinealna zaloza i hipotalamo-tyreoidna systema: vikovi ta khronobiolohichni aspekty [Pineal gland and hypothalamic-thyroid system: age and chronobiological aspects]. Kh; 2015. 262 s. [Ukrainian]
16. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin *Sleep Med Rev.* 2005; 9(1):11-24. doi: 10.1016/j.smrv.2004.08.001
17. Drahovoz SM, Shtryhol SYu, Kalko KO. Farmakokorektsiya desynkhronozu zapalennya [Pharmacocorrection of inflammatory desynchrony]. *Materialy naukovo-praktychnoi konferentsyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Vikovi ta khronobiolohichni aspekty medytsyny y farmatsiyi»,* 2018. p. 47-8. [Ukrainian]
18. Pedersen BK, Febbraio MA. Muscle as an endocrine or-gan: focus on muscle-derived interleukin-6. *Physiol Rev.* 2008; 88: 1379-406. doi: 10.1152/physrev.90100.2007

УДК 57.034.“34”:577.17:612.017.1-057.87

ВЛИЯНИЕ ИСКУССТВЕННО УДЛИНЕННОГО СВЕТОВОГО ДНЯ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ НЕКОТОРЫХ ГОРМОНОВ, ПОКАЗАТЕЛИ МИНЕРАЛЬНОГО ОБМЕНА И ИММУНИТЕТА У СТУДЕНТОВ

Горбач Т. В., Балак О. К., Мартынова С. Н., Власенко О. В.

Резюме. В работе изучено влияние искусственно удлиненного светового дня на концентрацию некоторых гормонов, состояние минерального обмена и показатели иммунитета у студентов.

В исследовании участвовало 50 студентов 2 курса (44 девушки и 6 парней) Харьковского национального медицинского университета с различными хронотипами. Все студенты находились на полноценном питании, не занимались спортом, не имели хронических заболеваний, в период исследований были здоровы. Студенты были разделены на 2 группы: 1) период бодрствования – с 5 утра до 23 часов (25 человек), 2) период бодрствования – с 8 утра до 3 часов ночи (25 человек). Слюну собирали после тщательной гигиены полости рта в 8, 12, 16 и 24 часа.Проведенные исследования показали, что при искусственной пролонгации светового дня происходит снижение концентрации мелатонина, особенно в ночное время (на пике секреции). Установлено, что при искусственной пролонгации светового дня происходит инверсия ритма секреции тиреоидных гормонов, снижение их максимальной концентрации, что, видимо, связано с адаптацией организма к активной умственной деятельности в ночное время. Установлено, что у студентов с вечерним хронотипом, снижена концентрация кортизола как в дневное время, так и в 24 часа, что, видимо, связано со снижением секреции мелатонина и его регуляторного действия на надпочечники. Снижение концентрации мелатонина, кортизола и тиреоидных гормонов приводит к нарушению функциональной активности иммунной системы, о чем свидетельствуют снижение секреторного иммуноглобулина и лизоцима в слюне студентов с вечерним хронотипом, по сравнению со студентами с утренним хронотипом деятельности. Изменение циркадных ритмов секреции

тиреоидных гормонов, снижение их концентрации и содержания кортизола приводят к развитию метаболических нарушений. Выявлены нарушения минерального обмена студентов с вечерним хронотипом - снижение концентрации кальция, магния, цинка в слюне студентов. Выявленные особенности свидетельствуют о том, что при пролонгированном световом дне снижена возможность поддержки суточного баланса исследуемых биогенных элементов, что может быть проявлением десинхроноза. Проведенные исследования показали, что концентрация иммуноглобулина А в слюне студентов второй группы как в утреннее, так и в вечернее время достоверно ниже, чем у студентов группы 1, что свидетельствует об абсолютном дефиците иммуноглобулина и, соответственно, о снижении иммунитета при пролонгированном световом дне. У студентов группы 2 также отмечается снижение содержания лизоцима в слюне, что свидетельствует об уменьшении степени антибактериальной защиты. Установлены особенности в содержании иммуноглобулина А и лизоцима, вероятно, связанные со снижением концентрации мелатонина.

Ключевые слова: мелатонин, кортизол, тиреоидные гормоны, ТТГ, иммуноглобулин А, лизоцим, минеральный обмен.

UDC 57.034.“34”:577.17:612.017.1-057.87

Effects of Prolonged Light Exposure on the Concentration of Some Hormones, Mineral Metabolic Exchange and Immunity Parameters in Students

Gorbach T. V., Balak O. K., Martynova S. N., Vlasenko O. V.

Abstract. In this work, we studied the influence of artificially prolonged daylight on the concentration of some hormones, the state of mineral metabolism, and immunity in students.

Material and methods. The study involved 50 second-year students (44 girls and 6 boys) of Kharkiv National Medical University with different chronotypes. All students were on a proper diet, did not play sports, did not have any chronic diseases, and were healthy during the study period. Students were divided into 2 groups: 1) waking period from 5:00 to 23:00 (25 people), 2) waking period from 8:00 to 3:00 (25 people). Saliva was collected after careful oral hygiene at 8 a.m., 12 a.m., 4 p.m., and 12 p.m.

Results and discussion. Our study showed that the artificial prolongation of daylight reduces the concentration of melatonin, especially at night (at the peak of secretion). It is established that at the artificial prolongation of the light day there is an inversion of a rhythm of thyroid’s hormones secretion, decrease in their maximum concentration which probably is connected with the adaptation of an organism to an active mental activity at night. The obtained results showed that in students with the evening chronotype, the concentration of cortisol reduced both during the day and at 24 hours, which was probably associated with a decrease in melatonin secretion and its regulatory effect on the adrenal glands. Decreased concentrations of melatonin, cortisol, and thyroid hormones led to the impaired functional activity of the immune system, as evidenced by a decrease in secretory immunoglobulin and lysozyme in the saliva of students with evening chronotype, compared with students with morning chronotype of activity. Changing circadian rhythms of thyroid hormone secretion, reducing their concentration and cortisol content led to the development of metabolic disorders. We noted that dysfunction of mineral metabolism in students with evening chronotype caused a decrease in the concentration of calcium, magnesium, zinc in the saliva of students. The identified characteristics indicate that prolonged daylight reduced the ability to maintain the daily balance of the studied nutrients, which may be a manifestation of desynchrony. The concentration of immunoglobulin A in the saliva of students in the second group in the morning and the evening was significantly lower than in students of group 1, which indicated an absolute deficiency of immunoglobulin and, accordingly, a decrease in immunity with prolonged daylight. Students of group 2 also had a decrease in the content of lysozyme in saliva, which indicated a decrease in the degree of antibacterial protection. The peculiarities in the content of immunoglobulin A and lysozyme are most likely associated with a decrease in the concentration of melatonin.

Conclusion. The artificial prolongation of daylight decreased the melatonin concentration in saliva and cortisol concentration. It also caused an inversion of secretion rhythm of thyroid hormones. The students with evening chronotype had a decrease in immunoglobulin A concentration, decrease in lysozyme in saliva and disturbance in a mineral metabolism.

Keywords: melatonin, cortisol, thyroid hormones, TSH, immunoglobulin A, lysozyme, mineral 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.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.072
УДК 616.12-005.4:616.379-008.64]303.436.4

Єрьоменко Р. Ф., Литвинова О. М., Козар В. В., Литвиненко Г. Л., Карабут Л. В.

ЛАБОРАТОРНА ОЦІНКА РІВНІВ ТРАНСФОРМУЮЧОГО ФАКТОРУ РОСТУ-β1 У ХВОРИХ НА ІШЕМІЧНУ ХВОРОБУ СЕРЦЯ У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2-ГО ТИПУ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
olgalitvinovamd@gmail.com

Метою дослідження було вивчення рівнів трансформуючого фактору росту-β1 у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу та без нього. Було проведене обстеження 65 хворих (25 чоловіків, 40 жінок) у віці від 36 до 69 років (середній вік – (59±3,5) років). У всіх хворих виявлена ішемічна хвороба серця у вигляді стабільної стенокардії напруги I–II функціональних класів. У 33 пацієнтів захворювання супроводжувалось супутнім цукровим діабетом 2 типу (легка форма – у 15 осіб, середньої важкості – у 18 осіб), 32 пацієнта не мали цукрового діабету.

Встановлено вірогідне підвищення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця, яке було більш вираженим при поєднанні ішемічної хвороби серця із цукровим діабетом 2 типу. Аналіз характеру змін у рівнях ТФР-β1 у сироватці крові в обстежених хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2 типу й без нього залежно від статі вірогідних відмінностей не виявив. Встановлено значне підвищення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові хворих на ішемічну хворобу серця як із цукровим діабетом 2 типу, так і без нього при тривалішому перебігу ішемічної хвороби серця і важчому його ступені, у хворих на ішемічну хворобу серця із цукровим діабетом 2 типу – при тривалішому перебігу цукрового діабету. За для підвищення інформативності оцінки ризику серцево-судинних ускладнень та характеру перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу до комплексу обстеження доцільно включати визначення рівня в сироватці крові потужного профіброгенного фактору – трансформуючого фактору росту-β1.

Перспективне подальше вивчення такого найпотужнішого профіброгенного фактору із вираженими проатерогеннними властивостями, як ТФР-β1 у патогенезі ішемічної хвороби серця та цукрового діабету, та доцільна розробка ефективних підходів до своєчасної корекції підвищеної активності утворення ТФР-β1 з метою попередження розвитку тяжких серцево-судинних ускладнень.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, цукровий діабет 2 типу, трансформуючий фактор росту-β1.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках теми «Клітинні та молекулярні механізми розвитку і корекції патологічних станів», № державної реєстрації 0115U000966.

Вступ. Ішемічна хвороба серця (ІХС) і цукровий діабет (ЦД) 2 типу є одними з найпоширеніших захворювань, які у більшості хворих поєднуються. При такому поєднанні суттєво зростає загальний ризик хворих і спостерігається зростання розвитку серцево-судинних і ниркових ускладнень, які значно підвищують смертність серед цієї категорії пацієнтів [1]. В останні роки помічається значне зростання кількості такої поєднаної патології. Це обумовлено значним підвищенням частоти виникнення у таких хворих макроваскулярних і мікроваскулярних ускладнень, в основі яких лежить комбінація цілої низки патогенетично вагомих факторів таких, як: гіперглікемія; прогресуюча інсулінорезистентність (ІР) із гіперінсулінемією і гіперсимпатікотонією, підвищенням реабсорбції натрію і води, внутрішньоклітинним накопиченням натрію і кальцію й активацією вазопресорних і проліферативних факторів, формування дисфункції ендотелію з розвитком дефіциту оксиду азоту (NO), активацією запалення, підвищенням проникності судинних стінок і гіперкоагуляцією; патогномонічна для ЦД дисліпідемія (ДЛП)) [2, 3]. У хворих на ЦД 2 типу ризик серцево-судинних уражень атерогенного походження й летальності від них підвищується в 2-4 рази порівняно з особами без ЦД. При цьому атеросклеротичні ураження артерій при ЦД 2 типу мають низку особливостей: спостерігається переважно дифузні і множинні ураження зі значними атеросклеротичними змінами як у проксимальному, так і в дистальному відділах судин, і характеризуються підвищеною схильністю до розриву атеросклеротичних бляшок (АСБ) порівняно з загальною популяцією [4, 5].

У механізмах формування зазначених уражень особливе місце посідає активація проліферативних і профіброзувальних факторів, серед яких одним із найпотужніших є трансформуючий фактор росту-β1 (ТФР-β1) [6, 7]. Відомо, що ТФР-β1 є ключовим профіброгенним фактором як в міокарді, так і в судинній стінці. Цей цитокін індукує

проліферацію фібробластів та стимулює утворення колагену в екстрацелюлярному матриксі (ЕЦМ) з формуванням фіброзу тканини. Крім того, ТФР-β1 стимулює проліферацію та міграцію ГМК в судинах, що веде до звуження просвіту судин [8, 9, 10].

Важливою властивістю ТФР-β1 є також те, що він гальмує розщеплення колагену завдяки зниженню продукції протеаз та підвищенню утворення тканинних інгібіторів протеїназ. Встановлено, що ТФР-β1 відіграє головну роль у всіх різноманітних варіантах фіброзу і склерозу при хронічних запальних процесах, механічних та інших процесах, які ведуть до пошкодження тканин [11, 12].

Мета дослідження – вивчити рівні ТФР-β1 у сироватці крові хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу і без нього.

Матеріали та методи дослідження. Було проведене обстеження 65 хворих на ІХС (25 чоловіків, 40 жінок) у віці від 36 до 69 років (середній вік – (59±3,5) років). У всіх хворих виявлена ішемічна хвороба серця у вигляді стабільної стенокардії напруги I – II функціональних класів, I функціональний клас був діагностований у 24 хворих, II – у 41 хворих. До групи обстежених хворих було включено 33 пацієнтів із супутнім ЦД 2 типу (легка форма – у 15 осіб, середньої важкості – у 18 осіб) і 32 пацієнтів без ЦД.

Хворі знаходились на лікуванні в ендокринологічному відділенні 2-ї міської клінічної лікарні міста Харкова. Обсяг обстеження охоплював загальноприйняті методи клінічного, лабораторного й інструментального обстеження.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

У дослідження не включали хворих на ІХС III функціонального класу, ГХ III стадії, на симптоматичні АГ, ЦД 1 типу, хворих на серцеву недостатність високих градацій, хворих із важкими ураженнями нирок і печінки.

У групі хворих на ІХС з ЦД 2 типу було 14 (43%) чоловіків і 19 (57%) жінок (середній вік – (62±2,6) років. Серцева недостатність (СН) I-II А стадії (I-II функціональних класів) діагностована у 22 (68%) хворих.

Тривалість ІХС була від 3 до 15 років, тривалість ЦД 2 типу – від 3 до 14 років. У 19 (57%) хворих виявлена гіпертонічна хвороба (ГХ), яка була в межах 1-2 ступенів (за критеріями Української асоціації кардіологів, 2008).

У групі хворих на ІХС без ЦД чоловіків було 11 (34%), жінок – 21 (66%) (середній вік – (57,0±2,4) років). Тривалість ІХС – від 4 до 15 років. ГХ в межах 1-2 ступенів виявлена у 15 (46%) хворих. СН I-II А стадії (I–II функціональних класів) діагностовано у 15 (46%) хворих.

Контрольну групу склали 15 практично здорових осіб репрезентативних за статтю та віком пацієнтам з досліджуваної групи та які не мають захворювань з боку серцево-судинної системи і ендокринопатій.

Верифікацію діагнозу ЦД проведено на підставі клініко-анамнестичного та лабораторно-інструментального досліджень. Діагностика ЦД проводилась на основі критеріїв Всесвітньої федерації ЦД (International Diabetes Federation). Діагноз ЦД 2 типу встановлювався у відповідності до сумісних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (American Diabetes Association) та Європейською асоціації з вивчення ЦД (European Association for the Study of Diabetes) [13, 14].

Рівень ТФР-β1 у сироватці крові визначали з використанням наборів стандартних тест-систем «ТФР-β1 ELISA» фірми «DRG Instruments» (Німеччина). Рівень нативного ТФР-β1 у сироватці крові визначали твердофазним імуноферментним методом.

Статистичну обробку даних проводили з використанням програми«Statistika 6.0» (StatSoft Inc, США), «Microsoft Excel 2007» на персональному комп'ютері й за допомогою статистичних методів (описова статистика, критерії перевірки вірогідності розбіжностей між групами, оцінка вірогідності отриманих результатів).

Результати дослідження та їх обговорення. Групи хворих на ІХС з ЦД 2 типу і без такого були порівнювані за віком, статтю, тривалістю і важкістю ІХС, частотою супутньої ГХ. У той же час серед хворих на ІХС з ЦД 2 типу виявлялась більша частота СН. У ході роботи було проведено поглиблене вивчення характеру змін рівнів у сироватці крові ТФР-β1 у хворих на ІХС і проаналізовані особливості цих змін залежно від наявності або відсутності ЦД 2 типу і характеру перебігу зазначених захворювань.

Встановлено, що у хворих на ІХС із ЦД 2 типу в цілому по групі рівень ТФР-β1 у сироватці крові склав (13,79±0,57) нг/мл і був вірогідно ($p<0,05$) вищим (на 103%), ніж у практично здорових осіб – (6,80±0,06) нг/мл і вірогідно ($p<0,05$) вищий (на 33%) у хворих на ІХС без ЦД – (10,36±0,53) нг/мл. При цьому рівень ТФР-β1 у сироватці крові у

хворих на ІХС без ЦД також був вірогідно вищим, ніж у групі практично здорових осіб (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Рівні ТФР-β*1* у сироватці крові у хворих на ІХС із ЦД *2* типу й без нього, нг/мл

Контрольна група (n=15)	Хворі на ІХС із ЦД 2 типу (n=33)	Хворі на ІХС без ЦД (n = 32)
6,80±0,06	13,79±0,57 p<0,05; p_1<0,05	10,36±0,53 p<0,05

Примітки: p – вірогідність різниці показників у хворих на ІХС із ЦД і без нього в порівнянні з показниками в контрольній групі; p_1– вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС із ЦД 2 типу та без нього

Аналіз характеру змін у рівнях ТФР-β1 у сироватці крові в обстежених хворих на ІХС із ЦД 2 типу й без нього залежно від статі вірогідних відмінностей не виявив (**табл. 2**). Було виявлено, що і в чоловіків, і в жінок із груп хворих на ІХС із ЦД 2 типу і без нього рівні в сироватці крові ТФР-β1 були вірогідно вищими за такі ж в практично здорових осіб. При цьому показник ТФР-β1 у хворих на ІХС із ЦД 2 типу і в чоловіків, і в жінок був також вірогідно вищим, ніж у чоловіків і в жінок, хворих на ІХС і без ЦД. У зв'язку з цим подальший аналіз отриманих даних стосовно змін рівнів у сироватці крові ТФР-β1 у хворих проводився без їхнього розподілу на підгрупи за статтю.

Таблиця 2 – Рівні ТФР-β1 в сироватці крові у хворих різної статі та у практично здорових осіб, нг/мл

Стать	Контрольна група	ІХС із ЦД 2 типу	ІХС
Жінки	6,90±0,06	13,11±0,86 (n=37) p<0,05; p_1<0,05; p_2>0,05	9,90±0,62 (n=43) p<0,05; p_2 >0,05
Чоловіки	6,70±0,05	14,64±0,70 (n=28) p<0,05; p_1<0,05	11,26±0,82 (n=22) p<0,05

Примітки: p – вірогідність різниці показників у порівнянні з контрольною групою; p_1 – вірогідність різниці показників між групами хворих на ІХС із ЦД 2 типу й без нього; p_2 – вірогідність різниці показників між чоловіками і жінками

У ході роботи був проведений аналіз змін у рівнях ТФР-β1 у сироватці крові залежно від тривалості ІХС. Результати аналізу свідчать про те, що у хворих на ІХС із ЦД 2 типу і без такого при всіх термінах тривалості ІХС рівні даного показника в сироватці крові були вірогідно (p<0,05) вищими за такі ж у групі контролю. Однак у хворих зі значною тривалістю ІХС (5-10 років і понад 10 років) рівні в сироватці крові ТФР-β1 були вірогідно (p<0,05) вищими, ніж у хворих із тривалістю ІХС менше 5 років, і у разі наявності, і у разі відсутності ЦД 2 типу. При цьому також при всіх термінах тривалості ІХС рівні ТФР-β1 у хворих на ЦД 2 типу були вірогідно вищими, ніж у хворих без ЦД.

Вивчення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові у хворих на ІХС із ЦД 2 типу залежно від важкості ЦД і його тривалості показало наступне: рівні ТФР-β1 у сироватці крові в цих хворих були вірогідно (p<0,05) підвищеними в порівнянні з контролем як при легкій формі ЦД 2 типу (13,50±0,95) нг/мл, так і при середній (14,20±1,12) нг/мл. Однак, вірогідної різниці в рівнях ТФР-β1 у сироватці крові у хворих на легку й середню форму важкості ЦД 2 типу не спостерігалось.

У ході роботи був також проведений аналіз змін рівнів у сироватці крові ТФР-β1 у хворих на ІХС із ЦД 2 типу залежно від ступеня компенсації вуглеводного обміну. Було виявлено, що на момент обстеження у 12 хворих (34%) вуглеводний обмін був компенсований і у 21 (66%) хворого виявлялась субкомпенсація вуглеводного обміну. Однак вірогідної різниці в рівнях ТФР-β1 у сироватці крові в обстежених хворих при їхньому розподілі на підгрупи з компенсованим і субкомпенсованим вуглеводним обміном виявлено не було.

Аналізуючи отримані в роботі дані, перш за все треба відзначити встановлене вірогідне підвищення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові у хворих на ІХС, яке було більш вираженим при поєднанні ІХС із ЦД 2 типу. Виявлене значне підвищення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові у хворих на ІХС як із ЦД 2 типу, так і без нього при тривалішому перебігу ІХС і важчому його ступені, у хворих на ІХС із ЦД 2 типу – при тривалішому перебігу ЦД.

Отримані в ході роботи дані свідчать про важливе значення одного з найпотужніших профіброгенних факторів із вираженими проатерогеннними властивостями – ТФР-β1 [15, 16, 17] у патогенезі ІХС і ЦД.

До механізмів підвищення утворення ТФР-β1 у хворих на ІХС може бути віднесена активація цілої серії потужних вазопресорних факторів, які паралельно володіють проліферативними і профіброгенними властивостями [18].

Механізмами подальшої активації синтезу ТФР-β1 у хворих на ІХС у поєднанні з ЦД 2 типу можуть бути гіперінсулінемія і гіперглікемія [5, 19].

Несприятливий вплив активації утворення ТФР-β1 при ІХС і ЦД 2 типу та виявлення підвищеного рівня цього фактору в крові може мати дуже велике прогностичне значення для визначення характеру подальшого перебігу цих захворювань і розвитку їхніх ускладнень.

Базуючись на даних літератури і результатах проведеної роботи, можна зробити висновок, що підвищений рівень у крові ТФР-β1 у хворих на ІХС

із ЦД 2 типу і без нього може використовуватися як досить інформативний маркер несприятливого прогнозу цих захворювань.

Висновки

1. Встановлено вірогідне підвищення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові хворих на ІХС, яке було більш вираженим при поєднанні ІХС із ЦД 2 типу. Виявлено значне підвищення рівнів ТФР-β1 у сироватці крові хворих на ІХС як із ЦД 2 типу, так і без нього при тривалішому перебігу ІХС і важчому його ступені, у хворих на ІХС із ЦД 2 типу – при тривалішому перебігу ЦД.
2. З метою підвищення інформативності оцінки ризику серцево-судинних ускладнень та характеру перебігу ішемічної хвороби серця у хворих на цукровий діабет 2 типу до комплексу обстеження доцільно включати визначення рівня в сироватці крові потужного профіброгенного фактору – трансформуючого фактору росту-β1.

Перспективи подальших наукових досліджень. Перспективне подальше вивчення одного з найпотужніших профіброгенних факторів із вираженими проатерогеннними властивостями – ТФР-β1 у патогенезі ІХС та ЦД та доцільна розробка ефективних підходів до своєчасної корекції підвищеної активності утворення ТФР-β1 з метою попередження розвитку тяжких ускладнень.

References

1. Pankiv VI. Tsukrovyi diabet, pereddiabet i sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya [Diabetes mellitus, pre-diabetes and cardiovascular diseases]. *Praktychna anhiolohiya*. 2017; 1(6): 4-10. [Ukrainian]
2. Boyko AO, Zemlyachyk IV, Valihura YuB. Ryzyk urazhennya sertsevo-sudynnoi systemy u khvorykh iz riznoyu tryvalistyu tsukrovoho diabetu 2 typu [The risk of cardiovascular disease in patients with different duration of type 2 diabetes]. *Visnyk medychnykh i biolohichnykh doslidzhen*. 2019; 1: 5-8. [Ukrainian]
3. Paul M. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006; 86: 747-803.
4. Pankiv VI. Tsukrovyi diabet: vyznachennya, klasyfikatsiya, epidemiolohiya, faktory ryzyku [Diabetes mellitus: definition, classification, epidemiology, risk factors]. *Mizhnarodnyi endokrynolohichnyi zhurnal*. 2013; 55(7): 95-104. [Ukrainian]
5. *Sakharnyi diabet: diahnostika, lechenie, profilaktika* [Diabetes mellitus: diagnosis, treatment, prevention]. Pod red II Dedova, MV Shestakovoy. M: Meditsinskoe informatsionnoe ahentstvo; 2011. 808 s. [Russian]
6. Mykhaylovska NS, Oliynyk TV. Biolohichni markery prozapalnoi aktyvatsiyi, dysfunktsiyi endoteliyu ta hiperkoahulyatsiyi u khvorykh na ishemichnu khvorobu sertsya ta hipotyreoz: vzayemozv'yazok z hormonamy hipofizarno-tyreoidnoi lanky [Biological markers of proinflammatory activation, endothelial dysfunction and hypercoagulation in patients with coronary heart disease and hypothyroidism: the relationship with pituitary-thyroid hormones]. *Ukr kardiol zhurn*. 2015; Dodatok 1: 99-112. [Ukrainian]
7. Gordon KJ, Blobe GC. Role of transforming growth factor-β1 superfamily signaling pathways in human disease. *Biochim Biophys Acta*. 2008; 96: 197-228.
8. Gerard C, Blobe C, William P. Role of Transforming Growth Factor – β1 in Human Disease. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1350-1358.
9. Grainger DJ. TGF - β1 and atherosclerosis in man. *Cardiovasc Res*. 2007; 74(2): 213-222.
10. Miller AM, Innes IB. Cytokines as therapentic targets to reduce cardiovascular risk in chronic inflammation. *Curr Pharm Des*. 2017; 17: 1-25.
11. *Sertsevo-sudynni zakhvoryuvannya. Klasyfikatsiya, standarty diahnostyky ta likuvannya* [Cardiovascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment]. Vseukr asots kardiolohiv. Za red VM Kovalenka. 3-te vyd, pererobl I dopov. K: Morion; 2018. 223 s. [Ukrainian]
12. Madry H, Rey-Rico A, Venkatesan JK, Johnstone B, Cucchiarini M. Transforming growth factor Beta-releasing Scaffolds for cartilage tissue engineering. *Tissue Eng Part B Rev.* 2014 Apr; 20(2): 106-25. doi: 10.1089/ten.TEB.2013.0271
13. Melnychenko HA, Dedov YY. *Endokrynolohyya* [Endocrinology]. Natsyonalnoe rukovodstvo. 2-e yzdanye, pererabotannoe y dopolnennoe. M: HEOTAR-Medya; 2020. 832 s. [Russian]
14. Mizhnarodna Diabetychna Federatsiya (IDF) [International Diabetes Federation (IDF)]. [Internet]. [Ukrainian]. Available from: http://www.idf.org
15. Hylyarevskyi SR. Novosty dokazatelnoy kardyolohyi [Evidence of Cardiology News]. [Internet] Ynternyst; 2018. [Russian]. Available from: https://internist.ru/broadcast/detail/34441/
16. Stadnyk LA, Lapshyn OV. Tsukrovyi diabet 2 typu ta ryzyk rozvytku sertsevo-sudynnykh zakhvoryuvan: perspektyva intehratsiyi likarya ta vykladacha [Type 2 diabetes and the risk of cardiovascular disease: the prospect of integration of doctor and teacher]. *Mystetstvo likuvannya* . 2014; 2: 7-14. [Ukrainian]
17. Seo J, Hare M. Transforming Growth Factor-β/Smad3 Pathway: Coming of Age as a Key Participant in Cardiac Remodeling. *Circulation*. 2007; 116(19): 2096-2098.

18. Otsuka G, Stempien-Otero A, Frutkin A. Mechanisms of TGF-β1- induced intimal growth: plasminogen-independent activities of plasminogen activator inhibitor-1 and heterogeneous Origin of Intimal Cells. *Circ Res*. 2007; 100(9): 1300-1307.
19. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020 Jan 7; 41(2): 255-323. doi: 10.1093/eurheartj/ehz486

УДК 616.12-005.4:616.379-008.64]303.436.4

ЛАБОРАТОРНАЯ ОЦЕНКА УРОВНЕЙ ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО АКТОРА РОСТА-β1 У БОЛЬНЫХ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Еременко Р. Ф., Литвинова О. Н., Козар В. В., Литвиненко А. Л., Карабут Л. В.

Резюме. *Целью* исследования было изучение уровней трансформирующего фактора роста-β1 в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом 2 типа и без него. Было проведено обследование 65 больных (25 мужчин, 40 женщин) в возрасте от 36 до 69 лет (средний возраст – (59±3,5) лет). У всех больных выявлена ишемическая болезнь сердца в виде стабильной стенокардии напряжения I-II функциональных классов. У 33 пациентов заболевание сопровождалось сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (легкая форма – у 15 человек, средней тяжести – у 18 человек), 32 пациента не имели сахарного диабета. Установлено достоверное повышение уровня ТФР-β1 в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца, которое было более выраженным при сочетании ишемической болезни сердца и сахарного диабета 2 типа. Анализ характера изменений уровней ТФР-β1 в сыворотке крови у обследованных больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа и без него в зависимости от пола достоверных различий не обнаружено. Установлено значительное повышение уровня ТФР-β1 в сыворотке крови больных ишемической болезнью сердца как с сахарным диабетом 2 типа, так и без него при длительном течении ишемической болезни сердца и более тяжелой ее степени, у больных ишемической болезнью сердца с сахарным диабетом 2 типа - при более длительном течении сахарного диабета.

Для повышения информативности оценки риска сердечно-сосудистых осложнений и характера течения ишемической болезни сердца у больных сахарным диабетом 2 типа в комплекс обследований целесообразно включать определение уровня в сыворотке крови мощного профиброгенного фактора – трансформирующего фактора роста-β1.

Перспективно дальнейшее изучение такого крупнейшего профиброгенного фактора с выраженными проатерогеннными свойствами, как ТФР-β1, в патогенезе ишемической болезни сердца и сахарного диабета, и целесообразна разработка эффективных подходов к своевременной коррекции повышенной активности образования ТФР-β1 с целью предупреждения развития тяжелых сердечно-сосудистых осложнений.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, сахарный диабет 2 типа, трансформирующий фактор роста-β1.

UDC 616.12-005.4:616.379-008.64]303.436.4

Evaluation of Transforming Growth Factor-B1 Levels in Patients with Coronary Heart Disease in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus

Yeromenko R. F., Litvinova O. N., Kozar V. V., Litvinenko A. L., Karabut L. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to examine the levels of transforming growth factor-β1 in the serum of patients with coronary heart disease in combination with type 2 diabetes and without it.

Material and methods. We conducted a survey of 65 patients (25 men, 40 women) aged from 36 to 69 years (mean age was (59±3.5) years). All patients were diagnosed with coronary heart disease in the form of stable angina pectoris I-II functional classes.

The group of examined patients included 33 patients with concomitant type 2 diabetes mellitus (mild form was in 15 people; moderate was in 18 people) and 32 patients without diabetes mellitus. The scope of the survey covered the generally accepted methods of clinical, laboratory and instrumental examination. The group of patients with coronary heart disease with type 2 diabetes had 14 (43%) men and 19 (57%) women (mean age was (62±2.6) years. Heart failure of stage I-II A (I-II functional classes) was diagnosed in 22 (68%) patients. The duration of coronary heart disease was from 3 to 15 years, the duration of type 2 diabetes lasted from 3 to 14. We detected hypertension in 19 (57%) patients, it was within 1-2 degrees (according to the criteria of the Ukrainian Association of Cardiologists, 2008).

In the group of patients with coronary heart disease without diabetes there were 11 men (34%), 21 women (66%) (mean age was (57.0±2.4) years). Hypertension within 1-2 degrees was detected in 15 (46%) patients. Heart failure of I-II A stages (I-II functional classes) was diagnosed in 15 (46%) patients. The control group consisted of 15 practically healthy individuals who were representative by sex and age of patients from the study group and who did not have diseases of the cardiovascular system and endocrinopathies.

The level of transforming growth factor-β1 in the blood serum was determined using sets of standard test systems "TGF-β1 ELISA" produced by company "DRG Instruments" (Germany). The level of native transforming growth factor-β1 in the serum was determined by solid-phase enzyme-linked immunosorbent assay.

Results and discussion. Groups of patients with coronary heart disease with type 2 diabetes and without it could be compared by age, sex, duration and severity of coronary heart disease, the frequency of concomitant hypertension. At the same time, among patients with coronary heart disease with type 2 diabetes there was a higher frequency of heart failure.

The results showed that probable increase in serum transforming growth factor-β1 levels in patients with coronary heart disease was more pronounced when combining coronary heart disease with type 2 diabetes. There was a significant increase in serum of transforming growth factor -β1 levels in patients with coronary heart disease both with type 2 diabetes and without it with a longer course of coronary heart disease and were severer, in patients with coronary heart disease with type 2 diabetes was with a longer course of diabetes. Analysis of the nature of changes in the levels of transforming growth factor-β1 in the serum of the examined patients with coronary heart disease with type 2 diabetes and without it, depending on gender, did not reveal any significant differences.

The results of the study also indicated that in patients with coronary heart disease with type 2 diabetes and without it for all duration of coronary heart disease, the levels of this indicator in the serum were probably ($p < 0.05$) higher than those in the control group. However, in patients with a significant duration of coronary heart disease (5-10 years and over 10 years) serum levels of transforming growth factor-β1 were probably ($p < 0.05$) higher than in patients with a duration of coronary heart disease less than 5 years, and in the presence of and in the absence of type 2 diabetes. At the same time, for all periods of coronary heart disease, the levels of transforming growth factor-β1 in patients with type 2 diabetes were probably higher than in patients without diabetes.

Conclusion. A probable increase in the levels of transforming growth factor -β1 in the serum of patients with coronary heart disease, which was more pronounced when combining coronary heart disease with type 2 diabetes. There was a significant increase in the levels of transforming growth factor-β1 in the serum of patients with coronary heart disease both with type 2 diabetes and without it with a longer course of coronary heart disease and its severe degree, in patients with coronary heart disease with type 2 diabetes especially with a longer course of diabetes.

In order to increase the informativeness of assessing the risk of cardiovascular complications and the nature of coronary heart disease in patients with type 2 diabetes, the survey should include determination of serum levels of potent profibrogenic factor like transforming growth factor-β1.

Keywords: coronary heart disease, type 2 diabetes mellitus, transforming growth factor-β1.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.078
УДК 617.546:616.728-001-085
Ждан В. М., Іваницький І. В., Катеренчук О. І., Шилкіна Л. М.

ОПТИМІЗАЦІЯ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТІВ З БОЛЕМ В НИЖНІЙ ЧАСТИНІ СПИНИ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД НАЯВНОСТІ СИНДРОМУ ДОБРОЯКІСНОЇ ГІПЕРМОБІЛЬНОСТІ СУГЛОБІВ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна
ivivanytskyi@gmail.com

Біль у нижній частині спини – біль, що локалізується в попереку, крижах і крижово-клубовій ділянці та є найчастішою скаргою після простудних захворювань і малих травм. Висока розповсюдженість цієї патології, стійкість та вираженість больового синдрому роблять біль у нижній частині спини високоактуальною проблемою для населення сучасної України. Існують дані про більш частий розвиток болю в нижній частині спини на фоні синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів. Поєднання синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів та болю в нижній частині спини має тенденцію до більш важкого перебігу. Одним з варіантів вирішення цієї проблеми є використання еластометрії, яка дозволяє визначати жорсткість досліджуваних тканин, зокрема оцінювати тонус м'язів.

Для терапії зазвичай використовують міорелаксанти, але оцінити їх вплив на реальне розслаблення м'язів зазвичай неможливо.

Метою даної роботи стало визначення ефективності використання міорелаксантів у пацієнтів із болем в нижній частині спини в залежності від наявності синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів за допомогою проведення еластометрії здухвинно-поперекових м'язів цим пацієнтам.

Матеріали і методи. Для досягнення мети було обстежено 65 пацієнтів із болем в нижній частині спини віком 45,62±2,24 роки, з яких 32 були жіночої та 33 чоловічої статі. Серед обстежених за критеріями Бейтона 26 пацієнтів відповідали діагнозу синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів, серед них було 19 жінок і 7 чоловіків. Для визначення показнику жорсткості дистальних відділів попереково-клубового м'яза ми використовували зсувнохвильову еластометрію.

Результати. Використання тизанідіну у терапії дозволило зменшити жорсткість попереково-крижових м'язів спини та зменшити інтенсивність больового синдрому у пацієнтів із болем в нижній частині спини. У той же час наявність у пацієнта синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів значно зменшувала ступінь розслаблення м'язів та провокувала більшу резистентність до терапії больового синдрому. Використання зсувнохвильової еластометрії дозволило проводити контроль якості лікування в динаміці. У той же час, існує необхідність вивчення можливості застосування цього метода дослідження при інших спастичних змінах м'язової системи, що має стати перспективою подальших досліджень.

Ключові слова: біль в нижній частині спини, еластометрія, лікування, синдром доброякісної гіпермобільності суглобів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної теми кафедри сімейної медицини і терапії Української медичної стоматологічної академії «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № держ. реєстрації 0118U004461.

Вступ. Біль у нижній частині спини (БНЧС) (low back pain – по термінології англомовних авторів) – біль, що локалізується в попереку, крижах і крижово-клубовій ділянці. Біль може віддавати в сідниці та / або ноги з однієї або двох сторін.

Число пацієнтів, які страждають хронічним болем в нижній частині спини (БНЧС), збільшується з віком, досягаючи рівня 50% і більше серед осіб старше 60 років. У той же час БНЧС – найбільш часта причина обмеження фізичної активності пацієнтів молодше 45 років. Якщо взяти до уваги і гострий, і хронічний біль, то БНЧС – найчастіша скарга після простудних захворювань і малих травм. Не менш 60-80% населення відчували його хоча б один раз [1]

Навіть вичерпне обстеження не завжди може виявити причину болю в нижній частині спини [2].

Пацієнти астенічної статури, особливо з ожирінням, можуть відчувати біль і нездужання в спині. Біль зменшується в положенні лежачи. Через постійний біль якість життя пацієнтів знижується, вони невротизуються. У цих випадках біль зменшується при використанні поперекового корсета і лікувальної фізкультури, але зазвичай вона швидко рецидивує [3]. Досить часто пацієнти із БНЧС мають невдоволення від отриманого лікування, що в цілому впливає на відновлення їх працездатності [4]. У той же час, для впливу на больовий синдром при болю в нижній частині спини широко використ-

товуються як традиційні, так і нетрадиційні методи терапії, зокрема фізіотерапія, йога, хіропрактика [3], препарати медичного каннабісу [5], але на жаль, в окремих випадках без значного клінічного ефекту [6].

Існують дані про більш частий розвиток болю в нижній частині спини на фоні синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів (СГМС) [7].

Про тісний зв'язок СГМС з больовими синдромами свідчить визнання артралгий і дорсалгії в якості діагностичних критеріїв даної нозології. Так, тривалий час персистуючі артралгії в залежності від кількості залучених суглобів можуть розглядатися як мала, або як велика «позитивна» ознака, а стійка біль в спині враховується в якості малого діагностичного критерію

У жінок з СГМС найбільш часто біль локалізується в поперековому відділі хребта, тоді як у чоловіків має характер торакалгії або тораколюмбалгіі. Появу дорсалгій пацієнти із СГМС в більшості випадків пов'язують з тривалим перебуванням у вертикальному положенні, тривалої ходьбою або статичними навантаженнями і відзначають посилення інтенсивності больових відчуттів при збільшенні експозиції.

Як відомо, дорсалгії протягом трьох і більше місяців відносять до малих «позитивних» ознак СГМС [7]. Однак, не зважаючи на уніфікованість і простоту подібного підходу, дорсалгічний синдром у гіпермобільних пацієнтів дуже неоднорідний за структурою.

Для оцінки вираженості наявних змін у поперековому відділі хребта може використовуватись ультразвуковий метод обстеження [7, 8, 9], одним з варіантів якого є еластометрія, яка дозволяє визначати жорсткість досліджуваних тканин, зокрема оцінювати тонус м'язів.

Для терапії зазвичай використовують міорелаксанти [10], але оцінити їх вплив на реальне розслаблення м'язів зазвичай неможливо.

Метою даної **роботи** стало визначення ефективності використання міорелаксантів у пацієнтів із болем в нижній частині спини в залежності від наявності СДГМС за допомогою проведення еластометрії здухвинно-поперекових м'язів цим пацієнтам.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення мети було обстежено 65 пацієнтів із болем в нижній частині спини віком 45,62±2,24 роки, з яких 32 були жіночої та 33 чоловічої статі. Обстеження виконувались на базі науково-практичного центру загальної практики – сімейної медицини Української медичної академії.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Пацієнти із порушенням чутливості кінцівок, слабкістю в м'язах, порушенням функції органів тазу, вираженим болем вночі, підвищенням температури та невмотивованою втратою ваги, онкологічними захворюваннями в анамнезі та ін. виключались із дослідження [9]. Для участі у дослідженні усім пацієнтам проводилося рентгенологічне та ультразвукове дослідження кульшових суглобів, за наявності ознак остеоартриту пацієнти виключались із дослідження.

Для визначення наявності ознак гіпермобільності суглобів були використані критерії Бейтона, діагноз СДГМС виставлявся за умови отримання більше 5 балів. Для оцінювання пацієнтів за критеріями Бейтона використовували п'ять простих маневрів:

- приведення першого пальця кисті до передпліччя (праворуч і ліворуч, 0-2 бали);
- перерозгинання в колінному суглобі (праворуч і ліворуч, 0-2 бали);
- перерозгинання в ліктьовому суглобі (праворуч і ліворуч, 0-2 бали);
- пасивне перерозгинання в п'ястно-фалангову суглобі більше 90 градусів (праворуч і ліворуч, 0-2 бали);
- нахил тулуба вперед з торканням підлоги всією долонною поверхнею кисті (0-1 бал).

Останній показник у переважної більшості пацієнтів для встановлення діагнозу СДГМС практично не використовували через обмеженість рухів внаслідок наявності БНЧС.

Серед обстежених за критеріями Бейтона 26 пацієнтів відповідали діагнозу СДГМС, серед них було 19 жінок і 7 чоловіків. Для визначення показнику жорсткості дистальних відділів поперекового-клубового м'яза ми використовували зсувнохвильову еластометрію. Визначення показнику еластичності м'язової тканини проводили за допомогою ультразвукового апарату «Radmir Ultima Expert» за допомогою конвексного датчика на частоті 3, 5 Мгц в режимі зсувнохвильової еластометрії. Усі дослідження проводили після випорожнення кишечнику та сечового міхура пацієнтом з метою уникнути стороннього впливу на показники жорсткості навколишніх м'язів.

Для визначення вираженості больового синдрому використовували візуальну аналогову шкалу болю із градацією від 1 до 10.

Після встановлення діагнозу болю в нижній частині спини пацієнтам призначали протизапальну терапію у вигляді 100 мг діклофенаку на день та тизанідін по 4 мг 3 рази на день протягом двох тижнів. Через два тижні обстеження пацієнтів повторювали.

Для комп'ютерної статистичної обробки даних використовували табличний редактор «Microsoft Excel» та програму статистичного аналізу Analyst Soft Stat Plus, версії 2018 року.

Результати дослідження та їх обговорення. У пацієнтів із болем в нижній частині спини початкові показники жорсткості клубово-поперекового м'язу склали 11,85±1,37кПа справа та 12,1±1,45 кПа зліва, у пацієнтів із ознаками СДГМС та болем в нижній частині спини показники жорсткості клубово-поперекового м'язу склали 12,64±1,42 кПа справа та 12,49±1,67 кПа зліва. Статистично значимої різниці між дослідженими групами знайдено не було. Показники вираженості больового синдрому за шкалою ВАШ в групі пацієнтів з болем в нижній частині спини без СДГМС склала 7,98±1,45, у пацієнтів з болем в нижній частині спини та ознаками СДГМС склала 7,67±1,33.

Через 2 тижні проведення терапії у пацієнтів із БНЧС без ознак СДГМС показники жорсткості попереково-клубового м'язу склали 7,69±1,23 кПа справа та 7,98±1,38 кПа зліва, різниця з початковими показниками була достовірною ($p<0,05$). У пацієнтів із ознаками СДГМС та болем в нижній частині спини після проведеної терапії показники жорсткості клубово-поперекового м'язу склали 10,29±1,97 кПа справа та 10,89±1,75 кПа зліва. Різниця була достовірною ($p<0,05$) як із початковими показниками, так і з показниками групи пацієнтів із БНЧС без ознак СДГМС.

Показники вираженості больового синдрому за шкалою ВАШ в групі пацієнтів з болем в нижній частині спини без СДГМС після проведеної терапії склала 3,49±1,98, у пацієнтів з болем в нижній частині спини та ознаками СДГМС склала 5,21±1,43. Різниця була достовірною ($p<0,05$) як із початковими показниками, так і з показниками групи пацієнтів із БНЧС без ознак СДГМС і мав сильний кореляційний зв'язок із показниками жорсткості попереково-клубових м'язів за даними зсувнохвильової еластометрії ($r=0, 63$, $p=0,032$).

Біль у спині може носити неспецифічний характер, не супроводжуючись певними змінами, або поєднуватися з патологією хребта у вигляді дисплазій кісткових елементів хребців і зв'язкового апарату, сколіозів, остеохондропатій, а також дегенеративно-дистрофічних захворювань. Часто дорсалгічні симптоми асоційовані з порушеннями постави та іншими диспластичними проявами з боку опорно-рухового апарату.

У той же час, больовий синдром при болю у нижній частині спини у пацієнтів із синдромом СДГМС зазвичай оцінюється спираючись на дані візуальної аналогової шкали і має досить суб'єктивний характер. Хронічний БНЧС часто психологічно забарвлений, супроводжується депресією, постійним занепокоєнням за своє здоров'я і страхом перед інвалідизацією. Найчастіше БНЧС може бути діагностований за допомогою огляду, магнітно-резонансної томографії та мієлографії. Але БНЧС може ставити в глухий кут, створюючи діагностичні та терапевтичні дилеми. З одного боку, існує багато захворювань, що проявляються БНЧС, розпізнати які можна тільки пам'ятаючи про їх існування, з іншого боку, у зв'язку з частими труднощами в діагностиці та лікуванні БНЧС нерідкі випадки аггравації, особливо при різних психологічних розладах [3].

Зазвичай для оцінки ефективності лікування болю в нижній частині спини можуть використовуватись наступні критерії: інтенсивність болю (наприклад, за даними візуальної аналогової шкали (ВАШ) або числової оціночної шкали (NRS)) в спокої або протягом доби; загальний показник (загальне покращення), що оцінюється пацієнтом, специфічний функціональний статус болю в спині (наприклад, опитувальник Роланда, шкала Освестрі), кількість днів на лікарняному, дані об'єктивного обстеження, зокрема м'язовий спазм, діапазон рухів, гнучкість хребта, тест Ласега або м'язова сила), дані загального функціонального статусу (наприклад SF-36) [10]. У той же час, серед перелічених методів практично немає інструментальних, які б дозволили визначити наявність м'язового спазму, ступінь його вираженості та ефективність проведеного лікування, враховуючи можливість аггравації пацієнтом. Отримані нами результати переконливо доводять можливість використання зсувнохвильової еластометрії в оцінці як вираженості спазму м'язів, зокрема попереково-клубового м'язу на етапі діагностики, так і в оцінці ефективності проведеного лікування.

Висновки. Використання тизанідіну у терапії дозволяє зменшити жорсткість попереково-крижових м'язів спини та зменшити інтенсивність больового синдрому у пацієнтів із болем в нижній частині спини. У той же час наявність у пацієнта синдрому доброякісної гіпермобільності суглобів значно зменшувала ступінь розслаблення м'язів та провокувала більшу резистентність до терапії больового синдрому. Використання зсувнохвильової еластометрії дозволяє проводити контроль якості лікування в динаміці.

Перспективи подальших досліджень спрямовані на необхідність вивчення можливості застосування метода зсувнохвильової еластометрії при інших спастичних змінах м'язової системи.

References

1. Casiano VE, Dydyk AM, Varacallo M. Back Pain. [Updated 2020 Oct 24]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK538173/
2. Bitenc-Jasiejko A, Konior K, Lietz-Kijak D. Meta-Analysis of Integrated Therapeutic Methods in Noninvasive Lower Back Pain Therapy (LBP): The Role of Interdisciplinary Functional Diagnostics. *Pain Res Manag*. 2020 Mar; 2020: 3967414. doi: 10.1155/2020/3967414
3. Chou L, Ranger TA, Peiris W, Cicuttini FM, Urquhart DM, Sullivan K, et al. Patients' perceived needs for medical services for non-specific low back pain: A systematic scoping review. *PLoS One.* 2018; 13(11): e0204885. doi: 10.1371/journal.pone.0204885
4. Vogel J, Wilke J, Krause F, Vogt L, Niederer D, Banzer W. Functional movement analysis in patients with chronic nonspecific low back pain: a reliability and validity study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2019 Aug 31; 20(1): 395. doi: 10.1186/s12891-019-2779-6
5. First L, Douglas W, Habibi B, Singh JR, Sein MT. Cannabis Use and Low-Back Pain: A Systematic Review. *Cannabis Cannabinoid Res*. 2020; 5(4): 283–289. PMCID: PMC7759283. doi: 10.1089/can.2019.0077
6. Coenen P, Smith A, Paananen M, O'Sullivan P, Beales D, Straker L. Trajectories of low back pain from adolescence to young adulthood. *Arthritis Care & Research*. 2017; 69(3): 403–412. doi: 10.1002/acr.22949
7. Ivanytskyi IV. Ultrazvukovi oznaky zmin poperekovoho viddilu khrebta u patsiyentiv z syndromom dobroyakisnoi hipermobilnosti suhlobiv [Ultrasound signs of changes in the lumbar spine in patients with benign joint hypermobility syndrome]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademiyi*. 2013; 3(43): 15-21. [Ukrainian]
8. Ivanytskyi IV, Ivanytska TA, Shtompel VYu. Ultrazvukova elastohrafiya zsuvnoyu khvyleyu mizhkhrebtsevykh dyskiv u patsiyentiv z syndromom dobroyakisnoi hipermobilnosti suhlobiv [Ultrasound elastography with shear wave of intervertebral discs in patients with benign joint hypermobility syndrome]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademiyi*. 2016; 2(54). [Ukrainian]
9. Verhagen AP, Downie A, Maher CG, Koes BW. Most red flags for malignancy in low back pain guidelines lack empirical support. *Pain.* 2017; 158(10): 1860–1868. doi: 10.1097/j.pain.0000000000000998
10. van Tulder MW, Touray T, Furlan AD, Solway S, Bouter LM. Muscle relaxants for non-specific low-back pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003 Apr; 2003(2): CD004252. doi: 10.1002/14651858.CD004252

УДК 617.546:616.728-001-085

ОПТИМИЗАЦИЯ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОВ С БОЛЬЮ В НИЖНЕЙ ЧАСТИ СПИНЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ СИНДРОМА ДОБРОКАЧЕСТВЕННОЙ ГИПЕРМОБИЛЬНОСТИ СУСТАВОВ

Ждан В. Н., Иваницкий И. В., Катеренчук А. И., Шилкина Л. Н.

Резюме. Боль в нижней части спины – боль, которая локализуется в пояснице, крестце и крестцово-подвздошной области, и является самой частой жалобой после простудных заболеваний и малых травм. Высокая распространенность этой патологии, устойчивость и выраженность болевого синдрома делают боль в нижней части спины высокоактуальной проблемой для населения современной Украины. Существуют данные о более частом развитии боли в нижней части спины на фоне синдрома доброкачественной гипермобильности суставов. Сочетание синдрома доброкачественной гипермобильности суставов и боли в нижней части спины имеет тенденцию к более тяжелому течению и более выраженному болевому синдрому. Одним из вариантов решения этой проблемы является использование эластометрии, которая позволяет определять жесткость исследуемых тканей, в частности оценивать тонус мышц. Для терапии обычно используют миорелаксанты, но оценить их влияние на реальное расслабление мышц обычно невозможно.

Целью данной работы стало определение эффективности использования миорелаксантов у пациентов с болью в нижней части спины в зависимости от наличия синдрома доброкачественной гипермобильности суставов посредством проведения эластометрии поперечно-поясничных мышц этим пациентам.

Материалы и методы. Для достижения цели было обследовано 65 пациентов с болью в нижней части спины в возрасте 45,62±2,24 года, из которых 32 были женского и 33 мужского пола. Среди обследованных по критериям Бейтона 26 пациентов отвечали диагноза синдрома доброкачественной гипермобильности суставов, среди них было 19 женщин и 7 мужчин. Для определения показателя жесткости дистальных отделов пояснично-подвздошной мышцы была применена сдвиговолновая эластометрия.

Результаты. Использование тизанидина в терапии позволило уменьшить жесткость поясничнокрестцовых мышц спины и уменьшить интенсивность болевого синдрома у пациентов с болью в нижней

части спины. В то же время наличие у пациента синдрома доброкачественной гипермобильности суставов значительно уменьшала степень расслабления мышц и провоцировала большую резистентность к терапии болевого синдрома. Использование сдвиговолновой эластометрии позволило проводить контроль качества лечения в динамике. В то же время, существует необходимость изучения возможности применения этого метода исследования при других спастических изменениях мышечной системы, должен стать перспективой дальнейших исследований.

Ключевые слова: боль в нижней части спины, эластометрия, лечение, синдром доброкачественной гипермобильности суставов.

UDC 617.546:616.728-001-085

Optimization of Therapy in Patients with Lower Back Pain Depending on the Presence of Benign Joint Hypermobility Syndrome

Zhdan V. M., Ivanitskii I. V., Katerenchuk O. I., Shilkina L. M.

Abstract. Lower back pain is pain that is localized in the lower back, buttocks, and sacroiliac area. Lower back pain is the most common reason for limiting physical activity in patients under 45 years of age. If we take into account both acute and chronic pain. Lower back pain is the most common complaint after colds and minor injuries. At the same time, even a thorough examination may not always reveal the cause of lower back pain.

There is evidence of more frequent development of pain in the lower back on the background of benign joint hypermobility syndrome.

Lower back pain in patients with benign joint hypermobility syndrome is usually assessed on the basis of visual analog scale data and is quite subjective.

To assess the severity of changes in the lumbar spine, an ultrasound method can be used, one of the options of which is elastometry, which allows to determine the stiffness of the studied tissues, in particular to assess muscle tone.

Muscle relaxants are commonly used for therapy, but it is usually not possible to assess their effect on actual muscle relaxation.

The purpose of our study was to determine the effectiveness of using muscle relaxants in patients with lower back pain and benign joint hypermobility syndrome by performing elastometry of the iliopsoas muscles in these patients.

Material and methods. To achieve this goal, we examined 65 patients with lower back pain aged 45.62±2.24 years, among them there were 32 women and 33 men. Patients with impaired limb sensitivity, muscle weakness, pelvic dysfunction, severe pain at night, fever and unmotivated weight loss, history of cancer, etc. were excluded from the study. To participate in the study, all patients underwent X-ray and ultrasound examination of the hip joints, in the presence of signs of osteoarthritis, patients were excluded from the study.

Among the patients examined by the Bayton criteria, 26 patients were diagnosed with benign joint hypermobility syndrome, among them were 19 women and 7 men. We used shear wave elastometry to determine the stiffness of the distal lumbosacral muscle. A visual analog scale of pain with a gradation from 1 to 10 was used to determine the severity of the pain syndrome.

After the diagnosis of lower back pain, patients were prescribed anti-inflammatory therapy in the form of 100 mg of diclofenac per day and tizanidine 4 mg 3 times a day for two weeks. After two weeks, the examination of patients was repeated.

Results and discussion. In patients with lower back pain, the initial values of iliopsoas muscle stiffness were 11.85±1.37 kPa on the right and 12.1±1.45 kPa on the left, in patients with signs of benign joint hypermobility syndrome and lower back pain, the stiffness was iliopsoas muscle were 12.64±1.42 kPa on the right and 12.49±1.67 kPa on the left. No statistically significant difference was found between the studied groups. The severity of pain in the group of patients with lower back pain without benign joint hypermobility syndrome was 7.98±1.45, in patients with lower back pain and signs of benign joint hypermobility syndrome was 7.67±1.33

After 2 weeks of therapy in patients with lower back pain without signs of benign joint hypermobility syndrome, the lumbar-iliac muscle stiffness was 7.69±1.23 kPa on the right and 7.98±1.38 kPa on the left, the difference with the initial values was significant ($p < 0.05$). In patients with signs of benign joint hypermobility syndrome and lower back pain after treatment, the lumbar-lumbar muscle stiffness was 10.29±1.97 kPa on the right and 10.89±1.75 kPa on the left. The difference was significant ($p < 0.05$) both with the initial indicators and with the indicators of the group of patients with lower back pain without signs of benign joint hypermobility syndrome.

The severity of pain on the visual analog scale in the group of patients with lower back pain without benign joint hypermobility syndrome after therapy was 3.49±1.98, in patients with lower back pain and signs

of benign joint hypermobility syndrome was 5.21±1.43. The difference was significant (p <0.05) both with the initial indicators and with the indicators of the group of patients with lower back pain without signs of benign joint hypermobility syndrome and had a clear correlation with the indicators of lumbar-iliac muscle stiffness according to shear wave elastometry (r = 0.63, p = 0.032)

Conclusion. Thus, the use of tizanidine in therapy can reduce the stiffness of the lumbosacral muscles of the back and reduce the intensity of pain in patients with lower back pain. At the same time, the patient's presence of benign joint hypermobility syndrome significantly reduced the degree of muscle relaxation and provoked greater resistance to pain therapy. The use of shear wave elastometry allows controling the quality of treatment in the dynamics. At the same time, there is a need to study the possibility of using this method of research in other spastic changes in the muscular system, which should be a prospect for further research.

Keywords: lower back pain, elastometry, treatment, benign joint hypermobility 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.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.084
УДК 613.25:613.21
Зак М. Ю., Кіро Л. С., Чернишов О. В., Свердлова М. В.

НАДЛИШКОВА ВАГА ТА ОЖИРІННЯ: ЧИ Є ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК З ХАРЧОВОЮ ПОВЕДІНКОЮ?

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна
nawal08th@gmail.com

Ожиріння – неінфекційна епідемія XXI століття. Соціальна значущість проблеми ожиріння визначається загрозою інвалідності пацієнтів молодого віку і зменшенням загальної тривалості життя у зв'язку з частим розвитком важких супутніх захворювань. Розлади харчової поведінки – а саме таку назву мають порушення у харчуванні, є ведучими чинниками розвитку надмірної ваги та ожиріння.

Мета роботи – визначити наявність взаємозв'язку між надмірною вагою та ожирінням з харчової поведінкою, враховуючи гендерно-вікові особливості пацієнтів.

Проведено анкетування 272 осіб (чоловіків – 136, жінок – 136). Обстежені пацієнти були розподілені на дві клінічні групи: I група – 90 осіб (жінок – 45, чоловіків – 45) з надлишковою вагою ($ІМТ_{ср.}$=27,7±1,31 кг/м^2); II група – 92 особи (жінок – 46, чоловіків – 46) з ожирінням 1 ступеня ($ІМТ_{ср.}$=31,74±1,03 кг/м^2). Оцінку порушень харчової поведінки здійснювали за допомогою адаптованої до мети дослідження анкети DEBQ (Нідерланди).

У пацієнтів I та II груп здоровий тип харчової поведінки був зафіксований рідше, ніж у осіб контрольної групи у 4,86 рази (D=13,56, p=2.35e-14<0,05) та у 7,14 рази (D=21,04, p=2,2e-16<0,05), відповідно. Розлад за обмежувальним типом харчової поведінки серед пацієнтів I та II груп був зафіксований частіше, ніж у осіб контрольної групи у 4 рази (D=0,16, p-value=4,637e-06<0,05) та у 4,24 рази (D=0,15, p-value=6,148e-07<0,05), відповідно. Зв'язок між типом харчової поведінки та гендерно-віковими особливостями пацієнтів, був знайдений в усіх клінічних групах.

Розлад здорової харчової поведінки є одним із провідних чинників розвитку надмірної ваги та ожиріння. У пацієнтів жіночої статі з надмірною вагою та ожирінням, переважають порушення за обмежувальним типом харчової поведінки, а у пацієнтів чоловічої статі провідні є розлади за екстернальним типом харчової поведінки.

Ключові слова: ожиріння, надмірна вага, харчова поведінка, індекс маси тіла

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом НДР «Клініко-патогенетичне обґрунтування систем первинної та вторинної профілактики найбільш соціально значущих хронічних неінфекційних захворювань внутрішніх органів», № державної реєстрації 0120U101641.

Вступ. Ожиріння – неінфекційна епідемія XXI століття, яка зустрічається у будь-якому віці, на нього страждає близько 30 % ендокринологічних хворих. Розлади харчової поведінки (РХП) − а саме таку назву мають порушення у харчуванні, є важливими чинниками розвитку надмірної ваги та ожиріння. Згідно з даними наукових літературних джерел, у світі щонайменше 30 млн. осіб будь-якого віку та статі страждають на РХП [1].

Під харчовою поведінкою розуміється сукупність звичок, пов'язаних з харчуванням, як в буденних умовах, так і в ситуації стресу, а також ставлення до прийому їжі. Тобто, харчова поведінка включає в себе установки, звички, емоції, що стосуються їжі і є індивідуальними для кожної людини [2-6].

Загально признаної класифікації порушень ХП сьогодні не існує. Деякі дослідники пропонують визначати три умовних типи розладу харчової поведінки: обмежувальний тип харчової поведінки (ХП), емоціогенний тип ХП та екстернальний тип ХП [7-10].

Обмежувальний тип харчової поведінки − це надлишкові харчові самообмеження і безсистемні дієти. Періоди обмежувального типу харчової поведінки змінюються періодами переїдання з новим інтенсивним набором ваги. Зазначені періоди призводять до емоційної нестабільності - дієтичної депресії [11-14].

Емоціогенний тип харчової поведінки – гіперфагічна реакція на стрес, емоційне переїдання. При такій поведінці стимулом прийому їжі стає не голод, а емоційний дискомфорт; їжа у відповідь на стрес, депресію; синдром нічної їжі; ранкова анорексія; вечірня і нічна їжа; інсомнія; компульсивний тип харчової поведінки; повторювані епізоди різкого переїдання; чіткий стан дистресу через наявність таких епізодів [15-17].

Екстернальний тип харчової поведінки проявляється підвищеною реакцією людини не на внутрішні, гомеостатичні стимули до прийому їжі, а на зовнішні. При даному типі харчової поведінки

кардинальне, визначальне значення має доступність продуктів; гіперактивність до харчових стимулів: зовнішній вигляд їжі, запах, смак; їжа за компанію; часті перекуси. Не відрегульована сувора дієта призводить: до дієтичної депресії, загострення емоційної нестабільності, зневіри у свої сили, відмови від продовження у дотримані раціонального типу харчування, втрати клітинної маси замість жирової, зниження рівня основного обміну і подальшого набору ваги [18].

Таким чином, порушення харчової поведінки може розглядатися як провідний фактор розвитку надмірної ваги та ожиріння.

Мета роботи – визначити наявність взаємозв'язку між надмірною вагою та ожирінням з харчової поведінкою, враховуючи гендерно-вікові особливості пацієнтів.

Матеріал та методи дослідження. Проведено анкетування 272 осіб (чоловіків – 136, жінок – 136) на базі Університетської клініки ЧНУ імені Петра Могили та поліклініки ТМО УМВС у Миколаївський області. Вік жінок був від 18 до 60 років, середній вік – 42,5±12,2 років. Вік чоловіків був від 20 до 60 років, середній вік – 43,3±12,4 років. Усім пацієнтам були визначенні антропометричні данні (зріст, вага, окружність живота, окружність стегон), розрахований індекс маси тіла (ІМТ), фізіологічні показники (артеріальний тиск, підрахунок ЧСС, ЧД).

Обстежених пацієнтів було розподілено на дві клінічні групи: І група – 90 осіб (жінок − 45, чоловіків − 45) з надлишковою вагою. ІМТ осіб І групи від 25,7 кг/м^2 до 29,4 кг/м^2 (ІМТ$_{ср.}$=27,7±1,31 кг/м^2); ІІ група – 92 особи з ожирінням 1 ступеня (жінок - 46, чоловіків – 46). Індекс маси тіла осіб ІІ групи від 30,0 кг/м^2 до 33,9 кг/м^2 (ІМТ$_{ср.}$=31,74±1,03 кг/м^2). Контрольну групу склало 90 осіб (жінок – 45, чоловіків – 45) з нормальною вагою. Індекс маси тіла від 19,5 кг/м^2 до 23,9 кг/м^2 (ІМТ$_{ср.}$= 22,4±1,43 кг/м^2).

Оцінку порушень харчової поведінки здійснювали за допомогою адаптованої до мети дослідження анкети DEBQ (Нідерланди). Анкетування включало 33 питання, які були розподілені на три рівних блоки для характеристики основних типів розладів харчової поведінки: обмежувальний, емоціогенній та екстернальний.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка результатів досліджень здійснювалася методами варіаційної статистики, реалізованими стандартним пакетом прикладних програм SPSS 13.0 for Windows. Для статистичного аналізу даних використовували дескриптивну статистику; порівняння середніх значень змінних здійснювали за допомогою параметричних методів (t-критерію Стьюдента) за нормального розподілу даних ознак, що виражені в інтервальній шкалі. Для порівняння розподілу часток двох або більше змінних використовували точний критерій Фішера. Різниця вважалася достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p-value) був нижчим за 0,05. Для встановлення зв'язку між якісною та кількісною змінними використовували критерій Крускалла-Уолліса. Наявність зв'язку вважалась достовірною, якщо досягнутий рівень значущості (p-value) був більшим за 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час дослідження було встановлено, що типи харчової поведінки пацієнтів мали певну залежність від індексу маси тіла. Так, серед осіб контрольної групи (n=90) з ІМТ$_{ср.}$= 22,4±1,43 кг/м^2, мав місце наступний розподіл типів порушень харчової поведінки: здоровий тип ХП – спостерігався у 63 (70,0 %) осіб, обмежувальний тип ХП – у 9 (10,0 %) осіб; емоціогенний тип ХП – у 5 (5,6%) осіб; екстернальний тип ХП– у 13(14,4%) осіб (**табл. 1**). У пацієнтів І групи (n=90) з ІМТ$_{ср.}$=27,7±1,31 кг/м^2, відповідно: здоровий тип ХП спостерігався у 13 (14,4 %) осіб, обмежувальний тип ХП – у 36 (40,0%) осіб; емоціогенний тип ХП – у 9 (10,0%) осіб; екстернальний тип ХП – у 32 (35,6%) осіб (**табл. 1**). Розподіл типів ХП у ІІ групі (n=92) з ІМТ$_{ср.}$=31,74±1,03 кг/м^2: здоровий тип харчової поведінки (ХП) спостерігався у 9 (9,8 %) осіб, обмежувальний тип ХП – у 39 (42,4%) осіб; емоціогенний тип ХП – у 10 (10,9%) осіб; екстернальний тип ХП – у 34 (37,0%) осіб (**табл. 1**). Отримані дані дозволяють зробити висновок, що у всіх клінічних групах провідним був розлад ХП за обмежувальним типом.

Серед пацієнтів І групи: розлад за обмежувальним типом ХП був зафіксований у 4 рази частіше, ніж у осіб контрольної групи (D=0,16, p-value=4,637e-06<0,05), розлад за екстернальним типом ХП був зафіксований у 2,47 рази частіше, ніж у осіб контрольної групи (D=0,30, p-value=0,001<0,05), а здоровий тип ХП у осіб з надмірною вагою, був зафіксований у 4,86 рази рідше, ніж у осіб з нормальною вагою (D=13,56, p=2.35e-14<0,05) (**табл. 1**). Отримані дані дозволяють зробити висновок, що із зростанням ваги пацієнтів, відсоток розладів харчової поведінки

Таблиця 1 – Типи харчової поведінки серед пацієнтів різних клінічних груп залежно від ІМТ (кг/м^2)

Типи харчової поведінки (ХП)	Контрольна група, $ІМТ_{сер}$ = 22,4±1,43 кг/м^2 (n=90)		I група, $ІМТ_{сер.}$ = 27,7±1,31 кг/м^2 (n=90)		Відмінність між контрольною та I групами		II група, $ІМТ_{сер.}$=31,74±1,03 кг/м^2 (n=92)		Відмінність між контрольною та II групами		Відмінність між I та II групами	
	n	%	n	%	D	P-value	n	%	D	P-value	D	P-value
Здоровий тип ХП	63	70,0%	13	14,4%	13.56	2.35e-14	9	9,8%	21.04	2.2e-16	1.50	0.37
Обмежувальний тип ХП	9	10,0%	36	40,0%	0.16	4.637e-06	39	42,4%	0.15	6.148e-07	0.90	0.76
Емоціогенний тип ХП	5	5,6%	9	10,0%	0.53	0.40	10	10,9%	0.48	0.28	0.91	1.00
Екстернальний тип ХП	13	14,4%	32	35,6%	0.31	0.001	34	37,0%	0.28	0.0006	0.94	0.87

збільшується, переважно за рахунок домінування обмежувального типу ХП.

Серед пацієнтів II групи розлад за обмежувальним типом ХП, також був провідний та був зафіксований у 4,24 рази частіше, ніж у осіб контрольної групи (D=0,15, p-value=6,148e-07<0,05), розлад за екстернальним типом ХП у осіб з ожирінням спостерігався у 2,6 рази частіше, ніж у осіб контрольної групи (D=0,28, p-value=0,0006<0,05), а здоровий тип ХП у осіб з ожирінням, був зафіксований у 7,14 рази рідше, ніж у осіб з нормальною вагою (D=21,04, p=2,2e-16<0,05) (**табл. 1**). Тобто, у пацієнтів з ожирінням зберігалась аналогічна тенденція, як і у пацієнтів з надмірною вагою: із зростанням індексу маси тіла - збільшення відсотка порушень харчової поведінки, особливо за рахунок обмежувальних розладів ХП.

Аналіз гендерних особливостей розладів ХП у людей з надмірною вагою та ожирінням встановив наявність залежності між типом розладу ХП та статтю досліджуваних.

У I групі обмежувальний тип ХП серед жінок мав місце у 1,7 рази частіше, ніж у чоловіків (D=1,85, p=0,13>0,05). Емоціогенний тип ХП у жінок був у 1,27 рази більшим, ніж серед чоловіків (D=1,26, p=1,00>0,05). Екстернальний тип ХП у був у 1,3 рази більшим у чоловіків, ніж у жінок (D=0,73, p=0,55>0,05). Здоровий тип ХП у чоловіків з надмірною вагою був зафіксований у 2,27 рази частіше, ніж серед жінок (D=0,42, p=0,24>0,05) (**табл. 2**). Отримані дані дозволяють зробити висновок, що серед чоловіків з надмірною вагою, зафіксовано переважання порушень ХП за екстернальним типом, а у жінок – частіше зустрічався обмежувальний тип ХП. Але зазначені особливості мали формат тенденцій (p>0,05) (**табл. 2**).

У II групі обмежувальний тип ХП серед жінок спостерігався у 1,3 рази частіше, ніж у чоловіків (D=1,38, p=0,47>0,05). Гендерних відмінностей у частоті виявлення емоціогенного типу ХП не встановлено (D=1,00, p=1,00>0,05). Екстернальний тип ХП у II групі був у 1,13 рази більшим у чоловіків, ніж у жінок (D=0,86, p=0,81>0,05). Здоровий

Таблиця 2 – Гендерні особливості харчової поведінки у осіб з надмірною вагою та ожирінням

Типи харчової поведінки (ХП)	I група, жінки, вік сер. = 42,5±12,2 років (n=45)		I група, чоловіки, вік сер. = 43,3±12,4 років (n=45)		Відмінність типів ХП у пацієнтів I групи, залежно від статі		II група, жінки, вік сер. = 41,5±12,2 років (n=46)		II група, чоловіки, вік сер = 43,0±12 років (n=46)		Відмінність типів ХП у пацієнтів II групи, залежно від статі	
	n	%	n	%	D	P-value	n	%	n	%	D	p-value
Здоровий тип ХП	4	4,4%	9	10,0%	0.42	0.24	3	3,3%	6	6,5%	0.48	0.49
Обмежувальний тип ХП	23	25,0%	14	15,0%	1.85	0.13	22	23,9%	17	18,5%	1.38	0.47
Емоціогенний тип ХП	5	5,6%	4	4,4%	1.26	1.00	5	5,7%	5	5,7%	1.00	1.00
Екстернальний тип ХП	14	15,6%	18	20,0%	0.73	0.55	16	17,4%	18	19,6%	0.86	0.84

тип ХП у чоловіків з ожирінням, був зафіксований у 1,97 рази частіше, ніж серед жінок (D=0,48, p=0,49>0,05) (**табл. 2**). Серед пацієнтів з ожирінням, як і серед пацієнтів з надмірною вагою також, зафіксовано переважання порушень ХП за екстернальним типом у осіб чоловічої статі, та домінування обмежувального типу ХП у пацієнтів жіночої статі. Але зазначені особливості мали формат тенденцій (p>0,05) (**табл. 2**).

Зв'язок між типом харчової поведінки та статтю був знайдений серед пацієнтів усіх клінічних груп (серед осіб контрольної групи (X^2=1,88, p-value = 0,59 >0,05), серед пацієнтів першої групи (X^2=4,97, p-value = 0,17 >0,05) та серед пацієнтів другої групи (X^2=1,73, p-value = 0,62 >0,05) (**табл. 3**). Тобто, гендерні особливості пацієнтів з надмірною вагою та ожирінням, повинні бути враховані під час проведення коригувальної терапії.

При аналізі вікових особливостей розладів ХП встановлено, що обмежувальний тип ХП переважав у людей молодого віку, а екстернальний тип був провідним серед пацієнтів після 45 років.

У чоловіків I групи після 45 років здоровий тип ХП зустрічався у 8,09 разів частіше, ніж у чоловіків віком до 45 років (D=0,11, p-value =0,03< 0,05). Зазначена особливість дає підстави припустити, що з віком чоловіки більш вимогливі при виборі продуктів харчування та більш лабільні щодо модифікації своєї харчової поведінки та стилю життя. У жінок I групи здоровий тип ХП спостерігався у 8,09 разів рідше, ніж у чоловіків I групи тієї ж вікової категорії (D=0,11, p-value =0,03< 0,05). Даний факт, вірогідно, зумовлений психологічними особливостями осіб жіночої статі, а саме: більшою схильністю до жорстких дієт, більшим відсотком невдоволеністю власними формами, навіть за умови нормального індексу маси тіла, все це спонукає осіб жіночої статі до здатності більш тривалий час обмежувати себе у їжі, і як наслідок формування стресу, зриву з дієт та набір ваги ще більшої, ніж до дієти. Інших вірогідних відмінностей у жінок та у чоловіків I та II груп, залежно від віку не встановлено (всі p-value >0,05) (**табл. 4**).

Таблиця 3 – Зв'язок між типом харчової поведінки та статтю пацієнтів різних клінічних груп

Типи харчової поведінки (ХП)	Контрольна група, $IMT_{сер.}$= 22,4±1,43 кг/м² (n=90)				I група, $IMT_{сер.}$=27,7±1,31 кг/м² (n=90)				II група, $IMT_{сер.}$=31,74±1,03 кг/м² (n=92)			
	n	%	χ^2	p-value	n	%	χ^2	p-value	n	%	χ^2	p-value
Здоровий тип ХП	63	70,0%	1,88	0,59	13	14,4%	4,97	0,17	9	9,8%	1,73	0,62
Обмежувальний тип ХП	9	10,0%			36	40,0%			39	42,4%		
Емоціогенний тип ХП	5	5,6%			9	10,0%			10	10,9%		
Екстернальний тип ХП	13	14,4%			32	35,6%			34	37,0%		

Таблиця 4 – Вікові особливості харчової поведінки у осіб з надмірною вагою

Типи харчової поведінки (ХП)	**1 група, жінки до 45 років, (n=23)**		**1 група, жінки понад 45 років, (n=22)**		**Відмінність типів ХП у жінок 1 групи, залежно від віку**		**1 група, чоловіки до 45 років, (n=22)**		**1 група, чоловіки понад 45 років, (n=23)**		**Відмінність типів ХП у чоловіків 1 групи, залежно від віку**		**Відмінність типів ХП у жінок та чоловіків 1 групи віком до 45 років**		**Відмінність типів ХП у жінок та чоловіків 1 групи віком після 45 років**	
	n	%	n	%	D	P-value	n	%	n	%	D	P-value	D	P-value	D	P-value
Здоровий тип ХП	3	3,3%	1	1,1%	3.05	0.62	1	1,1%	8	8,9%	0.11	0.03	3.05	0.62	0.11	0.03
Обмежувальний тип ХП	14	15,6%	9	10,0%	1.65	0.37	9	10,0%	5	5,6%	1.88	0.40	1.65	0.37	1.88	0.40
Емоціогенний тип ХП	2	2,2%	3	3,3%	0.66	1.00	3	3,3%	1	1,1%	3.05	0.62	0.66	1.00	3.05	0.62
Екстернальний тип ХП	4	4,4%	9	10,0%	0.42	0.24	9	10,0%	9	10,0%	1.00	1.00	0.42	0.24	1.00	1.00

Зв'язок між віком та типом харчової поведінки був знайдений , також у всіх клінічних групах (серед пацієнтів контрольної групи (X^2=5,27, p-value = 0,15 >0,05), серед пацієнтів першої групи (X^2=4,39, p-value = 0,22 >0,05) та серед пацієнтів другої групи (X^2=4,18, p-value = 0,24 >0,05)) (**табл. 5**). Таким чином, вікові особливості пацієнтів з ожирінням, впливають на ХП, тому повинні бути взяті до уваги під час лікування даної категорії осіб.

Дані аналізу світової літератури демонструють велику зацікавленість науковців всього світу, проблемою зростання та корекції зайвої ваги серед людей з ожирінням [9, 12]. У той же час, переважна більшість авторів зосереджуються передусім на модифікації харчової поведінки, як ключового фактору розвитку надмірної ваги та ожиріння [10]. Безумовно, відмова від вживання рафінованих продуктів харчування, перекусу за компанію, нічного споживання їжі значно покращує роботу шлунково-кишкового тракту, серцево-судинної систем людей з ожирінням та надмірною вагою [5]. У той же час, на наш погляд, і на погляд окремих дослідників [1, 8], корекція розладів харчової поведінки у людей з ожирінням обов'язково повинна проводитись з урахуванням статі та віку пацієнтів, для отримання позитивних результатів за більш короткий курс лікування і на більш тривалий період реабілітації.

Таблиця 5 – Зв'язок між типом харчової поведінки та віком пацієнтів різних клінічних груп

Типи харчової поведінки (ХП)	Контрольна група, $ІМТ_{ср.}$= 22,4±1,43 кг/м² (n=90)				I група, $ІМТ_{ср.}$=27,7±1,31 кг/м² (n=90)				II група, $ІМТ_{ср.}$=31,74±1,03 кг/м² (n=92)			
	n	%	χ^2	p-value	n	%	χ^2	p-value	n	%	χ^2	p-value
Здоровий тип ХП	63	70,0%	5,27	0,15	13	14,4%	4,39	0,22	9	9,8%	4,18	0,24
Обмежувальний тип ХП	9	10,0%			36	40,0%			39	42,4%		
Емоціогенний тип ХП	5	5,6%			9	10,0%			10	10,9%		
Екстернальний тип ХП	13	14,4%			32	35,6%			34	37,0%		

Висновки. Узагальнення отриманих у дослідженні результатів дозволило сформулювати наступні висновки:

Розлад харчової поведінки є одним із провідних чинників розвитку надмірної ваги та ожиріння: у пацієнтів з надмірною вагою здоровий тип харчової поведінки був зафіксований у 4,86 рази рідше, ніж у осіб з нормальною вагою (D=13,56, p=2.35e-14<0,05), а у пацієнтів з ожирінням – у 7,14 рази рідше, ніж у осіб з нормальною вагою (D=21,04, p=2,2e-16<0,05).

Надмірна вага та ожиріння, найчастіше асоціюються з обмежувальним типом харчової поведінки: у осіб з надмірною вагою у 4 рази частіше (D=0,16, p-value=4,637e-06<0,05), а у пацієнтів з ожирінням – у 4,24 рази частіше спостерігаються розлади за обмежувальним типом ХП, порівняно з групою контролю (D=0,15, p-value=6,148e-07<0,05).

На тип харчової поведінки у всіх клінічних групах, крім індексу маси тіла, впливали стать та вік обстежених. Так, у чоловіків з надмірною вагою після 45 років здоровий тип харчової поведінки зустрічався у 8,09 разів частіше, ніж у чоловіків віком до 45 років (D=0,11, p-value =0,03< 0,05) та у жінок з надлишковою вагою (D=0,11, p-value =0,03< 0,05).

Зв'язок між типом харчової поведінки та гендерно-віковими особливостями пацієнтів був знайдений та підтверджений кореляційним аналізом в усіх клінічних групах.

Перспективи подальших досліджень. Корекція розладів харчової поведінки у людей з ожирінням обов'язково повинна проводитись з урахуванням гендерно-вікових особливостей пацієнта, для отримання позитивних результатів за більш короткий курс лікування. Медичні рекомендації для жінок та людей молодого віку, враховуючі переважання порушень ХП за обмежувальним типом, повинні бути направлені на боротьбу з жорсткими дієтами та періодами тривалого голодування, а для чоловіків та людей після 45 років – на дотримання раціонального та збалансованого харчування. Тривалість курсу коригувального лікування у жінок з ожирінням повинна бути збільшена за рахунок психотерапії.

References

1. Absalyamova LM. *Kharchova povedinka zhinok: rozlady ta psykhokorektsiya* [Eating behavior of women: disorders and psychocorrection]. Kharkiv: Vyd-vo «Stylna typografiya»; 2019. 393 s. [Ukrainian]
2. Absalyamova LM. *Psykhologiya kharchovoyi povedinky lyudyny* [Psychology of human eating behavior]. Kharkiv: Vydavnytstvo «Smugasta typografiya»; 2017. 181 s. [Ukrainian]
3. Ponomareva LG. Sovremennye predstavlenyya o rasstroystvakh pyshchevogo povedenyya [Current views on eating disorders]. *Molodoy uchenyy*. 2016; 10: 274–276. [Russian]
4. Okorochkova YA, Babyy AT, Fedortsova LP. K voprosu o dyagnostyke, lechenyy y obuchenyy bolnykh alymentarnym ozhyrenyem s narushenyem pyshchevogo povedenyya [On the issue of diagnosis, treatment

and education of patients with alimentary obesity with eating disorders]. *Zdorovoe pytanye: vospytanye, obrazovanye, reklama. Vserossyyskaya konferentsyya, 6-ya*. M; 2013. p. 144-145. [Russian]
5. Sebastian RS, Wilkinson Enns C, Goldman JD, Moshfegh AJ. Dietary Flavonoid Intake Is Inversely Associated with Cardiovascular Disease Risk as Assessed by Body Mass Index and Waist Circumference among Adults in the United States. *Nutrients.* 2017; 9(12): 827-829. doi: 10.3390/nu9080827
6. Batsis JA, Zagaria AB. Addressing Obesity in Aging Patients. *Medical Clinics of North America.* 2018; 102(1): 65-85. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.007
7. Nadolsky KZ. Rationale for Utilization of Obesity Pharmacotherapy in the Active Duty Population. *Mil Med*. 2018 Mar 1; 183(3-4): 45-50. doi: 10.1093/milmed/usx074
8. Kones R, Rumana U. Cultural primer for cardiometabolic health: health disparities, structural factors, community, pathways to improvement, and clinical applications. *Postgraduate Medicine*. 2018; 130(2): 1-22. doi: 10.1080/00325481.2018.1421395
9. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obesity Reviews*. 2017; 18(7): 715-723. doi: 10.1111/obr.12551
10. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med*. 2017; 376(3): 254-266. doi: 10.1056/NEJMra1514009
11. Wurtman J, Wurtman R. Depression can beget obesity can beget depression. *J Clin Psychiatry*. 2015; 76(12): 1619–1621. doi: 10.4088/JCP.15com10380
12. Silva I. Importance of emotional regulation in obesity and weight loss treatment. *Fractal Rev Psicol*. 2015; 27(3): 286–290. doi: 10.1590/1984-0292/1503
13. Ursavas A, Ilcol YO, Nalci N, Karadag M, Ege E. Ghrelin, leptin, adiponectin, and resistin levels in sleep apnea syndrome: Role of obesity. *Ann Thorac Med*. 2010 Jul; 5(3): 161-5. doi: 10.4103/1817-1737.65050
14. Vinales KL, Schlögl M, Piaggi P, Hohenadel M, Graham A, Bonfiglio S, et al. The Consistency in Macronutrient Oxidation and the Role for Epinephrine in the Response to Fasting and Overfeeding. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jan 1; 102(1): 279-289. doi: 10.1210/jc.2016-3006
15. Skrypnik D, Bogdański P, Mądry E, Karolkiewicz J, Ratajczak M, Kryściak J, et al. Effects of endurance and endurance strength training on body composition and physical capacity in women with abdominal obesity. *Obes Facts*. 2015; 8(3): 175-87. doi: 10.1159/000431002
16. Dixon JB, Lambert EA, Grima M, Rice T, Lambert GW, Straznicky NE. Fat-free mass loss generated with weight loss in overweight and obese adults: what may we expect? *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2014; 17(1): 91–93. doi: 10.1111/dom.12389
17. Zhang H, Tong TK, Qiu W, Zhang X, Zhou S, Liu Y, et al. Comparable effects of high-intensity interval training and prolonged continuous exercise training on abdominal visceral fat reduction in obese young women. *J Diabetes Res*. 2017; 2017: 5071740. doi: 10.1155/2017/5071740
18. Ostchega Y, Hughes JP, Terry A, Fakhouri TH, Miller I. Abdominal obesity, body mass index, and hypertension in US adults: NHANES 2007-2010. *Am J Hypertens*. 2012 Dec; 25(12): 1271-8. doi: 10.1038/ajh.2012.120

УДК 613.25:613.21

ИЗБЫТОЧНЫЙ ВЕС И ОЖИРЕНИЕ: ЕСТЬ ЛИ ВЗАИМОСВЯЗЬ С ПИЩЕВЫМ ПОВЕДЕНИЕМ?

Зак М. Ю., Киро Л. С., Чернышов О. В., Свердлова М. В.

Резюме. Ожирение – неинфекционная эпидемия XXI века. Социальное значение проблемы ожирение связано с угрозой инвалидности пациентов молодого возраста и сокращением общей продолжительности жизни в связи с частым развитием тяжелых сопутствующих заболеваний. Расстройства пищевого поведения – именно так называются нарушения в питании, являются ведущими факторами развития избыточного веса и ожирения.

Цель работы – определить наличие взаимосвязи между избыточным весом и ожирением с пищевым поведением, учитывая гендерно-возрастные особенности пациентов.

Проведено анкетирование 272 человек (мужчин – 136, женщин –136). Обследованные пациенты были разделены на две клинические группы: I группа – 90 человек (женщин – 45, мужчин – 45) с избыточным весом (ИМТср. = 27,7±1,31 кг / м^2); II группа – 92 человека (женщин – 46, мужчин – 46) с ожирением 1 степени (ИМТср. = 31,74±1,03 кг / м^2). Оценку нарушений пищевого поведения осуществляли с помощью, адаптированной к цели исследования, анкеты DEBQ (Нидерланды).

У пациентов I и II групп здоровый тип пищевого поведения был зафиксирован реже, чем у лиц контрольной группы в 4,86 раза (D = 13,56, p = 2.35e-14 <0,05) и в 7,14 раза (D = 21,04, p = 2,2e-16 <0,05), соответственно. Расстройства по ограничительному типу пищевого поведения среди пациентов I и II

групп были зафиксированы чаще, чем у лиц контрольной группы в 4 раза (D = 0,16, p-value = 4,637e-06 <0,05) и в 4,24 раза (D = 0,15, p-value = 6,148e-07 <0,05), соответственно. Связь между типом пищевого поведения и гендерно-возрастными особенностями пациентов была найдена во всех клинических группах.

Расстройство здорового пищевого поведения является одним из ведущих факторов развития избыточного веса и ожирения. У пациентов женского пола с избыточным весом и ожирением, преобладают нарушения по ограничительному типу пищевого поведения, а у пациентов мужского пола ведущие являются расстройства по экстернальному типу пищевого поведения.

Ключевые слова: ожирение, избыточный вес, пищевое поведение, индекс массы тела.

UDC 613.25:613.21

Overweight and Obesity: Is there a Relationship with Eating Behaviour?

Zak M. Yu., Kiro L. S., Chernyshov O. V., Sverdlova M. V.

Abstract. Obesity is a non-infectious epidemic of the XXI century. The social significance of the problem of obesity is determined by the threat of disability of young patients and the reduction of overall life expectancy due to the frequent development of severe diseases. Eating behaviour disorders are the leading factors in the development of overweight and obesity.

The purpose of the work was to determine the relationship between overweight and obesity with eating behaviour, taking into account the gender and age characteristics of patients.

Material and methods. A survey of 272 people (136 men and 136 women) was conducted. The examined patients were divided into two clinical groups: I group included 90 people (45 women and 45 men) with excess weight (BMI = 27.7±1.31 kg / m2); Group II had 92 people (46 women and 46 men) with obesity of 1 degree (BMI = 31.74±1.03 kg / m2). Evaluation of eating disorders was carried out using the DEBQ questionnaire (Netherlands) adapted to the purpose of the study.

Results and discussion. Eating behaviour disorders are one of the leading factors in the development of overweight and obesity: in overweight patients a healthy type of eating behaviour was recorded 4.86 times less often than in normal weight (D = 13.56, p = 2.35 e-14 <0.05), and in obese patients it was 7.14 times less often than in normal weight individuals (D = 21.04, p = 2.2e-16 <0.05). Overweight and obesity are most often associated with a restrictive type of eating behaviour: in overweight people they were met 4 times more often (D = 0.16, p-value = 4.637e-06 <0.05), and in obese patients disorders of the restrictive type of eating behaviour were 4.24 times more often compared to the control group (D = 0.15, p-value = 6.148e-07 <0.05). The type of eating behaviour in all clinical groups, except for body mass index, was influenced by gender and age of the subjects. Thus, in overweight men after the age of 45 a healthy type of eating behaviour occurred 8.09 times more often than in men under the age of 45 (D = 0.11, p-value = 0.03 <0.05) and in overweight women (D = 0.11, p-value = 0.03 <0.05). The relationship between the type of eating behaviour and gender and age characteristics of patients was found and confirmed by correlation analysis in all clinical groups.

Conclusions. Healthy eating behaviour disorders are one of the leading factors in the development of overweight and obesity. Correction of eating disorders in obese people must be carried out taking into account the gender and age characteristics of the patient, to obtain positive results for a shorter course of treatment. Medical advice for women and young people, taking into account the prevalence of restrictive eating behaviour disorders, should be aimed at combating strict diets and periods of prolonged starvation; men and people over 45, taking into account the prevalence of external eating behaviour disorders, should follow a balanced diet. The duration of corrective treatment in obese women should be increased through psychotherapy.

Keywords: obesity, overweight, eating behaviour, body mass index.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.091
УДК 616.711-006.04-089
Корж М. О., Куценко В. О., Попов А. І., Перфільєв О. В.

ОСНОВНІ ТИПИ УШКОДЖЕНЬ ХРЕБЦІВ ПРИ ПУХЛИНАХ ХРЕБТА (ПРОСПЕКТИВНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ)

ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка» НАМН України, Харків, Україна

laimua@ukr.net

Ушкодження хребців в результаті неопластичних процесів призводить до тяжких наслідків стану здоров'я людей різного віку та статі. Невдало побудована тактика лікування первинних та метастатичних уражень хребта є наслідком тяжких ортопедо-неврологічних ускладнень, що може призвести до летальних наслідків. Щоб вирішити, який тип операції необхідно виконати, потрібно мати більше інформації, ніж вид пухлини. Для створення раціонального алгоритму лікування пацієнтів з втратою опорної функції хребта внаслідок неопластичного ураження тіл грудних та поперекових хребців слід розглянути особливості ушкоджень анатомічних структур хребтового рухового сегмента, та виявити основні типи ушкоджень хребця.

Мета дослідження – описати типи ушкоджень хребців на основі проспективного аналізу результатів лікування пацієнтів з ураженнями хребта онкологічним процесом.

У клініці ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» у період з 2008 року по 2017 рік пройшли діагностику 264 пацієнта з патологічними змінами у хребті. Вік хворих становить від 18 до 81 років, з них 137 – чоловіки, 131 – жінки. Патологічні зміни без деформації тіла хребця, що супроводжується кістковим набряком, діагностували у 39 (14,8 %) пацієнтів; ушкодження тіла хребця без деструкції інших анатомічних структур діагностували у 168 (63,6 %) пацієнтів; деформація тіла хребця з ушкодженням дужок та суглобів – у 52 (19,7 %); ушкодження заднього опорного комплексу – у 5 (1,9 %).

У результаті проведеного проспективного аналізу пацієнтів з пухлинами хребта було визначено 5 типів ураження хребців онкологічним процесом: 1 – без деформації, що супроводжується кістковим набряком та візуалізується на МРТ; 2 – деформація тіла хребця до 30% без ушкодження задньої стінки або з невеликим дефектом; 3 – деформація тіла хребця >30%, але <60% з ушкодженням задньої стінки хребця; 4 – деформація тіла хребця >60% з ушкодженням задньої стінки хребця; 5 – деформація тіла хребця з ушкодженням дужок та суглобів.

В результаті ушкодження анатомічних структур хребця пухлинним процесом визначено важливі морфологічні ознаки: ступінь ушкодження тіла хребця; величина локального кіфозу; деформація задньої стінки тіла хребця, на основі яких визначено типи ушкоджень хребців.

Ключові слова: пухлини хребта, типи ушкоджень хребця.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалити діагностику та хірургічне лікування хворих на гематопоетичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта», № держ. реєстрації 0111U003213.

Вступ. Ушкодження хребців в результаті неопластичних процесів призводить до тяжких наслідків стану здоров'я різного віку та статі [1, 2]. Наслідком невірно обраної тактики лікування первинних та метастатичних уражень хребта є тяжкі ортопедо-неврологічні ускладнення і, навіть, летальний результат [3, 4]. На теперішній час є можливим виконання об'єму хірургічного втручання від малоінвазивного до «total en block» [5, 6]. Проспективні дослідження вказують на необхідність ретельної передопераційної діагностики та визначення тактики хірургічного лікування за допомогою відомих загальноприйнятих шкал та класифікацій.

Для визначення необхідного типу операції потрібно мати більше інформації, ніж вид пухлини. Томіта та співавт. розробили класифікацію, яка містить сім категорій [7]. Ця класифікація відображає природні стадії розвитку пухлини - від залучення тіла хребця до ніжок і задніх елементів, екстрадурального та паравертебрального розповсюдження, суміжних хребців, та множинних хребців. Альтернативно Маклейн і Вайнштейн дали характеристику хребтовій анатомії у термінах чотирьох зон та трьох концентричних рівнів [8], а класифікація Enneking характеризує первинну стадію пухлини [9]. Доброякісні пухлини класифікуються як стадії I, II і III, в залежності від росту та агресивності пухлини. Злоякісні пухлини класифікуються як IA, IB, IIA та IIB в залежності від ступеня розповсюдження. Недоліки систем класифікації McLain і Weinstein [8] та Enneking [9] були частково розглянуті Boriani et al., який розробив нову систему стадіювання первинних пухлин кісток [10].

Для створення раціонального алгоритму лікування пацієнтів з втратою опорної функції хребта

внаслідок неопластичного ураження тіл грудних та поперекових хребців слід розглянути особливості ушкоджень анатомічних структур хребтового рухового сегмента, та виявити основні типи ушкоджень хребця.

Мета дослідження – описати типи ушкоджень хребців на основі проспективного аналізу результатів лікування пацієнтів з ураженнями хребта онкологічним процесом.

Матеріал та методи дослідження. У клініці ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України» у період з 2008 року по 2017 рік пройшли діагностику 264 пацієнта з патологічними змінами у хребті. Вік хворих становить від 18 до 81 років, з них 137 – чоловіки, 131 – жінки.

У дослідженні використано дані рентгенологічного, КТ- і МРТ-досліджень пацієнтів із патологічними змінами грудних та поперекових хребців внаслідок неопластичного ураження, проаналізовано морфологію ушкоджень.

Патологічні зміни без деформації тіла хребця, що супроводжується кістковим набряком діагностували у 39 (14,8 %) пацієнтів; ушкодження тіла хребця без деструкції інших анатомічних структур діагностували у 168 (63,6 %) пацієнтів; деформація тіла хребця з ушкодженням дужок та суглобів – у 52 (19,7 %); ушкодження заднього опорного комплексу – у 5 (1,9 %). Нечисленна група пацієнтів, тільки з ушкодженням заднього опорного комплексу – 5 (1,9 %) в дане дослідження не увійшла.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення. Розподіл пацієнтів за ознакою «ступінь деформації тіл хребців» і «ушкодження задніх відділів хребта» представлений в **табл. 1**. У зв'язку з тим, що ступінь деформації тіл хребців мала варіабельність від 0 до 100 %, запропоновано виділити 3 групи на підставі ступеня компресії тіла хребця: 1 група – до 30 %; друга група – 31-60 %, і третя група – понад 60 %. Пацієнти, які мали зміни тіла хребця без його деформації, в дане дослідження включені не були.

У разі ушкодження лише тіла хребця (без травмування задніх відділів) у більшості хворих – 64 (29,1 %) спостерігали ступінь деформації, який не перевищував 30 %; у 53 (24,1 %) – від 31 до 60 %; у 51 (23,2 %) – більше ніж 60 %. У групі пацієнтів з ушкодженням тіла хребця та деструкцією дужок і суглобів зросла кількість пацієнтів зі значним ступенем деформації (понад 60 %) до 24 (10,9 %). Ступінь руйнування хребця до 30 % був виявлений у 9 (4,1 %), та від 30 до 60 % – у 19 (8,6 %) пацієнтів.

Таблиця 1 – Розподіл пацієнтів за ступенем ушкодження (деструкції) тіла хребця та задніх відділів хребта

Ушкодження		Ступінь ушкодження тіла хребця, %		
		30	31 – 60	понад 60
Ушкодження тіла хребця без деструкції інших анатомічних структур (n = 168)	Абс.	64	53	51
	%	29,1	24,1	23,2
Ушкодження тіла хребця з деструкцією дужок та суглобів (n = 52)	Абс.	9	19	24
	%	4,1	8,6	10,9
Усього (n = 220)	Абс.	73	72	75
	%	33,2	32,7	34,1

Розподіл величини кута локальної кіфотичної деформації в зоні ушкодження хребта та деструкції задніх його відділів представлений в **табл. 2**. За величиною кіфотичної деформації хребта виділили 4 градації пацієнтів: «менше ніж 12», «13°-21», «22°-30» і «понад 30».

Таблиця 2 – Розподіл пацієнтів за величиною кіфотичної деформації – ступенем ушкодження (деструкції) тіла хребця та задніх відділів хребта

Ушкодження		Величина локального кіфозу, град.			
		до 12	13-21	22-30	понад 30
Ушкодження тіла хребця без деструкції інших анатомічних структур (n = 168)	Абс.	84	47	35	2
	%	38,2	21,4	15,9	0,9
Ушкодження тіла хребця з ушкодженням дужок та суглобів (n = 52)	Абс.	10	22	17	3
	%	4,5	10,0	7,7	1,4
Усього (n = 220)	Абс.	94	69	52	5
	%	42,7	31,4	23,6	2,3

У разі ушкодження тіл хребців без ушкодження заднього опорного комплексу величина кіфотичної деформації в зоні деформації у більшості пацієнтів (84 (38,2 %)) не перевищувала 12°; у 47 (21,4 %) сягала показників 13°-26°; у 35 (15,9 %) – 22°-30°. Виявлено деформацію понад 30° – у 2 (0,9 %) пацієнтів.

У разі ушкодження тіл хребців з деструкцією заднього опорного комплексу збільшилась кількість пацієнтів з величиною кіфотичної деформації хребта 13°-21° – 22 (10,0 %), та у 17 (7,7 %) пацієнтів була виявлена деформація 22°-30°. У 3 (1,4 %) пацієнтів з ушкодженнями задніх опорних комплексів спостерігали кіфоз понад 30°.

Розмір дефекта задньої стінки тіла ушкодженого хребця без його деформації наведена у **табл. 3.**

Дефект задньої стінки хребця коливався від 0 до 100 %. Було виділено 4 градації: «відсутність», «до 30 %»; «від 31 до 60 %», «більше ніж 61 %».

Таблиця 3 – Розподіл дефекту задньої стінки тіла хребця до ушкодженого хребця

Ушкодження		Дефект задньої стінки тіла хребця, %			
		відсутній	до 30	31-60	понад 61
Деструкція тіла хребця без його деформації (n = 39)	Абс.	37	2		
	%	14,30	0,80		
Ушкодження тіла хребця без деструкції інших анатомічних структур (n = 168)	Абс.	58	59	36	15
	%	22,40	22,80	13,90	5,80
Ушкодження тіла хребця з ушкодженням дужок та суглобів (n = 52)	Абс.	-	6	22	24
	%	-	2,30	8,50	9,20
Усього (n = 259)	Абс.	95	67	58	39
	%	36,70	25,90	22,40	15,0

У разі ушкодження тіл хребців без ушкодження заднього опорного комплексу величина ступеню деформації задньої стінки тіла хребця до 30 % була у 59 (22,8 %), а деформація більш ніж 30 % відзначалась у 51 (19,7 %) випадках. А без деформації задньої стінки тіла хребця – 58 (22,4 %).

У разі ушкодження тіл хребців з деструкцією заднього опорного комплексу збільшилась кількість пацієнтів з ушкодженням задньої стінки хребця, так у 46 (17,7 %) пацієнтів деформація була більш ніж 30 % і лише у 6 (2,3 %) – деформація становила до 30%.

На підставі отриманих даних для подальшого аналізу доцільно виділити основні типи ушкодження хребців внаслідок неопластичного процесу. Було сформовано п'ять типів ушкодження.

Перший тип: без деформації, що супроводжується кістковим набряком та візуалізується на МРТ (**рис. 1**).

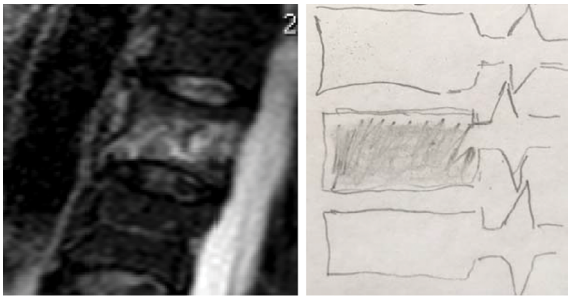

Рис. 1. Ушкодження хребців без деформації, що супроводжується кістковим набряком та візуалізується на МРТ

Другий тип: деформація тіла хребця до 30% без ушкодження задньої стінки або з невеликим дефектом (**рис. 2**).

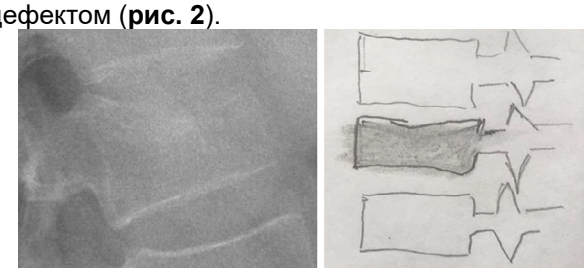

Рис. 2. Деформація тіла хребця до 30% без ушкодження задньої стінки або з невеликим дефектом

Третій тип: деформація тіла хребця >30% але <60% з ушкодженням задньої стінки (**рис. 3**)

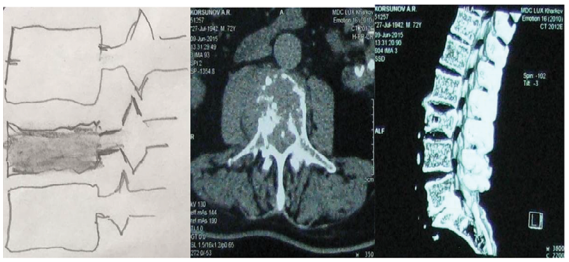

Рис. 3. Деформація тіла хребця > 30% але < 60% з ушкодженням задньої стінки хребця

Четвертий тип: деформація тіла хребця >60% з ушкодженням задньої стінки (**рис. 4**).

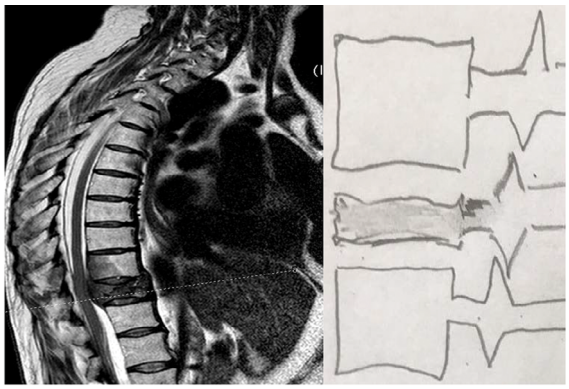

Рис. 4. Деформація тіла хребця > 60% з ушкодженням задньої стінки хребця

П'ятий тип: деформація тіла хребця з ушкодженням дужок та суглобів (**рис. 5**).

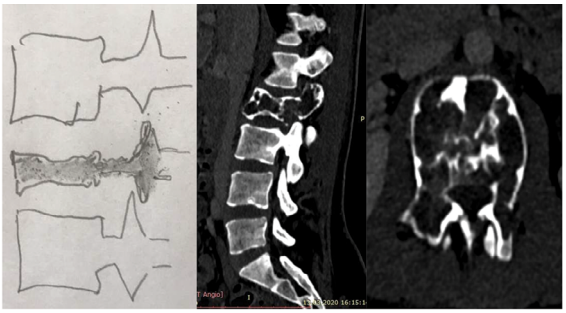

Рис. 5. Деформація тіла хребця з ушкодженням дужок та суглобів

У дослідженнях [2, 7, 9, 10, 11] авторами розглядалися ураження хребця тільки за деформацією та змінами його структури, та не розглядалось ушкодження задньої стінки тіла хребця, також не було класифікації за сукупністю ознак ураження хребця, що базуються на ступені ушкодження тіла хребця; величині локального кіфозу; деформації задньої стінки тіла хребця.

Висновки. У результаті ушкодження анатомічних структур хребця пухлинним процесом визначено важливі морфологічні ознаки: ступінь ушкодження тіла хребця; величина локального кіфозу; деформація задньої стінки тіла хребця, на основі яких визначено п'ять типів ушкоджень хребців пухлинним процесом.

Перспективи дослідження. У подальшому планується розробити алгоритм вибору виду хірургічного лікування для відновлення опороспроможності хребта при неопластичних процесах.

References

1. Asiltürk M, Abdallah A, Sofuoglu EÖ. Radiologic-Histopathologic Correlation of Adult Spinal Tumors: A Retrospective Study. *Asian J Neurosurg*. 2020 May 29; 15(2): 354-362. PMID: 32656132. PMCID: PMC7335153. doi: 10.4103/ajns.AJNS_366_19
2. Uei H, Tokuhashi Y, Maseda M, Nakahashi M, Sawada H, Matsumoto K, et al. Clinical Results of Minimally Invasive Spine Stabilization for the Management of Metastatic Spinal Tumors Based on the Epidural Spinal Cord Compression Scale. *Biomed Res Int*. 2018 Nov 8; 2018: 1258706. PMID: 30533425. PMCID: PMC6250028. doi: 10.1155/2018/1258706
3. Azad TD, Jiang B, Bettegowda C. Molecular foundations of primary spinal tumors-implications for surgical management. *Ann Transl Med*. 2019 May; 7(10): 222. PMID: 31297387. PMCID: PMC6595199. doi: 10.21037/atm.2019.04.46
4. Phan K, Vig KS, Ho YT, Hussain AK, Di Capua J, Kim JS, et al. Age Is a Risk Factor for Postoperative Complications Following Excisional Laminectomy for Intradural Extramedullary Spinal Tumors. *Global Spine J*. 2019 Apr; 9(2): 126-132. PMID: 30984489. PMCID: PMC6448195. doi: 10.1177/2192568218754512
5. Howell EP, Williamson T, Karikari I, Abd-El-Barr M, Erickson M, Goodwin ML, et al. Total *en bloc* resection of primary and metastatic spine tumors. *Ann Transl Med.* 2019 May; 7(10): 226. PMID: 31297391. PMCID: PMC6595209. doi: 10.21037/atm.2019.01.25
6. Di Perna G, Cofano F, Mantovani C, Badellino S, Marengo N, Ajello M, et al. Separation surgery for metastatic epidural spinal cord compression: A qualitative review. *J Bone Oncol*. 2020 Sep 26; 25: 100320. PMID: 33088700. PMCID: PMC7559860. doi: 10.1016/j.jbo.2020.100320
7. Tomita K, Kawahara N, Kobayashi T, Yoshida A, Murakami H, Akamaru T. Surgical strategy for spinal metastases. *Spine*. 2001; 26: 298-306. doi: 10.1097/00007632-200102010-00016
8. McLain RF, Weinstein JN. Tumors of the spine. *Semin Spine Surg*. 1990; 2: 157-180.
9. Enneking WF, Spainer SS, Goodman MA. A system for the surgical staging of musculoskeletal sarcomas. *Clin Orthop*. 1980; 153: 106-120.
10. Boriani S, Weinstein JN, Biagini R. Primary bone tumors of the spine: terminology and surgical staging. *Spine*. 1997; 22: 1036-1044. doi: 10.1097/00007632-199705010-00020
11. Tokuhashi Y, Matsuzaki H, Oda H, Oshima M, Ryu J. A revised scoring system for preoperative evaluation of metastatic spine tumor prognosis. *Spine*. 2005; 30: 2186-2191. doi: 10.1097/01.brs.0000180401.06919.a5

УДК 616.711-006.04-089

ОСНОВНЫЕ ТИПЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПОЗВОНКОВ ПРИ ОПУХОЛЯХ ПОЗВОНОЧНИКА (ПРОСПЕКТИВНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Корж Н. А., Куценко В. А., Попов А. И., Перфильев А. В.

Резюме. Повреждения позвонков в результате неопластических процессов приводит к тяжелым последствиям состояния здоровья человека разного возраста и пола. Следствием неверно выбранной тактики лечения первичных и метастатических поражений позвоночника являются ортопедо-неврологические осложнения, и даже летальный исход. Выбор типа операции требует больше информации, чем вид опухоли. Для создания рационального алгоритма лечения пациентов с потерей опорной функции

позвоночника в результате неопластического поражения тел грудных и поясничных позвонков следует рассмотреть особенности повреждений анатомических структур позвоночного двигательного сегмента и выявить основные типы повреждений позвонка.

Цель исследования – на основе проспективного анализа пациентов с поражениями позвоночника онкологическим процессом описать типы повреждений позвонков.

В клинике ГУ «Института патологии позвоночника и суставов им. проф. М. И. Ситенка АМН Украины» за период с 2008 года по 2017 год прошло диагностику 264 пациента с патологическими изменениями в позвоночнике. Возраст больных составляет от 18 до 81 года, из них 137 мужчин, 131 женщина. Патологические изменения без деформации тела позвонка, сопровождающиеся костным отеком, диагностировали у 39 (14,8%) пациентов; повреждения тела позвонка без деструкции других анатомических структур диагностировали у 168 (63,6%) пациентов; деформация тела позвонка с повреждением дуг и суставов – у 52 (19,7%); повреждения заднего опорного комплекса – у 5 (1,9%).

В результате проведенного проспективного анализа пациентов с опухолями позвоночника были определены 5 типов поражения позвонков онкологическим процессом: 1 – без деформации, сопровождается костным отеком и визуализируется на МРТ; 2 – деформация тела позвонка до 30% без повреждения задней стенки или с небольшим дефектом; 3 – деформация тела позвонка >30%, но <60% с повреждением задней стенки позвонка; 4 – деформация тела позвонка >60% с повреждением задней стенки позвонка; 5 – деформация тела позвонка с повреждением дуг и суставов.

В результате повреждения анатомических структур позвонка опухолевым процессом определены важные морфологические признаки: степень повреждения тела позвонка величина локального кифоза; деформация задней стенки тела позвонка, на основе которых определены типы повреждений позвонков.

Ключевые слова: опухоли позвоночника, типы повреждений позвонка.

UDC 616.711-006.04-089

Main Types of Vertebrates in Spine Tumors (Prospective Study)

Korzh M., Kutsenko V., Popov A., Perfiliev O.

Abstract. Damage to the vertebrae as a result of neoplastic processes leads to serious health consequences for people of all ages and genders. Unsuccessfully constructed tactics for the treatment of primary and metastatic spinal lesions are the result of severe orthopedic and neurological complications, which can lead to fatal consequences. To decide what type of surgery to perform, you need to have more information than the type of tumor. To create a rational algorithm for the treatment of patients with loss of spinal support due to neoplastic lesions of the thoracic and lumbar vertebrae should consider the features of damage to the anatomical structures of the spinal motor segment and identify the main types of vertebral injuries.

The purpose of the study was based on a prospective analysis of patients with spinal cord injuries, and description of the types of vertebral injuries.

Material and methods. In the Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology National Academy of Medical Sciences of Ukraine. In the period from 2008 to 2017, 264 patients with pathological changes in the spine were diagnosed. The age of patients was from 18 to 81 years. There were 137 men and 131 women. 39 (14.8%) patients did not have vertebral body deformity accompanied by bone edema, 168 (63.6%) patients had vertebral body damage without destruction of other anatomical structures, 52 (19.7%) patients were diagnosed with deformation of the vertebral body with damage to the arches and joints, and 5 (1.9%) patients had damage to the posterior support complex.

Results and discussion. As a result of a prospective analysis of patients with spinal tumors, 5 types of vertebral lesions were identified by cancer: 1 – without deformation, accompanied by bone edema and visualized on MRI; 2 – deformation of the vertebral body up to 30% without damage to the posterior wall or with a small defect; 3 – deformation of the vertebral body > 30%, but < 60% with damage to the posterior vertebral wall; 4 – deformation of the vertebral body> 60% with damage to the posterior vertebral wall; 5 – deformation of the vertebral body with damage to the arches and joints.

Conclusion. As a result of damage to the anatomical structures of the vertebrae by the tumor process, important morphological features were identified: the degree of damage to the vertebral body; the magnitude of local kyphosis; deformation of the posterior wall of the vertebral body, on the basis of which the types of vertebral injuries are determined.

Keywords: spinal tumors, types of vertebral injuries.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.096
УДК 616.37-002.2+616.24-002.2-007.272]:[612.015.3:577.161.2
Лазарук Т. Ю., Федів О. І.

ОЦІНКА КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ТА РІВНЯ ВІТАМІНУ D У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ПАНКРЕАТИТОМ ТА ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
tanyhad@ukr.net

У статті розглядається питання дослідження метаболізму вітаміну D, паратиреоїдного гормону та кальцій-фосфорного обміну у пацієнтів з коморбідністю хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень та урахуванням зовнішньосекреторної недостатності. Наведені результати власного дослідження у цьому напрямку.

Мета дослідження – визначити характер впливу зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози на обмін вітаміну D, паратиреоїдного гормону та кальцій-фосфорного обміну.

Об'єкт і методи дослідження. В дослідження було включено 30 пацієнтів із загостренням хронічного панкреатиту, та 50 пацієнтів з діагнозом хронічного панкреатиту в стадії загострення та хронічного обструктивного захворювання легень на етапі стійкої або нестійкої ремісії. Всі пацієнти хворіли на хронічний панкреатит понад 10 років. Критерій включення – наявність у пацієнтів зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та порушення метаболізму вітаміну D. Група контролю складалась з 20 практично здорових осіб.

Результати. У пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень на фоні зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози виявлено ускладнення клінічного перебігу, одним із проявів якого є порушення метаболізму вітаміну D, паратгормону та кальцій-фосфорного обміну. Кореляційний аналіз виявив наявність позитивного зв›язку між рівнями зовнішньосекреторної недостатності та концентрацією вітаміну D в сироватці крові ($p<0,05$, $r=0,71$). Фіксується зворотній сильний кореляційний зв›язок рівнів паратиреоїдного гормону та вітаміну D ($p<0,05$, $r= - 0,87$), вмісту кальцію в сироватці крові ($p<0,05$, $r= - 0,74$).

Висновок. Коморбідність хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень спричиняє виражені порушення мінерального обміну та обміну вітаміну D.

Ключові слова: вітамін D, зовнішньосекреторна недостатність, паратиреоїдний гормон, кальцій-фосфорний обмін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри внутрішньої медицини та інфекційних хвороб Буковинського державного медичного університету «Молекулярно-генетичні та клініко-патогенетичні особливості поєднаної патології внутрішніх органів, роль інфекційних, метаболічних чинників у її розвитку, диференційовані підходи до лікування», № державної реєстрації 0117U002353.

Вступ. Досить широко розповсюджена коморбідність в композиції неінфекційних захворювань внутрішніх органів між хронічним панкреатитом (ХП) та хронічним обструктивним захворюванням легень (ХОЗЛ). Такий «дует» є передбачуваним не лише через широку розповсюдженість обох патологій, але й завдяки наявності схожих етіопатогенетичних чинників та факторів ризику. Механізми, що формують ураження шлунково-кишкового тракту [1, 2] та дихальної системи можуть виникати за рахунок етіологічних (генетичні фактори або ті, що пов'язані з навколишнім середовищем), патогенетичних та ятрогенних факторів (викликаних лікарськими засобами). Можуть спостерігатися, як послідовні процеси («ланцюг захворювань»), так і тривале співіснування двох патологій [1].

Клінічний поліморфізм коморбідної патології ХП та ХОЗЛ обумовлено зростанням метаболічних, гемодинамічних та функціональних розладів, а наявність спільних патогенетичних ланок сприяє формуванню ускладнень [3]. Впродовж тривалого часу звертає на себе увагу порушення кальцій-фосфорного обміну та вітаміну D при захворюваннях шлунково-кишкового тракту. Одним із напрямків є ураження кісткової тканини, а саме, розвиток остеопенічних станів [4, 5]. Поворознюк В.В. (2014) вказує на перетин межі в 3 млн. пацієнтів з даною патологією, тобто кожен другий дорослий громадянин України має остеопенію, а кожен четвертий страждає від остепорозу.

Дисбаланс кальцій-фосфорного обміну при коморбідній патології – ХП і ХОЗЛ виникає, насамперед, у зв›язку зі спільними ланками патофізіологічних процесів, а саме порушення рівноваги між активністю стресстимулюючих факторів і станом стреслімітуючих систем, що спричиняє виснаження резерву компенсаторних механізмів та порушення регуляції обміну мікроелементів [4,6]. Щоб компенсувати зниження вмісту кальцію в позаклітинній рідині в умовах хронічного негативного кальцієвого балансу внаслідок порушення системи адаптації відбувається активна

резорбція кістки, проте лише за рахунок прогресуючої остеопенії [2, 4].

Населення України страждає від гострої потреби у поповненні вмісту вітаміну D в крові. За даними масштабного дослідження професора В. В. Поворознюка (2013 р.) 81,8% жителів України мають окреслений дефіцит, 13,6% - недостатність і лише 4,6% володіють нормальним рівнем вітаміну Д в крові [7].

Однією з важливих функцій вітаміну D є регуляція мінерального метаболізму. Всього близько 15% кальцію та 60% фосфору абсорбується без участі вітаміну D. В свою чергу, активна форма вітаміну D ($1,25(OH)_2D3$) взаємодіє з рецепторами вітаміну D (VDR), чим сприяє засвоєнню кальцію та фосфору в кишківнику до 30–40% і 80%, відповідно. Слід зазначити, що під контролем вітаміну D відбувається мобілізація кальцію із кісткової тканини [4,8].

Метою роботи було визначити показники кальцієво-фосфорного обміну, вітаміну Д та паратиреоїдного гормону (ПТГ) залежно від рівня зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози (ЗСН ПЗ) у пацієнтів з ХП та супутнім ХОЗЛ.

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 30 пацієнтів із загостренням ХП та 50 пацієнтів з діагнозом ХП в стадії загострення та ХОЗЛ на етапі стійкої або нестійкої ремісії. Всі обстежувані знаходились на стаціонарному лікуванні в гастроентерологічному відділенні ОКНП «Чернівецька обласна клінічна лікарня» у 2017-2019 рр.

Вік обстежених хворих коливався від 40 до 69 років, але основний відсоток (54%) склали респонденти віком - 47-55 років (середній вік – 52,36±1,83), тобто переважали особи працездатного віку. Всі пацієнти хворіли на ХП понад 10 років. Критерієм включення в дослідження була наявність у пацієнтів зовнішньосекреторної недостатності ПЗ та порушення метаболізму вітаміну D. Група контролю складалась з 20 практично здорових осіб, репрезентативних за віком та статтю (середній вік 50,18±1,42).

Діагноз хронічного панкреатиту встановлювали згідно Наказу Міністерства охорони здоров›я України № 638 від 10.09.2014 року [9]. При встановленні діагнозу хронічного обструктивного захворювання легень керувалися Наказом Міністерства охорони здоров›я України № 555 від 27.06.2013року та оновленими рекомендаціями GOLD-2020 [10]. Були також взяті до уваги європейські та американські стандарти класифікації, діагностики та лікування. Критерієм виключення була інша нозологія, яка може спричинити порушення кальцій-фосфорного обміну, вітаміну Д та паратиреоїдного гормону. Кожен пацієнт підписав інформовану згоду на проведення дослідження (за рекомендаціями етичних комітетів з питань біомедичних досліджень, законодавства України про охорону здоров'я та Гельсінської декларації 2000 р.).

Кров для визначення біохімічних показників забирали з ліктьової вени вранці натще після 12-годинного голодування, об›ємом 20 мл, у день поступлення до стаціонару та після проведеного лікування (через 3 місяці).

Стан кальцій-фосфорного обміну оцінювали за рівнем загального кальцію (Са) та неорганічного фосфору (Р) у сироватці крові.

Для визначення мікроелементів в сироватці крові (Ca^{2+} та P^{+}) користувалися методом ІФА згідно інструкції. Використовували аналізатор біохімічний Accent 200, фірма "Cormay", Польща. Діапазон вимірювання: 0-2,3 Б/ 96 вимірювань.

Кількісне визначення концентрації 25-ОН загального вітаміну D (25-OH Vitamin D (Vit D-Direct) Test System) в людській сироватці проводили за допомогою імуноферментного методу (ІФА) відповідно до вкладеної до набору інструкції на аналізаторі біохімічному STAT FAX 303/PLUS (виробник AWARENESS TECHNOLOGY, INC., США). Діапазон вимірювання: 0+2,0 Б/ 96 вимірювань.

Кількісне визначення паратиреоїдного гормону (Parathyroid Hormone (PTH) Test System) в людській сироватці крові за допомогою мікропланшетного імуноферментного аналізу відповідно до вкладеної до набору інструкції на аналізаторі біохімічному STAT FAX 303/PLUS (виробник AWARENESS TECHNOLOGY, INC., США). Діапазон вимірювання: 0+2,0 Б/ 96 вимірювань.

З метою визначення зовнішньосекреторної недостатності (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) досліджували рівень фекальної еластази-1 за допомогою набору Pancreatic Elastase ELISA от BIOSERV Diagnostics – це твердофазний імуносорбентний аналіз, що базується на використанні техніки подвійного "сендвіча" з використанням двох поліклональних антитіл. Оцінювали отриманий результат згідно загальноприйнятих норм: виражена екзокринна панкреатична недостатність - <100 мг еластази на 1 г фекалій; помірна екзокринна панкреатична недостатність - 100-150 мг еластази на 1г фекалій; легка екзокринна панкреатична недостатність – 150-200 мг/г; нормальна екзокринна функція ПЗ - >200 мг еластази на 1 г фекалій.

Отримані дані статистично оброблені за допомогою комп›ютерної програми «Statistica 10.0» та Microsoft Office Excel.

Результати дослідження. Сьогодні актуальним є сприймання патогенезу деяких захворювань внутрішніх органів через призму поняття про хронічне запалення. Воно має 2 основних види: місцеве – визначається базисними механізмами, та генералізоване – представлене низькоінтенсивним системним хронічним запаленням [1,11]. Вважається, що у розвитку досліджуваних нами захворювань (ХП та ХОЗЛ) основне місце належить системному хронічному

запаленню, яке впливає на трофологічний статус та мінеральний обмін [4]. Особливу увагу приділяють еластазі. Встановлено, що панкреатична еластаза є більш агресивною, ніж нейтрофільна, і спричиняє швидшу деструкцію еластину за однаковий проміжок часу [1].

Аналізуючи отримані результати дослідження, слід зазначити, що з усіх включених у дослідження пацієнтів 38% мали легку форму ЗСН ПЗ, 36% - помірну ЗСН ПЗ, і 26 % страждали від важкої ЗСН ПЗ.

Щодо рівня вітаміну D у сироватці крові, то лише у 3,53% обстежених пацієнтів визначалася концентрація вітаміну D у межах норми, у 23,17% визначено недостатність, а у 73,3% – дефіцит вітаміну D. Проте, поділивши усіх пацієнтів на дві основні групи залежно від наявності супутнього захворювання – ХОЗЛ – помітили чітку закономірність: у групі ізольованого ХП переважали пацієнти з недостатністю вітаміну D, а в групі коморбідної патології – з дефіцитом вітаміну D (92,2% і 7,8% проти 4,1% і 95,9%). Важливою ознакою є наростання дефіциту вітаміну D залежно від наявності супутнього захворювання. При наявності у пацієнта ізольованого ХП даний показник складав 60,42±6,21, при поєднанні двох захворювань знизився до 33,11±8,69 (**табл. 1**).

Під час проведення аналізу отриманих даних, встановлений прямий сильний кореляційний зв›язок рівня кальцію та вітаміну D від активності фекальної еластази-1 у пацієнтів з помірною та вираженою недостатністю функції ПЗ ($p<0,05$, $r=0,71$).

Визначення структурно-функціонального стану кальцій-фосфорного обміну вказало на стійку гіпокальціємію у пацієнтів з ХП та у хворих з коморбідністю тривалістю захворювання більше 10 років. Концентрація кальцію у пацієнтів з ХП склала 2,21±0,87, при наявності коморбідної патології – рівень кальцію визначався на рівні 1,94±0,27, що вказує на зворотній сильний кореляційний зв›язок рівня кальцію з наявністю супутнього захворювання ($p<0,05$, $r= - 0,77$). Вміст фосфору в крові обстежених пацієнтів залишався в межах норми, відзначались статистично незначущі відхилення в групі з коморбідністю захворювання.

Таблиця 1 – Рівень вітаміну D, паратгормону та кальцій-фосфорний обмін у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним панкреатитом, поєднаним з хронічним обструктивним захворюванням легень

Показник	ХП	ХП+ХОЗЛ	Група ПЗО
Вітамін D, нмоль/л	60,42±6,21*	33,11±7,69*	84,48±6,71
Кальцій, ммоль/л	2,21±0,87*	1,94±0,27*	2,48±0,71
Фосфор, ммоль/л	1,08±0,72	0,81±0,26	1,33±0,62
ПТГ, пг/мл	68,68±3,99*	78,34±3,18*	42,9±2,78

Примітка: * достовірна різниця в показниках при порівнянні з групою ПЗО ($p<0,05$)

Рівень паратиреоїдного гормону був вищим за нормальні показники в 27% пацієнтів, до того ж у 94,3% випадків – на фоні недостатності або дефіциту вітаміну D (вторинний гіперпаратиреоз), що підтверджує результати досліджень інших науковців (Bouillon R, 2019; Lips P, 2020) (**рис. 1**) [12]. У пацієнтів з ХП цей показник склав 68,68±3,99, а у хворих з ХП та ХОЗЛ – 78,34±3,18.

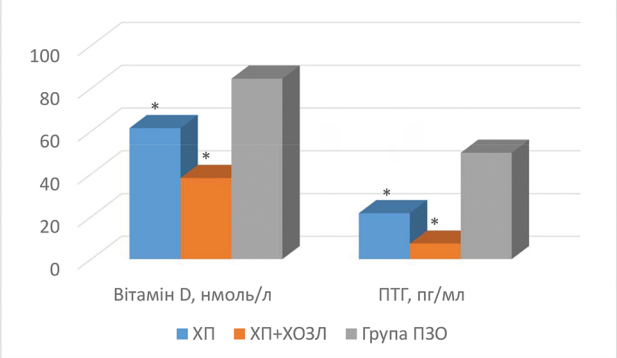

Рис. 1. Рівень вітаміну D та паратгормону у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним панкреатитом, поєднаним з хронічним обструктивним захворюванням легень

Примітка: * достовірна різниця в показниках при порівнянні з групою ПЗО ($p<0,05$)

Також зафіксовано зворотній сильний кореляційний зв`язок ПТГ та рівня вітаміну D ($p<0,05$, $r= - 0,87$), вмісту кальцію в сироватці крові ($p<0,05$, $r= - 0,74$) (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Залежність рівня показників кальцій-фосфорного обміну та паратиреоїдного гормону від вмісту в сироватці крові вітаміну D у пацієнтів з хронічним панкреатитом та хронічним обструктивним захворюванням легень (M±m)

Показник	Недостатність віт.D 50-75 нмоль/л (n=19)	Дефіцит віт.D 0-50 ммоль/л (n=63)
Фекальна еластаза-1	151,4±3,14	102,6±5,03
Кальцій, ммоль/л	2,23±0,68	1,81±0,27
ПТГ, пг/мл	61,41±4,16	78,52±3,18

За даними результатів дослідження можемо говорити про взаємообтяжений перебіг хронічного панкреатиту за рахунок хронічного обструктивного захворювання легень, одним із проявів якого є порушення метаболізму вітаміну D та кальцій-фосфорного обміну.

Обговорення результатів дослідження. Одержані результати дослідження вказують на те, що існує безпосередній взаємозв'язок між показниками зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози та метаболізмом вітаміну D, кальцій-фосфорним обміном.

Визначений зв`язок між вираженою гіперпаратгормонемією та ступенем морфологічного пошкодження підшлункової залози (Stigliano S, Waldthaler A,

2018) [13]. Доказом служить чітка відповідність між вторинним гіперпаратиреозом та гіперамілаземією і порушенням екзокринної функції ПЗ. Крім того, один із патогенетичних механізмів виникнення ХП пов›язаний з дисбалансом рівня паратгормона і концентрації кальцію в сироватці крові [1, 13].

Висновки

1. Поєднання хронічного панкреатиту та хронічного обструктивного захворювання легень призводить до вираженого порушення мінерального обміну та обміну вітаміну D.
2. Існує прямий сильний кореляційний зв›язок між зовнішньосекреторною недостатністю підшлункової залози та концентрацією вітаміну D у сироватці крові ($p<0,05$, $r=0,71$).

Перспективою подальших досліджень є визначення поліморфних варіантів гена VDR для визначення шляхів корекції та тривалості лікування пацієнтів з дефіцитом та недостатністю вітаміну D з урахуванням генотипу.

References

1. Hontsariuk DO, Khrystych TN. Patogeneticheskie aspekti komorbidnosti khronicheskogo pankreatita i khronicheskoi obstruktivnoi bolezni legkikh [Pathogenetic aspects of chronic pancreatitisand chronic obstructive pulmonary disease comorbidity]. *Gastroenterologìa.* 2019; 53(1): 54-61. [Russian]. doi: 10.22141/2308-2097.53.1.2019.163459
2. Löhr JM, Dominguez-Munoz E, Rosendahl J, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM, et al. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). *United European Gastroenterol J*. 2017 Mar; 5(2): 153-199. doi: 10.1177/2050640616684695
3. Jøker-Jensen H, Mathiasen AS, Køhler M, Rasmussen HH, Drewes AM, Olesen SS. Micronutrient deficits in patients with chronic pancreatitis: prevalence, risk factors and pitfalls. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2020; 32(1): 1328-1334. doi: 10.1097/MEG.0000000000001866
4. Pasieshvili LM, Viun TI. Vplyv polimorfizmu hena retseptoriv vitamina D na vyraznist osteopenichnoho syndromu u patsiyentiv na khronichnyi pankreatyt z suputnoyu hipertonichnoyu khvoroboyu [Influence of Vitamin D Receptor Gene Polymorphism on Expressiveness of Osteopenic Syndrome in Patients with Chronic Pancreatitis Accompanied with Hypertensive Disease]. *Ukr zhurnal meditsiny, biologii ta sportu.* 2018; 2(11); 114-119. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.02.114
5. Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P, et al. An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. *Am J Gastroenterol*. 2015; 110(2): 336–345. doi: 10.1038/ajg.2014.430
6. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases, University of Sheffield, UK. Available from: https://www.shef.ac.uk/FRAX/index.aspx
7. Burt LA, Billington EO, Rose MS, Raymond DA, Hanley DA, Boyd SK. Effect of High-Dose Vitamin D Supplementation on Volumetric Bone Density and Bone Strength: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019; 322(8): 736–745. doi: 10.1001/jama.2019.11889
8. *Defitsit ta nedostatnist vitaminu D: epidemiolohiya, diagnostika, profilaktika ta likuvannya* [Deficiency and vitamin D deficiency: epidemiology, diagnostics, prophylaxis and treatment]. Za red VV Povoroznyuka, P Pludovski. Donetsk: Zaslavskiy OYu; 2014. 262 s. [Ukrainian]
9. MOZ Ukraine. [Ukrainian] Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20140910_0638.html
10. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnolohichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoi dopomohy pry khronichnomu obstruktyvnomu zakhvoryuvanni lehen [On approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care for chronic obstructive pulmonary disease]. Nakaz MOZ Ukrainy vid 27.06.2013 № 555. [Ukrainian]. Available from: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20130627_0555.html
11. Hontsariuk DO, Fediv OI. *Gastroenterologia: pitannia etiologii, patogenezu, kliniky, likuvannia ta profilaktiky khronichnogo pankreatytu* [Gastroenterology: questions of etiology, pathogenesis, clinics, treatment and prevention of chronic pancreatitis]. Chernivtsi; 2020. 142 p. [Ukrainian]
12. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, Bikle D, White JH, Dawson-Hughes B, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocrine Reviews*. 2019 Aug; 40(4): 1109-1151. doi: 10.1210/er.2018-00126
13. Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M, et al. Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). *Clin Transl Gastroenterol*. 2018 Oct 15; 9(10): 197. PMID: 30323223. PMCID: PMC6189068. doi: 10.1038/s41424-018-0066-8

УДК 616.37-002.2+616.24-002.2-007.272]:[612.015.3:577.161.2

ОЦЕНКА КАЛЬЦИЙ-ФОСФОРНОГО ОБМЕНА И УРОВНЯ ВИТАМИНА D У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ И ХРОНИЧЕСКОЙ ОБСТРУКТИВНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ЛЕГКИХ

Лазарук Т. Ю., Федив А. И.

Резюме. В статье рассматривается вопрос метаболизма витамина D, паратиреоидного гормона и кальций-фосфорного обмена у пациентов с коморбидностью хронического панкреатита и хронической обструктивной болезнью легких и учетом внешнесекреторной недостаточности. Приведены результаты собственного исследования в этом направлении.

Цель исследования - определить характер влияния внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы на обмен витамина D, паратиреоидного гормона и кальций-фосфорного обмена.

Объект и методы исследования. В исследование было включено 30 пациентов с обострением хронического панкреатита, и 50 пациентов с диагнозом хронический панкреатит в стадии обострения и хронической обструктивной болезнью легких на этапе стойкой или нестойкой ремиссии. Все пациенты болели хроническим панкреатитом более 10 лет. Критерий включения – наличие у пациентов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и нарушение метаболизма витамина D. Группа контроля состояла из 20 практически здоровых лиц.

Результаты. У пациентов с хроническим панкреатитом и хронической обструктивной болезнью легких на фоне внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы обнаружено взаимное осложнения клинического течения, одним из проявлений которого является нарушение метаболизма витамина D, паратгормона и кальций-фосфорного обмена. Корреляционный анализ выявил наличие положительной связи между уровнями внешнесекреторной недостаточности и концентрацией витамина D в сыворотке крови ($p < 0,05$, $r = 0,71$). Фиксируется обратная сильная корреляционная связь уровней паратиреоидного гормона и витамина D ($p < 0,05$, $r = - 0,87$), содержания кальция в сыворотке крови ($p < 0,05$, $r = - 0,74$).

Вывод. Коморбидность хронического панкреатита и хронического обструктивного заболевания легких вызывает нарушения минерального обмена и обмена витамина D.

Ключевые слова: витамин D, внешнесекреторная недостаточность, паратиреоидный гормон, кальций-фосфорный обмен.

UDC 616.37-002.2+616.24-002.2-007.272]:[612.015.3:577.161.2

General Assessment of Calcium-Phosphorus Metabolism and Vitamin D Levels in Patients with Chronic Pancreatitis and Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Lazaruk T. Yu., Fediv O. I.

Abstract. Our attention was drawn to the comorbidity of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease, namely the features of clinical and pathogenetic links. The article examines metabolism of vitamin D, parathyroid hormone and calcium-phosphorus metabolism in patients with this comorbidity and considering exocrine insufficiency. The results of our own research in this direction are presented.

The purpose of the study was to determine the nature of the exocrine pancreatic insufficiency effect on the metabolism of vitamin D, parathyroid hormone and calcium-phosphorus metabolism.

Material and methods. The study included 30 patients with exacerbation of chronic pancreatitis and 50 patients with a diagnosis of chronic pancreatitis in the acute stage and chronic obstructive pulmonary disease aged 47-55 years (average age – 52.36±1.83 years). All patients had chronic pancreatitis for more than 10 years. Inclusion criteria was the presence of exocrine pancreatic insufficiency and changes of vitamin D in patients' metabolism. Patients were hospitalized in the gastroenterology department of the Regional Clinical Hospital, Chernivtsi, Ukraine in connection with exacerbation of chronic pancreatitis. Chronic obstructive pulmonary disease was in stable or unstable remission. Respondents were informed about the study and gave their consent. The control group consisted of 20 healthy individuals.

Results and discussion. We revealed a complication of the clinical course in patients with chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease on the background of exocrine pancreatic insufficiency. One of the manifestations was a violation of the metabolism of vitamin D, parathyroid hormone and calcium-phosphorus metabolism. Correlation analysis revealed a positive relationship between levels of exocrine pancreatic insufficiency and serum vitamin D concentration ($p < 0.05$, $r = 0.71$). There was a strong inverse correlation between the levels of parathyroid hormone and vitamin D ($p < 0.05$, $r = - 0.87$), and the content of calcium in the serum ($p < 0.05$, $r = - 0.74$).

Conclusion. Comorbidity of chronic pancreatitis and chronic obstructive pulmonary disease causes severe disorders of mineral metabolism and metabolism of vitamin D.

Keywords: vitamin D, exocrine insufficiency, parathyroid hormone, calcium-phosphorus 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.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування
Український журнал медицини, біології та спорту – 2021 – Том 6, № 1 (29)

DOI: 10.26693/jmbs06.01.101
УДК 616.6-089.819-089.5]-042.2
Овсієнко Т. В.[1,2], Бондар М. В.[1], Лоскутов О. А.[1]

МУЛЬТИМОДАЛЬНА МАЛООПІОЇДНА АНЕСТЕЗІЯ – ДІЄВИЙ СПОСІБ ПРОФІЛАКТИКИ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОЇ НУДОТИ ТА БЛЮВАННЯ. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВИНИКНЕННЯ ЦЬОГО УСКЛАДНЕННЯ

[1]Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
[2]ДУ "Інститут урології НАМН України", Київ, Україна

ovtetvik@gmail.com

У роботі представлені результати власного дослідження використання мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії, як одного із способів профілактики післяопераційної нудоти та блювання під час анестезіологічного забезпечення лапароскопічних оперативних втручань на нирках. У дослідженні прийняли участь 38 пацієнтів, яким були виконані лапароскопічні операції на нирках. Для порівняння частоти виникнення післяопераційної нудоти та блювання пацієнти були розподілені на дві групи довільним методом. У групі 1 використовувалась мультимодальна загальна анестезія зі стандартними дозами опіоїдів, а у групі 2 використовувалась мультимодальна малоопіоїдна загальна анестезія. Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії у контрольній групі становила 373,3±50,8 мкг (4,34 мкг/кг/год.). Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії у основній групі становила 217,39±49,1мкг (1,76 мкг/кг/год.). В групі 1 блювання в післяопераційному періоді виникло у 4 пацієнтів з 15, в групі 2 – у 4 пацієнтів з 23 прооперованих. Стандартизований показник післяопераційної нудоти та блювання в контрольній групі 26,6%, в основній групі – 17,3%.

У результаті порівняння частоти виникнення післяопераційної нудоти та блювання у хворих обох дослідних груп, було встановлено, що зменшення дози періопераційного використання опіоїдів сприяє зменшенню частоти розвитку цього ускладнення, що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення, значно полегшує та пришвидшує реабілітацію хворих після лапароскопічного оперативного втручання на нирках.

Також в роботі висвітлена та систематизована інформація про морфологію структур, які беруть участь у формуванні післяопераційної нудоти та блювання, про фізіологію даного процесу.

Ключові слова: післяопераційна нудота та блювання, мультимодальна малоопіоїдна анестезія, лапароскопічні оперативні втручання

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках науково-дослідної роботи кафедри анестезіології та інтенсивної терапії НМАПО ім. П. Л. Шупика «Розробка інноваційних технік анестезії та інтенсивної терапії», № держ. реєстрації 0119U101724.

Вступ. Проблема післяопераційної нудоти і блювання (ПОНБ) протягом тривалого часу привертає увагу фахівців різних галузей хірургії та анестезіології і на сьогоднішній день не втратила своєї актуальності, будучи предметом активного обговорення у вітчизняній і зарубіжній літературі [1]. У приблизно 80% прооперованих пацієнтів в ранньому післяопераційному (п/о) періоді відмічаються симптоми нудоти і блювання [2]. Так, за даними Apfel C. і співавт., ПОНБ є поширеними ускладненнями у пацієнтів після лапароскопічних хірургічних втручань [3]. Крім того, ПОНБ може стати самостійною причиною виникнення досить серйозних інших ускладнень післяопераційного періоду, таких як аспірація шлункового вмісту в дихальні шляхи, гемодинамічні розлади у пацієнтів зі скомпрометованою серцево-судинною системою, неспроможність хірургічних швів, кровотеча, дегідратація і порушення електролітного балансу, що в кінцевому результаті може призвести до інвалідизації пацієнтів, подовження терміну їхньої госпіталізації та здорожчання лікування [4]. Тільки в США на усунення і лікування цих ускладнень щорічно витрачається кілька сотень мільйонів доларів [2].

Відповідно аналізу, проведеному Shaikh S. и співавт. в онлайн-базах PubMed и Medline, на предмет статтей, опублікованих в період з 1991 по 2014 рр., з використанням ключових слів «післяопераційна нудота» і «блювання», показав, що частота ПОНБ досі є надто високою, через складний механізм патогенезу ПОНБ [1].

Мета дослідження – оцінити вплив мультимодальної малоопіоїдної загальної анестезії (ММЗА), на частоту винекнення ПОНБ, під час анестезіологічного забезпечення лапароскопічних (ЛПС) оперативних втручань на нирках.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 38 пацієнтів, які знаходились в 4 урологічному відділенні ДУ "Інститут

урології НАМН України" (м. Київ). Цим пацієнтам були виконані ЛПС операції на нирках (ЛПС кістектомія – 14 пацієнтв, ЛПС резекція нирки – 13, ЛПС пластика мисково-сечовідного сегменту – 11). Для порівняння частоти виникнення ПОНБ пацієнти були розподілені на дві групи довільним методом. У групі 1 використовувалась мультимодальна загальна анестезія (МЗА) зі стандартними дозами опіоїдів, а у групі 2 використовувалась мультимодальна малоопіоїдна загальна анестезія (ММЗА).

Група 1 (контрольна) включала 15 пацієнтів (жінок – 7, чоловіків – 8), віком 55±14 р., середня маса тіла становила 77,93±17,61 кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія – 9 пацієнтв, ЛПС резекція нирки – 4, ЛПС пластика мисково сечовідного сегменту – 2. Середня тривалість оперативного втручання – 85,66±45,48 хв, середня тривалість анестезії – 118±43,35 хв.

Група 2 (основна) включала 23 пацієнти (жінок – 8, чоловіків – 15), середнім віком 56±13 р., середня маса тіла становила 79,43±14,36 кг. Різновиди операцій: ЛПС кістектомія – 5 пацієнтв, ЛПС резекція нирки – 9, ЛПС пластика мисково сечовідного сегменту – 9. Середня тривалість оперативного втручання – 118,69±46,29 хв, середня тривалість анестезії – 150,21±47,13 хв.

Таким чином, групи дослідження були абсолютно співставимі за статтю, віком, різновидом оперативного втручання, тривалістю операцій і тривалістю загальної анестезії.

Методика МЗА включала використання для премедикації парацетамол в дозі 1000 мг в/в; для індукції: в/в пропофол 2 мг/кг, фентаніл 1,5-2 мкг/кг, атракуріум 0,6 мг/кг з подальшою інтубацією трахеї і штучною вентіляцією легень (ШВЛ). Підтримка анестезії: севофлуран (1,5-2 МАК), фентаніл, при необхідності посилення нервово-м'язового блоку – атракуріум 0,1 мг/кг в/в. Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії становила 373,3±50,8мкг (4,34 мкг/кг/год.). За 30 хв до закінчення операції, хворим в/м вводився нефопам в дозі 20 мг.

Методика ММЗА включала використання для премедикації парацетамол в дозі 1000 мг в/в; для індукції: в/в пропофол 2 мг/кг, фентаніл 1,5-2 мкг/кг, атракуріум 0,6 мг/кг та лідокаїн 1 мг/кг з подальшою інтубацією трахеї і ШВЛ. Підтримка анестезії: севофлуран (1,5-2 МАК) та лідокаїн шляхом безперервної в/в інфузії останнього з швидкістю 1,5 мг/кг/год, при необхідності посилення нервовомязового блоку - атракуріум 0,1 мг/кг в/в. Перед початком операції в/в вводився кетамін (0,5 мг/кг). Середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії, становила 217,39±49,1мкг (1,76 мкг/кг/год.). За 30 хв до закінчення операції в/м вводився нефопам в дозі 20 мг.

Після закінчення операції хворі отримували в/м ін'єкцію декскетопрофену в дозі 50 мг для післяопераційного знеболення.

Для контролю глибини анестезії у хворих обох дослідних груп використовувався BIS моніторинг, показники якого підтримувались в межах 44,5±6,4%.

Штучна вентиляція легень здійснювалась повітряно-кисневою сумішшю у режимі нормовентиляції (потік 1л/хв) FiO_2 = 50%, $PetCO_2$ = 35-45 мм рт ст. Рівень периферичної сатурації SpO_2 становив 98-100% у хворих обох дослідних груп.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Результати дослідження.

Група 1 (контрольна). Під час індукції в наркоз спостерігалось зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 30±4,2% щодо вихідних значень. На етапі інтубації трахеї відмічалось збільшення ЧСС щодо попередніх значень на 26±5,5%. Показники середнього артеріального тиску (АТср) на етапі індукції зменшувалися на 28,6±3,7% порівняно з вихідними даними.

Під час підтримки анестезії, ЧСС дорівнювала 68±5,7 уд/хв. Показники АТср були на 16±5,7% вищими щодо значень, зареєстрованих на попередньому етапі. Під час анестезії показники BIS моніторингу підтримувались в межах 44±6,4%.

Після закінчення анестезії позитивний вербальний контакт з пацієнтом був зафіксований в середньому через 20±5,5 хв. Всі хворі були екстубовані в умовах операційної в середньому через 23±4,2 хв після закінчення операції та завершення інгаляції севофлюрану.

Група 2 (основна). Під час індукції в наркоз спостерігалось зниження частоти серцевих скорочень (ЧСС) на 25±3,7% щодо вихідних значень. На етапі інтубації трахеї відмічалось збільшення ЧСС щодо попередніх значень на 20±3,4%. Показники середнього артеріального тиску (АТср) на етапі індукції зменшувалися на 32,8±3,1% порівняно з вихідними даними.

Під час підтримки анестезії, після в/в введення субнаркотичних доз кетаміну і вищевказаних доз лідокаїну, ЧСС дорівнювала 62±9,7 уд/хв.

Показники АТср були на 13±5,4% вищими щодо значень, зареєстрованих на попередньому етапі.

При ЛПС резекціях нирки з пухлиною, на етапі вилучення пухлини реєструвалось збільшення АТср на 12±1,7%, та ЧСС на 15±1,5% щодо попередніх значень, у зв'язку з цим за показами додатково вводився фентаніл в дозах 50-100 мкг.

Під час анестезії показники BIS моніторингу підтримувались в межах 44±6,4%.

Після закінчення анестезії позитивний вербальний контакт з пацієнтом був зафіксований в середньому через 13±2,5 хв. Усі хворі були екстубовані в умовах операційної в середньому через 18±3,1 хв після завершення операції, жоден з пацієнтів не повідомляв про інтраопераційні події та не повідомляв про побічні ефекти, що могли бути зумовлені введенням лідокаїну (аритмії, шум у вухах, металевий присмак у роті, зорові порушення).

Вищеперераховані показники гемодинаміки та BIS свідчили про адекватність анестезіологічного забезпечення та достатній рівень анальгезії.

Для післяопераційного (п/о) знеболення в обох групах використовували в/м введення декскетопрофену 50 мг за вимогою пацієнта, не більше 4-х разів на добу. Через 4 години від першого введення, повторно в/в вводився парацетамол 1000 мг. У групі 1 в п/о періоді була необхідність додаткового знеболення хворих наркотичними анальгетиками (рівень болю за шкалою ВАШ у них перевищував 4 балів). У групі 2, жоден з хворих не потребував знеболення опіоїдами. На наступну добу після операції всі хворі активізувалися (сідали в ліжку, ходили).

У групі 1 блювання в післяопераційному періоді виникло у 4 пацієнтів з 15, у Групі 2 – у 4 пацієнтів з 23 прооперованих. Стандартизований показник ПОНБ в контрольній групі 26,6%, в основній групі – 17,3%.

Обговорення отриманих результатів. В п/о періоді ми оцінювали наявність явищ нудоти та блювання. Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії у контрольній групі становила 373,3±50,8 мкг (4,34 мкг/кг/год.). Сумарна середня доза фентанілу, що була використана упродовж всього часу анестезії у основній групі становила 217,39±49,1мкг (1,76 мкг/кг/год.). В групі 1 блювання в післяопераційному періоді виникло у 4 пацієнтів з 15, в групі 2 – у 4 пацієнтів з 23 прооперованих. Так як ми маємо різні за чисельністю групи, ми стандартизували показники. Стандартизований показник ПОНБ в контрольній групі 26,6%, в основній групі – 17,3%.

Порівнявши частоту виникнення ПОНБ у хворих обох дослідних групп, було встановлено, що зменшення дози періопераційного використання опіоїдів сприяє зменшенню частоти розвитку ПОНБ, що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення.

Адже ПОНБ може стати причиною досить серйозних ускладнень післяопераційного періоду, таких як аспірація, гемодинамічні розлади у пацієнтів зі скомпрометованою серцево-судинною системою, неспроможність хірургічних швів, кровотеча, дегідратація і порушення електролітного балансу, уповільнення видужання та інших проблем [5].

На думку Gan T.J. виникнення ПОНБ може бути зумовлене сукупністю патофізіологічних чинників, які напряму повязані з анестезією або хірургічним втручанням [5]. Знання цих факторів має важливе значення для профілактики даного ускладнення.

Ідентифікація патофізіологічних чинників ризику виникнення ПОНБ ускладнюється багатофакторною природою ПОНБ через залучення до їх реалізації багаточисельних рецепторів і нейротрансмітерів. По меншій мірі, 7 типів нейротрансмітерів приймають участь в реалізації ПОНБ, а саме: серотонін, дофамін, мускарин, ацетилхолін, нейрокінін-1, гістамін і опіоїди [6]. Стимуляція вестибулярно-завиткового, язикоглоткового або блукаючого нервів також може бути залучена до формування даного ускладення [7].

ПОНБ включає три основні симптоми, які можуть виникати після операції окремо, або в поєднанні:

- *нудота* – це суб'єктивне відчуття блювання за відсутності виснажливих м'язових рухів; у важких випадках це супроводжується підвищеною секрецією слини, вазомоторними порушеннями і підвищеним потовиділенням;
- *блювання* – це примусове вигнання через рот вмісту шлунка. Блювання виникає в результаті скоординованої діяльності м'язів черевного преса, міжреберних м'язів, гортані і глотки, включаючи ретроградне сильне скорочення кишечника, розслаблення дна шлунка, закриття голосової щілини і підняття м'якого піднебіння. А також *непродуктивна спроба блювання*. Блювання і непродуктивна спроба блювання в сукупності називаються блювальними епізодами [8]. ПОНБ може мати місце в одному або декількох епізодах, які можуть тривати хвилини, години або навіть дні. Вона класифікується як рання, яка настає через 2-6 год після операції, або пізня, яка настає через 24 або 48 год після операції [9].

Патофізіологія формування синдрому післяопераційної нудоти та блювання.

Блювотний центр – нейроанатомічна ділянка, яка відповідає за контроль нудоти і блювання, яка знаходиться всередині латеральної частини ретикулярної формації в стовбурі мозку. До блювального центру надходять аферентні сигнали від вищих коркових центрів, мозочка, вестибулярного

апарату, а також блукаючого і язикоглоткового нервів [10]. Наступні взаємодії відбуваються з nucleus tractus solitarius та тригерною зоною хеморецепторів (ТЗХР), яка розташована в дні четвертого шлуночка. ТЗХР знаходиться поза гематоенцефалічним бар'єром, і контактує зі спинномозковою рідиною (СМР). ТЗХР дозволяє речовинам, які розчинені в крові і СМР, взаємодіяти з нею. Пряма стимуляція ТЗХР не призводить до блювання [6]. Імунохімічні дослідження цих анатомічних зон показують, що ці області містять гістамінергічні, серотонінергічні, холінергічні, нейрокініна-1-ергічні та D2-дофамінергічні рецептори (**рис. 1**).

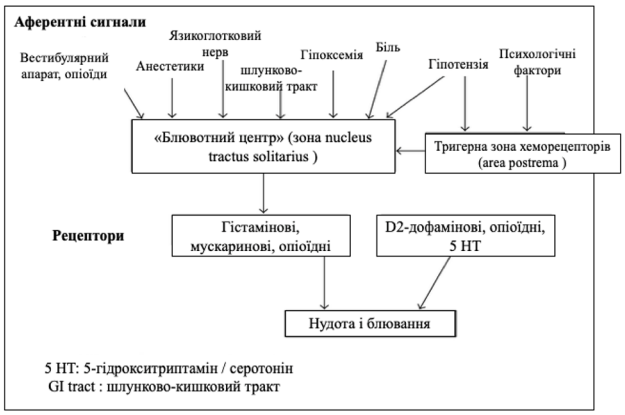

Рис. 1. Шляхи і рецептори, які беруть участь у виникненні ПОНБ (за Chatterjee S. та співавт, 2011 р.) [6]

Блювотний рефлекс викликається різною стимуляцією язикоглоткового, під'язикового і блукаючого нервів, імпульси від яких досягають центру блювання. При активації центру імпульси по руховим шляхам опускаються до вищеперерахованих ефекторних органів і викликають блювоту. Ці еферентні шляхи проходять по волокнам 5-ої, 7-ої, 9-ої, 10-ої і 12-ої пар черепних нервів до верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, через блукаючий і симпатичні нерви - в нижній тракт, а через спинномозкові нерви - до діафрагми і м'язів живота [7].

Відбувається скоординоване скорочення м'язів черевного прессу за закритої голосової щілини, що підвищує внутрішньочеревний і внутрішньогрудний тиск. Сфінктер пілоричного відділу шлунку скорочується, сфінктер стравоходу розслабляється, і в стравоході відбувається активний антиперистальтичний рух, який примусово видаляє шлунковий вміст. Це пов'язано з вираженою вагусною і симпатичною активністю, що супроводжується пітливістю, блідістю шкірних покривів і брадикардією [7].

У блювальний центр надходить імпульсація з чотирьох основних областей тіла: вісцеральна аферентна імпульсація з шлунково-кишкового тракту; з кори головного мозку і таламусу; з структур вестибулярного апарату; з тригерної зони хеморецепторів (ТЗХР) [10]. Вісцеральна аффе-рентація з шлунково-кишкового тракту інформує мозок про такі стани, як перерозтягнення шлунково-кишкового тракту (дуже сильний стимул для блювання) і про подразнення слизової оболонки патологічним вмістом (наприклад, етиловим алкоголем). Чутливі волокна блукаючого нерва, які контролюють об'єм вмісту просвіту кишечника і тонус шлунку, закінчуються в чутливих ядрах цього нерва - в area postrema і nucleus tractus solitarius (NTS). NTS складається з під'ядер, які виконують різноманітні функції, а саме: пов'язані з ковтанням (subnucleus centralis) та аферентною імпульсацією, яка надходить від шлунку (subnucleus gelatinosus), від гортані і глотки (проміжні та інтерстиційні частини NTS), від барорецепторів ШКТ (медіальні частини NTS) і від органів дихання (вентролатеральна частина NTS). Нейрони NTS напряму контактують з нейронами блювального центру, який координує послідовність рухів під час блювання. Ці ефекти реалізуються за допомогою 5-гідрокситриптамінових (серотонінових) рецепторів третього типу (5-НТ-3), які у високій концентрації знаходяться в area postrema і nucleus tractus solitarius та на тілах нейронів парасимпатичної (холінергічної) нервової системи [8]. Вважається, що активність цих рецепторів регулює роботу блювального і судиннорухового центрів. Цей тип рецепторів відрізняється від інших серотонінергічних рецепторів тим, що він пов'язаний з іонними каналами клітинних мембран, і активація цих рецепторів викликає швидку деполяризацію клітинних мембран за рахунок активації транспорту через мембрани іонів натрію (в клітину) і калію (з клітини). Вважається, що серотонінергічні системи модулюють функцію інших синаптичних систем, а саме холінергічної і дофамінергічної. Кора посилає імпульсацію прямо в блювальний центр через декілька типів синаптичних систем. Це може бути пов'язане зі здатністю згадувати попередні епізоди блювання. Пацієнт може згадати неприємні відчуття нудоти, пов'язані з застосуванням опіатів, у відповідь на умовні подразники, такі як запахи і фактори навколишнього середовища [11]. Ці ефекти опосередковані активацією блювального центру сигналами, які надходять з кори головного мозку (страх, пам'ять) і органів відчуття (запахи, біль, зір). Сигнали від вестибулярної системи мають важливе значення для запуску заколисування. Етіологія нудоти і блювання до кінця не вивчена, але вона може включати гормони стресу, такі як адренокортикотропний гормон, кортизол і антидіуретичний гормон, які виділяються в кровообіг під час заколисування [12].

ТЗХР має двосторонній набір рецепторів, розташованих в ділянці area postrema у дні

четвертого шлуночка. Він не захищений істинним гематоенцефалічним бар'єром, тому ендотелій його капілярів нещільно з'єднаний або оточений гліальними клітинами. Отже, ТЗХР може активуватися сигналами зі шлунка і тонкої кишки, або прямою дією речовин, які циркулюють в крові, і здатні викликати ПОНБ. Це такі речовини, як токсини, метаболіти або ліки, включаючи *опіоїди*. Саме тому в основній групі ми отримали менше епізодів ПОНБ, адже зменшення використання опіоїдів в періопераційному періоді веде до зменшення подразнення ТЗХР їх метаболітами. Специфічні нейротрансмітери і нейромодулятори (серотонін, дофамін, ацетилхолін, гістамін і нейропептид нейрокінін-1, речовина Р) можуть вивільнятися в ТЗХР у відповідь на потенційно шкідливі речовини і передавати імпульси в центр блювання [13].

Висновки

1. У результаті проведення даного дослідження і порівняння частоти виникнення ПОНБ у хворих обох дослідних групп, було встановлено, що зменшення дози періопераційного використання опіоїдів сприяє зменшенню частоти розвитку ПОНБ, що підвищує безпеку анестезіологічного забезпечення, значно полегшує та пришвидшує реабілітацію хворих після ЛПС оперативних втручань на нирках.
2. ПОНБ може бути зумовлене сукупністю патофізіологічних чинників, які напряму повязані з анестезією або хірургічним втручанням.
3. Малоопіоїдна загальна анестезія має переваги над мультимодальною загальною анестезією з використанням стандартних доз опіоїдів в плані сприяння зменшенню частоти розвитку п/о нудоти та блювання у хворих з урологічною патологією, оперованих з використанням лапароскопічної методики.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується продовжити дослідження проблеми післяопераційної нудоти та блювання в рамках нашої роботи у контексті малоопіоїдної анестезії та мультимодального підходу до вирішення цієї проблеми. Таким чином оптимізувати проведення загальної анестезії при лапароскопічних оперативних втручаннях на нирках.

References

1. Shaikh SI, Nagarekha D, Hegade G, Marutheesh M. Postoperative nausea and vomiting: A simple yet complex problem. *Anesth Essays Res*. 2016; 10(3): 388-396. doi: 10.4103/0259-1162.179310
2. Hill RP, Lubarsky DA, Phillips-Bute B, Fortney JT, Creed MR, Glass PS, et al. Cost-effectiveness of prophylactic antiemetic therapy with ondansetron, droperidol, or placebo. *Anesthesiology*. 2000; 92: 958–967.
3. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, et al. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2012; 109: 742–53.
4. Weibel S, Rücker G, Eberhart LH, Pace NL, Hartl HM, Jordan OL, et al. Drugs for preventing postoperative nausea and vomiting in adults after general anaesthesia: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 10: CD012859. doi: 10.1002/14651858.CD012859.pub2
5. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2006; 102: 1884-1898. doi: 10.1213/01.ANE.0000219597.16143.4D
6. Chatterjee S, Rudra A, Sengupta S. Current concepts in the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiol Res Pract.* 2011; 2011: 748031.
7. Coluzzi F, Rocco A, Mandatori I, Mattia C. Non-analgesic effects of opioids: opioid-induced nausea and vomiting: mechanisms and strategies for their limitation. *Curr Pharm Des*. 2012; 18: 6043–6052.
8. Hornby PJ. Central neurocircuitry associated with emesis. *Am J Med*. 2001; (111 Suppl 8A): 106S–12.
9. Scuderi PE, Conlay LA. Postoperative nausea and vomiting and outcome. *Int Anesthesiol Clin*. 2003; 41: 165–74.
10. Guyton AC, Hall JE. *Textbook of Medical Physiology*. 11th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2006. p. 823-24.
11. Porreca F, Ossipov MH. Nausea and vomiting side effects with opioid analgesics during treatment of chronic pain: mechanisms, implications, and management options. *Pain Med*. 2009; 10: 654-62.
12. Otto B, Riepl RL, Klosterhalfen S, Enck P. Endocrine correlates of acute nausea and vomiting. *Auton Neurosci*. 2006; 129: 17-21.
13. Horn CC, Wallisch WJ, Homanics GE, Williams JP. Pathophysiological and neurochemical mechanisms of postoperative nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol.* 2014; 722: 55–66.

УДК 616.6-089.819-089.5]-042.2

МУЛЬТИМОДАЛЬНАЯ МАЛООПИОИДНАЯ АНЕСТЕЗИЯ - ЭФФЕКТИВНЫЙ СПОСОБ ПРОФИЛАКТИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ. ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВОЗНИКНОВЕНИЯ ЭТОГО ОСЛОЖНЕНИЯ

Овсиенко Т. В., Бондар М. В., Лоскутов О. А.

Резюме. В работе представлены результаты собственного исследования по использованию мультимодальной малоопиоидной общей анестезии, как одного из способов профилактики после-

операционной тошноты и рвоты, во время анестезиологического обеспечения лапароскопических оперативных вмешательств на почках. В исследовании приняли участие 38 пациентов, которым были выполнены лапароскопические операции на почках. Для сравнения частоты послеоперационной тошноты и рвоты пациенты были разделены на две группы произвольным методом. В группе 1 использовалась мультимодальная общая анестезия со стандартными дозами опиоидов, а в группе 2 использовалась мультимодальная малоопиоидная общая анестезия. Суммарная средняя доза фентанила, которая была использована в течение всего времени анестезии в контрольной группе составила 373,3 ± 50,8 мкг (4,34 мкг/кг/ч.). Суммарная средняя доза фентанила, которая была использована в течение всего времени анестезии в основной группе составила 217,39±49,1мкг (1,76 мкг/кг/ч.). В группе 1 рвота в послеоперационном периоде возникла у 4 пациентов из 15, в группе 2 - у 4 пациентов, но из 23 прооперированных. Стандартизированный показатель послеоперационной тошноты и рвоты в контрольной группе 26,6%, в основной группе – 17,3%.

В результате сравнения частоты послеоперационной тошноты и рвоты у больных обеих исследуемых групп, было установлено, что уменьшение дозы периоперационного использования опиоидов способствует уменьшению частоты развития этого осложнения, что повышает безопасность анестезиологического обеспечения, значительно облегчает и ускоряет реабилитацию больных после лапароскопических оперативных вмешательств на почках.

Также в работе освещена и систематизирована информация о морфологии структур, участвующих в формировании послеоперационной тошноты и рвоты, о физиологии данного процесса.

Ключевые слова: послеоперацийнная тошнота и рвота, мультимодальная малоопиоидная анестезия, лапароскопические оперативные вмешательства.

UDC 616.6-089.819-089.5]-042.2

Multimodal Low-opioid Anesthesia as an Effective Way to Prevent Postoperative Nausea and Vomiting. Pathophysiological Aspects of this Complication

Ovsiienko T., Bondar M., Loskutov O.

Abstract. Postoperative nausea and vomiting are common adverse effects of anaesthesia and surgery. Up to 80% of patients may be affected. These outcomes are a major cause of patient dissatisfaction. In addition, postoperative nausea and vomiting can independently cause the occurrence of rather serious complications of the postoperative period, such as aspiration of gastric contents into the airways, hemodynamic disorders in patients with a compromised cardiovascular system, failure of surgical sutures, bleeding, dehydration and electrolyte imbalance which ultimately can lead to disability of patients, prolongation of their hospitalization and higher treatment costs.

Material and methods. The paper presents the results of our own research on the use of multimodal low-opioid general anesthesia as one of the methods for the prevention of postoperative nausea and vomiting during anesthetic provision of laparoscopic kidney surgery. The study involved 38 patients who underwent laparoscopic kidney surgery.

Results and discussion. To compare the incidence of postoperative nausea and vomiting, patients were randomly divided into two groups. Group 1 used multimodal general anesthesia with standard opioid doses, while group 2 used multimodal low-opioid general anesthesia. The total average dose of fentanyl that was used during the entire time of anesthesia in the control group was 373.3 ± 50.8 μg (4.34 μg / kg / h). The total average dose of fentanyl that was used during the entire time of anesthesia in the study group was 217.39 ± 49.1 μg (1.76 μg / kg / h). In group 1, vomiting occurred in 4 patients out of 15 in the postoperative period, in group 2 there were 4 patients with vomitting, but out of 23 operated patients. The standardized rate of postoperative nausea and vomiting in the control group was 26.6%, in the main group it was 17.3%.

Conclusion. As a result of comparing the incidence of postoperative nausea and vomiting in patients of both study groups, we found that a decrease in the dose of perioperative use of opioids helps to reduce the incidence of this complication, which increased the safety of anesthetic management, greatly facilitated and accelerated the rehabilitation of patients after laparoscopic kidney surgery.

The work also highlighted and systematized information on the morphology of structures involved in the formation of postoperative nausea and vomiting, on the physiology of this process.

Keywords: postoperative nausea and vomiting, multimodal low-opioid anesthesia, laparoscopic 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.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.107
УДК [616.333-008.6+616.441-002]-053.81-078-092:612.015.11
Пасієшвілі Т. М.

ФЕРМЕНТАТИВНА ТА НЕФЕРМЕНТАТИВНА СКЛАДОВІ СИСТЕМИ АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ У ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНОЮ РЕФЛЮКСНОЮ ХВОРОБОЮ ТА АВТОІМУННИМ ТИРЕОЇДИТОМ

Харківський національний медичний університет, Україна

fammed@meta.ua

Антиоксидантний захист розглядають в контексті універсальної системи, яка разом з компонентами імунної системи, забезпечує гемодинамічну рівновагу і антигенний гомеостаз організма, тобто робота даної системи, представлена двома практично незалежними ланками.

Метою роботи було встановити стан антиоксидантної системи за показниками загальної антиоксидантної активності та 8-ізопростану у осіб молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом. До роботи залучили 120 осіб з поєднаним перебігом гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту віком від 18 до 25 років. Всі пацієнти мали єдиний соціальний статус (студенти), що дозволило урівняти як фізичне, так і емоційне навантаження, пікові та стресові ситуації.

Рівень загальної антиоксидантної активності визначали в сироватці крові хворих фотометричним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США). Дослідження вмісту 8-ізопростану проводили методом імуноферментного аналізу в сироватці крові з використанням набору «Isoprostane (8-iso-PgF2α) Serum, Tissue Elisa kit, BioAssay» («USBiological», USA). Означені показники мали залежність від морфологічної форми ураження слизової оболонки стравоходу: були більш виразними при ерозивній формі езофагіту.

Таким чином, поєднаний перебіг гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту супроводжується змінами в показниках антиоксидантної системи в результаті активного запального процесу в слизовій стравоходу: спостерігається зниження показника загальної антиоксидантної активності, першої лінії антиоксидантної системи, величина якого має залежність від морфологічних змін слизової стравоходу. Активний запальний процес у хворих із гастроезофагеальної рефлюксної хвороби та автоімунного тиреоїдиту призводить до збільшення 8-ізопростану – показника неферментативної ланки системи антиоксидантного захисту.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, автоімунний тиреоїдит, патогенез, антиоксидантна система.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Механізми формування гастроезофагеальної рефлюксної хвороби із супутньою патологією та розробка методів її патогенетичної корекції у студентів», № держ. реєстрації 0110U002441.

Вступ. Антиоксидантний захист розглядають в контексті універсальної системи, яка разом з компонентами імунної системи, забезпечує гемодинамічну рівновагу і антигенний гомеостаз організму, тобто робота даної системи, представлена двома практично незалежними ланками. Чотирьохрівнева робота антиоксидантної системи (АОС) в здоровому організмі забезпечує детоксикаційний контроль фізіологічного апоптозу шляхом послідовного включення ферментативних (супероксиддисмутаза, каталаза, церулоплазмін, система глутатіону і ряд інших) і неферментативних її складових [1]. При цьому останні містять гідрофільні (нейтралізують вільні радикали всередині клітини) і гідрофобні (надають свою дію у зовнішній плазмолемі) антиоксиданти. До першої групи належать: аскорбінова кислота, карнозин, відновлений глутатіон, ансерін. Друга група представлена: попередником вітаміну А – β-каротином, α-токоферолом (вітамін Е), каротиноїдами, вітамінами групи К, а також убіхіноном [2].

Перший етап роботи АОС забезпечує перехід токсичних речовин в нейтральні, зокрема, в кисень і воду. При цьому кисень і вільні радикали, які містять азот, можуть перетворюватися в нерадикальні активні форми: перекис водню (H_2O_2), гіпохлорна кислота (HClO), пероксинітрит ($ONOO^-$). Молекули, що утворюються, розглядають як нормальні метаболіти обмінних процесів в організмі, які виконують багато фізіологічні функції. [3, 4, 5]. Ферменти першої фази детоксикації володіють важливими особливостями: виборчою локалізацією, різноманіттям шляхів метаболізму і високою потужністю на головних шляхах надходження ксенобіотиків в

організм – в шлунково-кишковому тракті і легенях [6, 7].

Перша лінія антиоксидантної системи, робота якої пов'язана з активністю супероксиддисмутази, каталази, церулоплазміну і ряду інших ферментних і неферментних компонентів, розглядається як початковий (першорядний) бар'єр, що забезпечує підтримку на постійному контрольованому рівні вільнорадикальне окиснення. При цьому механізми антиоксидантного захисту універсальні і однакові для всіх типів клітин, незалежно від їх структурно-тканинної організації [8, 9]. Проте, існуючи результати попередніх досліджень, які стосуються стану системи антиоксидантного захисту у пацієнтів з захворюваннями шлунково-кишкового тракту, що перебігають на тлі патології щитоподібної залози, не в повному обсязі висвітлюють проблему. Для з'ясування характеру змін в системі антиоксидантного захисту та їх глибини доцільним було дослідити участь ферментативної та неферментативної ланок першого рівню АОС у хворих з коморбідністю гастроезофагеальної рефлюксної хвороби (ГЕРХ) та тиреопатії автоімунного ґенезу.

Мета роботи – встановити зміни в показниках антиоксидантної системи за загальною антиоксидантною активністю та вмістом 8-ізопростану у осіб молодого віку з гастроезофагеальною рефлюксною хворобою та автоімунним тиреоїдитом.

Матеріал та методи дослідження. Специфікою відбору пацієнтів для проведення цієї роботи було залучення 120 студентів вузів міста на базі міської студентської лікарні (м. Харків), у яких на попередніх етапах обстеження була встановлена гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ). Причому у 43 (35,8 %) випадках цей діагноз на амбулаторному етапі було встановлено вперше. Решта хворих (77-64,2 %) раніше вже перебувала на лікуванні з приводу ГЕРХ, однак анамнез захворювання не перевищував три роки. Захворювання стравоходу перебігало на тлі автоімунного тиреоїдиту (АІТ) зі збереженою функцією щитоподібної залози.

Визначення нозології включало оцінку скарг хворих, результатів об'єктивних і додаткових методів дослідження з інтерпретацією отриманих результатів згідно протоколів ведення хворих з даними захворюваннями. Відібраний контингент пацієнтів мав віковий період від 18 до 25 років, єдиний соціальний статус (студенти), що дозволило співставити фізичне та емоційне навантаження, пікові та стресові ситуації.

Всі пацієнти перед початком роботи підписали інформовану згоду, рекомендовану етичними комітетами з питань біомедичних досліджень законодавства України щодо охорони здоров'я, Гельсінської декларації 2000 року і директив Європейського товариства 86/609 про участь людей в медико-біологічних дослідженнях.

Для отримання показників норми була сформована група контролю, до якої увійшли 20 практично здорових осіб-студентів аналогічного віку та статі.

Рівень загальної антиоксидантної активності (ЗАА) визначали в сироватці крові хворих фотометричним методом з використанням комерційної тест-системи виробництва фірми «Elabscience» (ELISA, США). Дослідження вмісту 8-ізопростану проводили методом імуноферментного аналізу в сироватці крові з використанням набору «Isoprostane (8-iso-PgF2α) Serum, Tissue Elisa kit, BioAssay» («USBiological», USA).

Отримані результати обробляли із застосуванням ліцензійної програми Statistica Basic Academic 13 for Windows. Статистично значущими вважали відмінності, які відповідали оцінці похибки ймовірності $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. З метою оцінки стану слизової оболонки стравоходу всім хворим було проведене фіброезогастродуоденоскопічне дослідження, яке дозволило виявити неоднорідність візуальних морфологічних змін. Так, активний запальний процес у слизовій оболонці у 34 випадках (28,3 %) супроводжувався ерозивним ураженням. Частіше визначали поодинокі ерозії (від 3-4 до 6-8), які в більшості випадків локалізувалися в нижній третині стравоходу.

При дослідженні рівню ЗАА, що є сумарним показником першої ферментативної ланки АОС (сукупність активності каталази, СОД, церулоплазміну тощо), відзначалося її достовірне зниження при порівнянні з контрольною групою (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Вміст показників загальної антиоксидантної активності та 8-ізопростану у хворих з поєднаним перебігом ГЕРХ та АІТ

Групи/ показники	ЗАА, мкмоль/л	8-ізопростан, пг/мл
Основна група (n=120)	305,2570 (160,1890; 425,1080)	14,71 (12,53; 16,17)
Контрольна група (n=20)	517,8108 (419,1486; 809,2243)	2,12 (1,34; 2,89)
Значущість відмінностей між групами[1]	U = 376, p <0,01	U = 108, p <0,01

Примітка: [1] p <0,05 – різниця статистично значуща між групами

Зниження показника ЗАА в осіб молодого віку, мабуть, неможливо пояснити неспроможністю або виснаженням першої лінії антиоксидантного захисту, яка в осіб молодого віку з коротким анамнезом захворювань, швидше за все, збережена. Мабуть, зниження даного показника обумовлено

вираженою активністю процесів вільнорадикального окиснення ліпідів на тлі високої реактивності організму, яка притаманна такому віковому контингенту досліджених.

У той же час у означених хворих спостерігалось збільшення вмісту 8-ізопростану (неферментативного показника першої ланки АОС) в сироватці крові в 6,9 разів по відношенню до норми. Це можна пояснити тим, що розвиток запалення у слизовій оболонці стравоходу та щитоподібній залозі призводить до загибелі значної кількості клітин, які є складовою оболонки та тих, що приймають участь у запальній відповіді. Тобто виникають умови для розвитку патологічного апоптозу. Загибель клітин (клітинної мембрани) супроводжується надходженням великої кількості арахідонової кислоти, яка є попередником 8-iso-PgF2α.

Таким чином, між показниками ЗАА та 8-ізопростаном встановлюється зворотна пропорційна залежність r=-0,721, p<0,01.

Наявність морфологічних особливостей ураження слизової оболонки була підставою до визначення вмісту показників ЗАА та 8-ізопростану з урахуванням даних змін (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Рівні загальної антиоксидантної активності та 8-ізопростану у обстежених пацієнтів в залежності від морфологічної форми ураження ГЕРХ

Показники/ групи	Ерозивна форма	Неерозивна форма	Значущість відмінностей між групами[1]
ЗАА, мкмоль/л	220,1662 (100,3882; 323,7973)	337,7287 (168,9415; 457,4244)	U = 898; p <0,01
8-ізопростан, пг/мл	15,23 (13,81; 17,02)	12,93 (11,74; 14,65)	U = 268; p <0,01

Примітка: [1] p <0,05 – різниця статистично значуща між групами

Так, величина ЗАА була нижче при наявності ерозивних дефектів у слизовій стравоходу відносно до пацієнтів з неерозивною формою ураження. Більш низький рівень ЗАА при ерозивному процесі можна пояснити виразністю запальної реакції через залучення до патології багатьох шарів слизової, а також додатковою витратою антиоксидантів на погашення не тільки місцевого, а й загального запалення.

Наявність дефектів в слизовій стравоходу супроводжувалося підвищенням рівню 8-ізопростану при порівнянні з загальним результатом по групі, що вказувало на додаткове збільшення клітин, що беруть участь в блокуванні запалення і, тим самим піддаються руйнуванню.

Таким чином, активний запальний процес у слизовій стравоходу супроводжується навантаженням на систему антиоксидантного захисту, що проявляється зміною показників першої фази системи: зниженням її ферментативної ланки – ЗАА і підвищенням неферментативної складової - 8-ізопростану.

Підставою до визначення загального антиоксидантної активності сироватки крові були припущення та отримані в процесі роботи результати, щодо збільшення вмісту показників вільнорадикального окиснення ліпідів при загостренні ГЕРХ у хворих з АІТ. Така загальна реакція системи на подразник є характерною для всіх нозологій із запальним та ішемічним компонентом патогенезу [10, 11]. Тобто пригнічення показників першого рівня ферментативної ланки АОС, а, саме, ЗАА є закономірним. Однак, як було доведено система антиоксидантного захисту має і неферментативну складову. Її представником розглядають 8-ізопростан.

Ізопростани – це простагландин (PG)-F2-подібні з'єднання, що належать до класу ізопростана F2, та які продукується in vivo шляхом каталізу вільними радикалами перекисного окиснення арахідонової кислоти. Доведено, що метаболізм арахідонової кислоти є найбільш поширеним і важливим попередником ейкозаноїдів, до сімейства яких і відносяться ізопростани. Ізопростани з'являються в тканинах і плазмі як внаслідок окислювальної деградації мембран, відображаючи зміни цілісності і плинності мембран під дією оксидативного стресу. Вони присутні в біологічних рідинах (сеча, кров, спино-мозкова рідина) і в повітрі, що видихається в нормальних умовах і підвищуються при оксидативному стресі. Визначення вмісту 8-ізопростану дозволяє з достатнім ступенем точності, достовірності та відтворення результатів дослідження оцінити рівень продукції вільних радикалів. Тобто кількість 8-ізопростану прямо пропорційна рівню утворених вільних радикалів [12].

Тому визначення означених показників – ЗАА та 8-ізопростану – дало змогу оцінити стан ферментативної та неферментативної ланок АОС.

Визначене пригнічення ферментативної ланки на тлі збільшення вмісту неферментативної складової системи при коморбідному перебігу ГЕРХ і АІТ дозволило говорити про формування патологічного апоптозу через ушкодження великої кількості клітин, яке на першому етапі захисту майже не контролюється. Тобто прогресування процесів вільнорадикального окиснення ліпідів у наших хворих може бути як наслідком пригнічення ферментативної ланки АОС, так і збільшення токсичного впливу 8-ізопростану як попередника арахідонової кислоти. У сучасній літературі мають місце дані про підвищення рівня 8-ізопростана багатьох захворюваннях, наприклад, бронхіальній астмі [13], цукровому діабеті [14], нейродегенеративних за-

хворюваннях [15], виявили достовірне підвищення рівня 8-ізопростана у курців [16]. Таким чином визначення даних показників характеризує систему антиоксидантного захисту, що може бути використано в якості маркерів стану системи, так і показників ефективності лікування.

Висновки. Поєднаний перебіг ГЕРХ та АІТ у осіб молодого віку супроводжується змінами в показниках антиоксидантної системи, що є результатом активного запального процесу в слизовій стравоходу.

При коморбідності ГЕРХ та АІТ спостерігається зниження показника загальної антиоксидантної активності, першої лінії антиоксидантного захисту, величина якої набуває найбільш виразних змін при наявності ерозивного ураження слизової оболонки стравоходу.

Активний запальний процес у слизовій стравоходу хворих з ГЕРХ, що перебігає на тлі АІТ, супроводжується збільшенням вмісту 8-ізопростану – показника неферментативної ланки системи антиоксидантного захисту, зміни якого корелюють з особливостями морфологічних проявів захворювання.

Перспективами подальшого дослідження буде визначення стану інших показників системи антиоксидантного захисту: представників 2 та 3 рівнів системи.

References

1. Birben E, Sahiner UM, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organ J.* 2012; 5(1): 9-19. doi: 10.1097/WOX.0b013e3182439613
2. Li B, Pratt DA. Methods for determining the efficacy of radical-trapping antioxidants. *Free Radic Biol Med*. 2015; 82: 187-202. doi: 10.1016/j.freeradbiomed.2015.01.020
3. Ferreira CA, Ni D, Rosenkrans ZT, Cai W. Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species with nanomaterials. *Nano Res*. 2018; 11(10): 4955-4984. doi:10.1007/s12274-018-2092-y
4. Collin F. Chemical Basis of Reactive Oxygen Species Reactivity and Involvement in Neurodegenerative Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(10): 2407. doi: 10.3390/ijms20102407
5. Pizzino G, Irrera N, Cucinotta M, Pallio G, Mannino F, Arcoraci V, et al. Oxidative Stress: Harms and Benefits for Human Health. *Oxid Med Cell Longev*. 2017; 2017: 8416763. doi: 10.1155/2017/8416763
6. Hodges RE, Minich DM. Modulation of Metabolic Detoxification Pathways Using Foods and Food-Derived Components: A Scientific Review with Clinical Application. *J Nutr Metab*. 2015; 2015: 760689. doi: 10.1155/2015/760689
7. Koppel N, Maini Rekdal V, Balskus EP. Chemical transformation of xenobiotics by the human gut microbiota. *Science*. 2017; 356(6344): eaag2770. doi: 10.1126/science.aag2770
8. Kurutas EB. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state. *Nutr J*. 2016; 15(1): 71. doi: 10.1186/s12937-016-0186-5
9. Jeeva JS, Sunitha J, Ananthalakshmi R, Rajkumari S, Ramesh M, Krishnan R. Enzymatic antioxidants and its role in oral diseases. *J Pharm Bioallied Sci*. 2015; 7(Suppl 2): S331-S333. doi: 10.4103/0975-7406.163438
10. Sun MS, Jin H, Sun X, Huang S, Zhang FL, Guo ZN, et al. Free Radical Damage in Ischemia-Reperfusion Injury: An Obstacle in Acute Ischemic Stroke after Revascularization Therapy. *Oxid Med Cell Longev*. 2018; 2018: 3804979. doi: 10.1155/2018/3804979
11. Domej W, Oettl K, Renner W. Oxidative stress and free radicals in COPD--implications and relevance for treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014; 9: 1207-1224. doi: 10.2147/COPD.S51226
12. Herasymchuk NM. 8-isoprostane as the main marker of oxidative stress. *Zaporozhye medical journal.* 2018; 20(6): 853-859. doi: 10.14739/2310-1210.2018.6.146780
13. Voynow JA, Kummarapurugu A. Isoprostanes and asthma. *Biochim Biophys Acta*. 2011; 1810(11): 1091-1095. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.04.016
14. Schöttker B, Xuan Y, Gào X, Anusruti A, Brenner H. Oxidatively Damaged DNA/RNA and 8-Isoprostane Levels Are Associated With the Development of Type 2 Diabetes at Older Age: Results From a Large Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020; 43(1): 130-136. doi: 10.2337/dc19-1379
15. Miller E, Morel A, Saso L, Saluk J. Isoprostanes and neuroprostanes as biomarkers of oxidative stress in neurodegenerative diseases. *Oxid Med Cell Longev*. 2014; 2014: 572491. doi: 10.1155/2014/572491
16. van der Plas A, Pouly S, de La Bourdonnaye G, Baker G, Lüdicke F. Influence of smoking on levels of urinary 8-iso Prostaglandin F2α. *Toxicol Rep*. 2018; 6: 18-25. doi: 10.1016/j.toxrep.2018.11.011

УДК [616.333-008.6+616.441-002]-053.81-078-092:612.015.11

ФЕРМЕНТАТИВНЫЕ И НЕФЕРМЕНТАТИВНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ СИСТЕМЫ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ У ПАЦИЕНТОВ МОЛОДОГО ВОЗРАСТА С ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНЬЮ И АУТОИММУННЫМ ТИРЕОИДИТОМ

Пасиешвили Т. М.

Резюме. Антиоксидантную защиту рассматривают в контексте универсальной системы, которая вместе с компонентами иммунной системы, обеспечивает гемодинамическую равновесие и антигенный гомеостаз организма, то есть работа данной системы, представленная двумя практически независимыми звеньями.

Целью работы было установить состояние антиоксидантной системы по показателям общей антиоксидантной активности и 8-изопростана у лиц молодого возраста с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аутоиммунным тиреоидитом. К работе привлекли 120 человек с сочетанным течением гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита в возрасте от 18 до 25 лет.

Все пациенты имели единый социальный статус (студенты), что позволило уравнять как физическое, так и эмоциональное нагрузки, пиковые и стрессовые ситуации. Уровень общей антиоксидантной активности определяли в сыворотке крови больных фотометрическим методом с использованием коммерческой тест-системы производства фирмы «Elabscience» (ELISA, США). Исследование содержания 8-изопростана проводили методом иммуноферментного анализа в сыворотке крови с использованием набора «Isoprostane (8-iso-PgF2α) Serum, Tissue Elisa kit, BioAssay» («USBiological», USA). Было установлено, что при данных нозологиях наблюдалось угнетение показателя общей антиоксидантной активности и увеличение содержания 8-изопростана. Указанные показатели имели зависимость от морфологической формы поражения слизистой оболочки пищевода: были более выразительными при эрозивной форме эзофагита.

Таким образом, сочетанное течение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни и аутоиммунного тиреоидита сопровождается изменениями в показателях антиоксидантной системы в результате активного воспалительного процесса в слизистой пищевода: наблюдается снижение показателя общей антиоксидантной активности, первой линии антиоксидантной системы, величина которого зависит от морфологических изменений слизистой пищевода.

Активный воспалительный процесс у больных с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и аутоиммунным тиреоидитом приводит к увеличению 8-изопростана - показателя неферментативного звена системы антиоксидантной защиты.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, аутоиммунный тиреоидит, патогенез, антиоксидантная система.

UDC [616.333-008.6+616.441-002]-053.81-078-092:612.015.11

Enzymative and Non-Enzymative Components of the Antioxidant Defense System in Young Patients with Gastroesophageal Reflux Disease and Autoimmune Thyroiditis

Pasiieshvili T. M.

Abstract. Antioxidant defense is considered in the context of a universal system, which, together with the components of the immune system, provides hemodynamic balance and antigenic homeostasis of the body, that is, the work of this system, represented by two practically independent links. The first line of the antioxidant system, the work of which is associated with the activity of superoxide dismutase, catalase, ceruloplasmin and a number of other enzymatic and non-enzymatic components, is considered an initial barrier, provides support at a constant controlled level of free radical oxidation. However, there is insufficient data in previous studies regarding the antioxidant defense system in patients with gastrointestinal disorders associated with thyroid disease.

The purpose of the work was to establish the state of the antioxidant system in terms of total antioxidant activity and 8-isoprostane in young people with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis.

Material and methods. The work involved 120 people with a combined course of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis at the age from 18 to 25 years. All patients had the same social status (students), which made it possible to equalize both physical and emotional stress, peak and stressful situations.

Results and discussion. We examined the indicators of total antioxidant activity: the aggregate value of enzymes of the first level of the antioxidant system and 8-isoprostane, the level of the non-enzymatic link in antioxidant protection. These indicators depended on the morphological form of damage to the mucous membrane of the esophagus: they were more expressive in the erosive form of esophagitis. Thus, the combined

course of gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis is accompanied by changes in the indicators of the antioxidant system as a result of an active inflammatory process in the esophageal mucosa. There is a decrease in the total antioxidant activity, the first line of the antioxidant system, the value of which depends on morphological changes in the esophageal mucosa.

Conclusion. An active inflammatory process in patients with gastroesophageal reflux disease and autoimmune thyroiditis leads to an increase in 8-isoprostane, an indicator of a non-enzymatic link in the antioxidant defense system.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, autoimmune thyroiditis, pathogenesis, antioxidant system.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.113
УДК 616.381-072.1-036.8:616.346.2-002.1:618.2
Петрашенко І. І., Лоскутова Т. О., Завізіон Є. М.

АНАЛІЗ ЕФЕКТИВНОСТІ ВІДЕОЛАПАРОСКОПІЇ ПРИ ГОСТРОМУ АПЕНДИЦИТІ У ВАГІТНИХ

Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна
innapetra@gmail.com

Діагностика і лікування гострого апендициту у вагітних, як і раніше, є складним і не повністю вирішеним питанням. Лікувальна тактика при даній патології передбачає негайне хірургічне втручання при будь-якому терміні вагітності.

Мета даної роботи – оцінити ефективність та інформативність ендовідеохірургічного методу лікування гострого апендициту у вагітних.

У дослідженні приймали участь 73 вагітні з гострим апендицитом (I група) і 43 невагітних жінки (II група), які були госпіталізовані в обласну клінічну лікарню ім. І. І. Мечникова м. Дніпро. Втручання виконувалися із застосуванням ендовідеохірургічного комплексу «Olympus» OTV-SC. Інформативність методу відеолапароскопії була вивчена за такими критеріями: чутливість (Se), специфічність (Sp), точність (Ac) і ефективність (De), які розраховували за формулами.

Проведене дослідження не виявило залежності частоти прямих та непрямих лапароскопічних ознак від строків гестації у вагітних. Частота цих ознак була майже однаковою в групах вагітних та невагітних жінок. Найбільш складною лапароскопічна діагностика була при катаральних змінах у стінці апендикса, оскільки морфологічні зміни при цій формі запалення поширювались тільки на слизовий і підслизовий шари, а макроскопічні зміни були мінімальними. Така ознака, як накладання фібрину при катаральних апендицитах була відсутня в усіх випадках. Решта ознак спостерігалась в усіх досліджених жінок, при цьому макроскопічні зміни при деструктивних формах апендициту, що свідчили про запалення, були частішими в порівнянні з катаральними.

Звертають на себе увагу дуже високі показники інформативності діагностичної лапароскопії у вагітних в I триместрі. Враховуючи кількість істинно негативних результатів дослідження в II і III триместрах вагітності, показники інформативності лапароскопії не мали особливих відмінностей від строків гестації.

Таким чином, лапароскопія як діагностичний метод при гострому апендициті виявився досить інформативним як у вагітних, так і в невагітних жінок, що дозволило підтвердити або спростувати діагноз гострого апендициту, вибрати правильну тактику лікування і безпечно виконати операцію.

Ключові слова: гострий апендицит, вагітність, відеолапароскопічна апендектомія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри хірургії Дніпропетровської медичної академії МОЗ України «Обґрунтування застосування методів ендовідеохірургічних та мініінвазивних втручань у лікуванні захворювань та травм судин, органів черевної порожнини та грудної клітки на тлі важкої супутньої патології та вагітності», № держ. реєстрації 0115U001529, ІН.08.15.

Вступ. Діагностика та лікування гострого апендициту під час вагітності залишається однією з ключових завдань клінічної медицини [1-3]. Гострий апендицит – найчастіша первопричина невідкладних хірургічних операцій у вагітних. Ця патологія, зважаючи на високий рівень захворюваності (0,03-5,2%) і стабільний рівень летальності, без тенденції до зниження (0,1-0,5%), до цього дня залишається актуальною проблемою [4, 5]. За даними останніх публікацій гострий апендицит частіше виникає в I (17-31%) і в II (43-65%) триместрах, рідше в III і в післяпологовому періоді (15-16%). Діагностичні помилки під час вагітності знаходяться в межах 11,9-47,0%, причому в рівній мірі спостерігається гіпо- та гіпердіагностика, співвідношення яких ставить відповідно 25,0% і 31,0% [6, 7].

Організм вагітної жінки зазнає ряд змін, спрямованих на виношування плоду і благополучні пологи. Разом з тим, щодо гостро виникають в цей період хірургічних захворювань вагітні мають обмежені компенсаторні можливості. Таким чином, будь-яке хірургічне захворювання, що виникає у вагітної жінки, слід розглядати як пряму загрозу життю матері і плоду [8]. Лікувальна стратегія при гострому апендициті передбачає негайне хірургічне втручання при будь-якому терміні вагітності. З питання вибору способу апендектомії немає єдиної думки. Одні автори віддають перевагу традиційній операції і вважають розріз за Волковичем-Д'яконовим ефективним доступом на всіх термінах вагітності [9]. Інші вважають, що традиційні відкриті втручання супроводжуються великим відсотком ранніх і пізніх післяопераційних ускладнень [10].

Накопичений в останні роки навик планових відеолапароскопічних втручань і непогані підсумки

лікування вважаються посиланнями для поступового впровадження нових технологій в ургентну хірургію в різні терміни вагітності [11]. Незважаючи на обґрунтоване розширення сфери використання відеохірургічних технологій при абдомінальній патології, можливість застосування лапароскопії у вагітних все ще викликає деяку настороженість, а технічні прийоми виконання лапароскопічних операцій в різні терміни вагітності далекі від уніфікації [11, 12].

Мета роботи – оцінити ефективність та інформативність ендовідеохірургічного методу лікування гострого апендициту у вагітних.

Матеріал та методи досліджень. Першу групу дослідження сформували 73 вагітні з гострим апендицитом, другу – 43 невагітних жінки, які були госпіталізовані в обласну клінічну лікарню ім. І.І. Мечникова (м. Дніпро) в період з 2017 до 2020 року. Середній вік обстежених склав 2,7±0,5 років, коливався від 18 до 40 років. Термін вагітності визначався в межах від 4-5 до 35-36 тижнів. Вагітних в I триместрі було 26 (35,61%), в II триместрі – 33 (45,21%), в III триместрі – 14 (19,18%). Вік невагітних пацієнток коливався від 18 до 41 років, середній вік – 25,5±0,67 років. Дані про розподіл обстежених жінок за віком представлені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Розподіл жінок I II груп за віком жінок

Строк вагітності (в тижнях)	Вік (роки)					Всього
	до 20	21-25	26-30	31-35	> 35	
I група	8	21	32	7	5	73 (62,9%)
II група	6	14	17	4	2	43 (37,1%)
Всього	14	35	49	11	7	116 (100%)

Втручання виконувалися із застосуванням ендовідеохірургіческого комплексу «Olympus» OTV–SC. Всі операції проведені під внутрішньовенним знеболенням з штучною вентиляцією легенів ендотрахеальним шляхом. Карбоксіперітонеум створювали до тиску 10-12 мм рт.ст. Положення пацієнтки на операційному столі – на спині. Після постановки центрального троакара хвора переводилася в положення Тренделенбурга з кутом нахилу 15°.

Інформативність методу відеолапароскопії була вивчена за такими критеріями: чутливість (Se), специфічність (Sp), точність (Ac) і ефективність (De), які розраховували за формулами: діагностична чутливість

$$Se = \frac{a}{(a+c)} \times 100\%,$$

діагностична специфічність

$$Sp = \frac{d}{(d+b)} \times 100\%,$$

діагностична точність

$$Ac = \frac{(a+d)}{(a+b+c+d)} \times 100\%,$$

діагностична ефективність

$$De = \frac{(Se+Sp)}{2},$$

де a – істиннопозитивний результат (ІП);
b – хибнопозитивний результат (ХП);
c – хибнонегативний результат (ХН);
d – істиннонегативний результат (ІН) [13].

Для кожного з показників інформативності діагностичних методів розраховували 95 % довірчий інтервал (ДІ), що вказувало на діапазон істинних значень.

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 Україні № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасниці були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

Результати дослідження та їх обговорення. Вибір місць для проколів черевної стінки проводили в залежності від строку гестації. У I триместрі перший порт діаметром 10 мм формували під пупком після інсуфляції CO_2 черевної порожнини за допомогою голки Вереша. Після лапароцентеза й створення карбоксиперитонеума виконували діагностичну лапароскопію. Другий 5 мм троакар вводили в лівій здухвинній ділянці. Цей порт використовували для виконання маніпуляцій з червоподібним відростком при огляді. Починаючи з кінця II і в III триместрах вагітності перший троакар вводили в епігастрії по середній лінії або нижче й праворуч мечоподібного відростка грудини. При цьому застосовували відкритий спосіб введення троакарів за Hasson, з урахуванням збільшених розмірів матки. Після попередньої візуалізації та оцінки стану відростка вводили другий троакар діаметром 5 мм в мезогастрії на 2 см вище та ліві ше дна матки. Третій троакар діаметром 10 мм вводили в правому підребер'ї. Ревізію органів черевної порожнини починали із загального огляду: оцінювали місцеположення купола сліпої кишки і червоподібного відростка, ступінь його запалення, кількість і характер випоту, стан очеревини. Червоподібний відросток оглядали при можливості оглядали по всій довжині для складання повної уяви про його стан і топографо-анатомічні особливості.

Обґрунтування технічних особливостей виконання лапароскопічної апендектомії в різні терміни вагітності зумовлено тим, що описані в нашому дослідженні спосіб введення троакарів та схема місць розташування портів в залежності від строку вагітності дозволила уникнути травм органів черевної порожнини, перфорації збільшеної в розмірах матки. Запропонована техніка здійснення апендектомії є прийнятною та безпечною при гострому апендициті у вагітних її можна застосовувати в різні строки гестації.

Виконана лапароскопія в більшості випадків дозволяла підтвердити або спростувати діагноз гострого апендициту. У всіх вагітних в I триместрі вдалось оглянути червоподібний відросток. При цьому в 2 (2,7 %) випадках гострий апендицит був виключений. У II триместрі у 7 (9,6 %) хворих повністю оглянути апендикс не вдалось. Це потребувало допоміжного проколу в лівому мезогастрії під візуальним контролем, через який був введений затискач діаметром 5 мм. У III триместрі у 2 (2,7 %) жінок діагноз гострого апендициту також був виключений при лапароскопії. Прямі лапароскопічні ознаки нами були виявлені у 47 (64,3 %) і непрямі – у 57 (78,1 %) вагітних (**табл. 2**).

Ендовідеохірургічне втручання дозволило виявити прямі та непрямі ознаки гострого апендициту, що узгоджується з даними А. Г. Хасанова і співавт. (2014) та M. Frountzas et al. (2019) [5, 9]. Залежності частоти прямих та непрямих лапароскопічних ознак від строків гестації у вагітних жінок нами виявлено не було. Частота цих ознак була майже однаковою в групах вагітних та невагітних жінок. При лапароскопічній діагностиці гострого апендициту найбільш важливим було визначення набряку, гіперемії та ригідності червоподібного відростку, а також накладання фібрину та наявність випоту в черевній порожнині при деструктивних формах захворювання. Наші висновки співпадають з результатами досліджень J. A. Jayalall et al. (2015) і Y. Cai et al. (2020), щодо надійності діагностичних критеріїв гострого апендициту [3, 7]. Найбільш складною лапароскопічна діагностика була при катаральних змінах у стінці апендикса, оскільки морфологічні зміни при цій формі запалення поширювались тільки на слизовий і підслизовий шари, а макроскопічні зміни були мінімальними. Така ознака, як накладання фібрину при катаральних апендицитах була відсутня в усіх випадках. Решта ознак спостерігалась в усіх досліджених жінок, при цьому макроскопічні зміни при деструктивних формах апендициту, що свідчили про запалення, були частішими в порівнянні з катаральними ($p<0,05$). Аналогічні висновки зроблені в дослідженнях C. Y. Kwon et al. (2016) [4].

Проведене ендоскопічне втручання не виявило даних за гострий апендицит у вагітних в 6 (8,21%) випадках і у невагітних жінок – в 2 (4,65 %). Дані стосовно діагностичної та лікувальної ефективності відеолапароскопії у жінок обох груп подані в **таблиці 3**.

Звертають на себе увагу дуже високі показники чутливості, точності та ефективності відеолапароскопії у вагітних в I триместрі. При цьому критерій ефективності був 100 %. Це обумовлено наявністю збігу клінічного і гістологічного діагнозів у пацієнток цього триместру. Враховуючи кількість істинно негативних результатів дослідження в II і III триместрах вагітності, показники інформативності при виконанні лапароскопії не мали особливих відмінностей від строків гестації і діагностична ефективність склала 98,6 % та 97,5 %. При порівнянні значень показників у хворих I II груп суттєвих відмінностей також виявлено не було, що узгоджується з розрахунками И. А. Журавлева і співавт. (2015), A. Prodromidou et al. (2018) [1, 12].

Таблиця 2 – Прямі та непрямі лапароскопічні ознаки гострого апендициту у жінок I II груп, абс. (%)

Ознаки	Морфологічна форма гострого апендициту			
	Катаральна		Деструктивні	
	Група I (n=73)	Група II (n=43)	Група I (n=73)	Група II (n=43)
Гіперемія вісцеральної очеревини	9 (11,4)	6 (13,5)	32 (40,5)**	20 (44,4)**
Набряк і гіперемія серозної оболонки червоподібного відростка	14 (17,7)	8 (17,7)	33 (41,7)**	21 (46,7)
Ригідність червоподібного відростка	10 (12,6)	7 (15,5)	33 (41,7)**	20 (44,4)**
Накладання фібрину	-	-	24 (30,3)	19 (42,2)
Наявність випоту в черевній порожнині	10 (12,6)	8 (17,7)	30 (37,9)**	18 (40,0)*
Гіперемія парієтальної очеревини	17 (21,5)	10 (22,2)	40 (50,6)*	23 (51,1)*
Інфільтрація тканин брижі	15 (18,9)	8 (17,7)	40 (50,6)**	20 (44,4)*
Гіперемія та інфільтрація стінки сліпої кишки	12 (15,2)	7 (15,5)	38 (48,1)**	22 (48,8)**

Примітки: * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$ – достовірність відмінностей відповідних показників у хворих однієї групи з різними морфологічними формами гострого апендициту (за критерієм χ^2)

Таблиця 3 – Інформативність лапароскопічної діагностики гострого апендициту жінок I II груп, (%)

Діагностичні критерії (95% ДІ)	Групи				
	I				II
	Триместри			Всього	
	I	II	III		
Чутливість	100,0 (89,7-100,0)	97,4 (93,3-97,4)	95,0 (87,2-95,0)	97,1 (93,5-97,1)	97,7 (94,4-97,8)
Специфічність	100,0 (23,0-100,0)	100,0 (21,6-100,0)	100,0 (21,7-100,0)	100,0 (57,6-100,0)	100,0 (21,6-100,0)
Точність	100,0 (81,9-100,0)	97,5 (89,7-97,5)	95,5 (81,2-95,5)	97,4 (90,7-97,4)	97,8 (91,4-97,9)
Ефективність	100,0 (56,3-100,0)	98,6 (57,4-98,7)	97,5 (54,5-97,5)	98,6 (75,5-98,5)	98,8 (58,0-98,9)

Примітка: Статистично достовірних відмінностей між показниками не виявлено (p>0,05)

Таким чином, ендовідеохірургічне втручання як діагностичний та лікувальний метод при гострому апендициті виявилось досить інформативним як у вагітних, так і у невагітних жінок. Враховуючи наш клінічний досвід, вважаємо, що виконання ендовідеохірурнічної операції у більшості вагітних I, II і III триместрів можливо з гарними результатами, за невеликим винятком. До останніх відносяться випадки, що роблять лапароскопічну операцію технічно складною. Ці обставини спостерігались у 3 (4,1 %) вагітних, що стало причиною конверсії. Рівень переходів з лапароскопічної операції на відкриту при гострому апендициті у вагітних за даними T. Hori et al. (2017) коливається від 1,1 % до 7,7 %, що нижче у порівнянні із загальною популяцією [11]. Переходу до конверсії в II групі невагітних жінок не було.

Діагностична значущість відеолапароскопії може бути підтверджена і тим фактом, що за результатами нашого дослідження мало місце 2 (2,73%) випадки розходження інтраопераційного діагнозу та гістологічного заключення, що стосувалось форми запалення червоподібного відростка. У цих випадках були виявлені ознаки вторинного апендициту. Діагностична лапароскопія при гострому апендициті була високо результативною: дозволила підтвердити або спростувати діагноз гострого апендициту, точно визначити локалізацію та ступінь запалення червоподібного відростка.

Отже, проведене дослідження стверджує доцільність широкого використання ендовідеохірургічних технологій для діагностики і лікування гострого апендициту у вагітних. Застосування лапароскопії в більшості випадків дозволяє провести повноцінну ревізію органів черевної порожнини, встановити точний діагноз, визначити правильну тактику лікування і безпечно виконати адекватну малотравматичну операцію.

Висновки

1. Кожна форма гострого апендициту має свої ендоскопічні ознаки, що дає можливість не тільки уникнути невиправданих апендектомій, але і допомагає виявляти справжню патологію.
2. Запропонований спосіб виконання відеолапароскопії дозволяє поліпшити результати діагностики і оперативного лікування гострого апендициту у вагітних в I, II і III триместрах за умови виконання вказаних вище технічних прийомів
3. Відеолапароскопічні малоінвазивні технології поєднують в собі ефективність і високу інформативність, та є хорошою альтернативою традиційним операціям.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Відеолапароскопія в наш час є загальноприйнятим методом лікування гострого апендициту у вагітних, але все ще лишаються питання можливості та доцільності виконання її, особливо наприкінці II та в III триместрах вагітності; проведене дослідження доводить необхідність подальшого вдосконалення лапароскопічних маркерів гострого апендициту та вивчення впливу карбоксиперитонеума на стан матері і плода.

References

1. Zhuravlev YA, Nuryeva AR, Mamedova OK, Farakhutdynov AA. Dyagnostyka y lechenye ostrogo appendytsyta u beremennykh [Diagnosis and treatment of acute appendicitis in pregnant women]. *Vestnyk Bashkyr gos un-ta. Prylozhenye.* 2015; 2: 780–785. [Russian]
2. Kumamoto K, Imaizumi H, Hokama N, Ishiguro T, Keiichiro I, Kazunori B, et al. Recent trend of acute appendicitis during pregnancy. *Surg Today*. [Internet]. 2015 Feb 27; 45: 1521-1526. Available from: https://link.springer.com/article/10.1007/s00595-015-1139-x doi: 10.1007/s00595-015-1139-x
3. Jayalall JA, Sarasam SA. Role of Laparoscopy in the Management of Acute Abdomen in Pregnancy. *Int J Scientific Study*. 2015; 3(3): 48–54.
4. Kwon CY, Park H, Pak K H. Could laparoscopic appendectomy in pregnant women affect obstetric outcomes? A multicenter study. *Int J Colorectal Dis*. 2016; 31(8): 1475–81.

5. Khasanov AG, Badretdynova FF, Magafurov RF, Shevchenko ZR. Voprosy akusherskoy taktyky pry ostrom appendytsyte u beremennykh [Questions of obstetric tactics for acute appendicitis in pregnant women]. *Akusherstvo, gynekologyya y reproduktsyya*. 2014; 4: 19–23. [Russian]
6. Karaman E, Aras A, Numan G. Maternal and fetal outcomes after laparoscopic vs. open appendectomy in pregnant women: data from two tertiary referral centers. *Ginekol Pol*. 2016; 87(2): 98–103.
7. Cai YL, Yayg S, Peng D, Jia Q, Li F, Ye H, et al. Laparoscopic appendectomy is safe and feasible in pregnant women during second trimester. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Aug 14; 99(33): e21801. doi: 10.1097/MD.0000000000021801
8. Erkek A. Anik Ilhan G, Yildizhan B. Location of the appendix at the third trimester of pregnancy: A new approach to old dilemma. *J Obstet Gynaecol*. 2015; 35(7): 688–690.
9. Frountzas M, Nikolaou C, Stergios K, Kontzoglou K, Toutouzas K, Pergialiotis V. Is the laparoscopic approach a safe choice for the management of acute appendicitis in pregnant women? A meta-analysis of observational studies. *Ann R Coll Surg Engl*. 2019 Apr; 101(4): 235-248. doi: 10.1308/rcsann.2019.0011
10. Barber-Millet S, Bueno Lledó J, Granero Castro P, Gómez Gavara I, Ballester Pla N, García Domínguez R. Update on the management of non – obstetric acute abdomen in pregnant patients. *Cirugia Espanola*. 2016; 94(5): 257–265.
11. Hori T, Machimoto T, Kadokawa Y, Toshiyuki H, Tatsuo I, Shigeru K, et al. Laparoscopic appendectomy for acute appendicitis: How to discourage surgeons using inadequate therapy. *World J Gastroenterol*. 2017 Aug 28; 23(32): 5849–5859. doi: 10.3748/wjg.v23.i32.5849
12. Prodromidou A, Machairas N. Kostakis ID, Molmenti E, Spartalis E, Kakkos A, et al. Outcomes after open and laparoscopic appendectomy during pregnancy: A metaanalysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018 Jun; 225: 40-50. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.04.010
13. Lapach SN, Chubenko AV, Babych PN. Statystycheskye metody v medyko-byologycheskykh yssledovanyyakh s ispolzovanyem Excel [Statistical Methods in Life Sciences Research Using Excel]. K: Moryon; 2001. 408. [Russian]

УДК 616.381-072.1-036.8:616.346.2-002.1:618.2

АНАЛИЗ ЭФФЕКТИВНОСТИ ВИДЕОЛАПАРОСКОПИИ ПРИ ОСТРОМ АППЕНДИЦИТЕ У БЕРЕМЕННЫХ

Петрашенко И. И., Лоскутова Т. А., Завизион Е. Н.

Резюме. Диагностика и лечение острого аппендицита у беременных по-прежнему является сложным и не полностью решенным вопросом. Лечебная тактика при этой патологии предусматривает немедленное хирургическое вмешательство при любом сроке беременности. По вопросу выбора метода аппендэктомии нет единого мнения.

Цель данной работы – оценить эффективность и информативность эндовидеохирургического метода лечения острого аппендицита у беременных.В исследовании принимали участие 73 беременных с острым аппендицитом (I группа) и 43 небеременных женщины (II группа), которые были госпитализированы в областную клиническую больницу им. И. И. Мечникова г. Днепр. Вмешательство выполнялись с применением эндовидеохирургическим комплекса «Olympus» OTV-SC. Информативность метода видеолапароскопия была изучена по следующим критериям: чувствительность (Se), специфичность (Sp), точность (Ac) и эффективность (De), которые рассчитывали по формулам.Проведенное исследование не выявило зависимости частоты прямых и косвенных лапароскопических признаков от сроков гестации у беременных. Частота этих признаков была почти одинаковой в группах беременных и небеременных женщин. Наиболее сложной лапароскопическая диагностика была при катаральных изменениях в стенке аппендикса, поскольку морфологические изменения при этой форме воспаления распространялись только на слизистый и подслизистый слои, а макроскопические изменения были минимальными. Такой признак, как наложение фибрина при катаральных аппендицитах отсутствовала во всех случаях. Остальные признаки наблюдалась у всех обследованных женщин, при этом макроскопические изменения при деструктивных формах аппендицита, свидетельствующие о воспалении, были частыми по сравнению с катаральными. Обращают на себя внимание очень высокие показатели информативности диагностической лапароскопии у беременных в первом триместре. Учитывая количество истинно отрицательных результатов исследования во II и III триместрах беременности, показатели информативности лапароскопии не имели особых отличий от сроков гестации.Таким образом, лапароскопия как диагностический метод при остром аппендиците оказался достаточно информативным как у беременных, так и у небеременных женщин, что позволило подтвердить или опровергнуть диагноз острого аппендицита, выбрать правильную тактику лечения и безопасно выполнить операцию.

Ключевые слова: острый аппендицит, беременность, видеолапароскопическая аппендэктомия.

UDC 616.381-072.1-036.8:616.346.2-002.1:618.2

Analysis of the Efficiency of Laparoscopy in Acute Appendicitis in Pregnant Women

Petrashenko I. I., Loskutova T. O., Zavizion E. M.

Abstract. Diagnosis and treatment of acute surgical abdominal pathology in pregnant women is still complex and not fully resolved issue. The most frequent reason of urgent surgery in pregnant is acute appendicitis. This pathology remains an urgent problem nowadays. Still there is no consensus on the choice of appendectomy method depending on gestational term.

The introduction of endoscopic surgery into widespread clinical practice significantly changed the views on the possibility of using it in pregnant women. But possibility of performing laparoscopy in pregnant women still causes some caution. Moreover, laparoscopic techniques at different stages of pregnancy are far from being improved.

Material and methods. The study involved 73 pregnant women with acute appendicitis (group I) and 43 non-pregnant women (group II), who were hospitalized to the clinic. The informativeness of laparoscopic method was studied according to the following criteria: sensitivity (Se), specificity (Sp), accuracy (Ac) and efficiency (De). For each of these criteria was calculated a 95% confidence interval (CI).

Results and discussion. Research did not reveal correlation of frequency direct and indirect laparoscopic signs from gestational terms. The frequency of these signs was almost the same in the groups of pregnant and non-pregnant women. The most difficult laparoscopic diagnosis was with catarrhal changes in the wall of appendix, since morphological changes in this form of inflammation extended only to the mucous and submucosal membranes, and macroscopic changes were minimal.

Such symptom as the imposition of fibrin in catarrhal appendicitis was absent in all cases. The rest of the signs were observed in all women studied, while macroscopic changes in destructive forms of appendicitis, indicating inflammation, were frequent compared with catarrhal ones.

Attention drawn to high parameters of informativeness diagnostic laparoscopy in pregnant women in the first trimester. This is due to the coincidence of clinical and histological diagnoses in this trimester. Considering the number of truly negative results of the study in the II and III trimesters of pregnancy, the indicators of informativeness of laparoscopy did not differ much from the gestational age.

Conclusion. Thus, laparoscopy as a diagnostic method for acute appendicitis turned out to be quite informative in both pregnant and non-pregnant women: it allowed confirming or excluding diagnosis of acute appendicitis, it also accurately determined the localization of appendix, choosing correct treatment tactics and safely perform an adequate low-traumatic surgery.

Keywords: acute appendicitis, pregnancy, laparoscopic appendectomy.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.119
УДК 614.1:616.36-004-036.88](477.54) “2001/2021”
Проценко О. С.[1], Ткаченко Н. О.[1], Ремньова Н. О.[1], Омельченко В. Ф.[2]

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ ВІД ЦИРОЗУ ПЕЧІНКИ ЗА 20 РІЧНИЙ ПЕРІОД

[1]Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Україна
[2]ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії імені В. Т. Зайцева НАМНУ», Харків, Україна

nataly.tkachenko2020@gmail.com

У патологоанатомічному відділенні ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМНУ» за період 2001-2020 роки (20 років) проведено ретроспективний аналіз медичної документації з метою вивчення летальних випадків від цирозу печінки за 20 річний період. Для аналізу динаміки кількості померлих від цирозу печінки використовували показники динамічного ряду. При порівнянні двох незалежних груп використовувався t-критерій Стьюдента для ознак з Гауссовським розподілом і U-критерій Манна-Уїтні для ознак з ненормальним розподілом.

Встановлено, що динаміка кількості померлих від цирозу печінки змінювалася нерівномірно, і найвищий показник відзначався у 2009 році (19.12%), а найменший – 2002 році (9.03%). При порівнянні двох півперіодів 2001-2010 рр. та 2011-2020 рр. виявлено, що у 2011-2020 рр. достовірно зросла кількість померлих від цирозу печінки у віці 41-60 років з 50.1 до 78.39% ($p<0.05$), і в обох випадках переважали чоловіки. Зменшилась питома вага померлих від цирозу печінки у віці 21-30 років з 5.1% (2001-2010 рр.) до 0.7% (2011-2020 рр.), а у віковій групі 81-90 років навпаки, зросла з 1.3% (2001-2010 рр.) до 5.67% (2011-2020 рр.), ($p<0.05$).

Серед причин смерті, в залежності від ускладнень, встановлено, що в двох півперіодах кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу й шлунку є найбільш вагомою (66.0% і 53.2% відповідно), але відмічається зниження цього показника у 2011-2020 рр. ($p<0.05$). Частіше кровотечі виникали у чоловіків, ніж у жінок ($p<0.05$). У 2001-2010 рр. середній вік у жінок був достовірно вищий, ніж у чоловіків (58.5±7.1 і 49.5±6.4 років відповідно) ($p<0.05$), а в 2011-2020 рр., навпаки, середній вік у чоловіків був достовірно вищий, ніж у жінок (59.1±6.6 і 52.3±6.9 років відповідно), ($p<0.05$).

Ключові слова: цироз печінки, ретроспективний аналіз, структура померлих.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Вікові особливості механізмів формування фіброзу печінки» Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна, № державної реєстрації 0117U004826, терміни виконання: 06.02.2017–31.12.2021 рр.

Вступ. На сьогоднішній день цироз печінки (ЦП) посідає 11 місце серед найбільш поширених причин смерті населення. За даними ВООЗ, щороку у світі від цього захворювання, а також його ускладнень помирає понад 1 млн людей [1] та за прогнозами, в найближчі десятиліття число пацієнтів, які страждають цирозом збільшиться більш ніж на 60%, що пов’язано з широким поширенням токсичних і вірусних уражень печінки [2]. У країнах Європи понад 29 млн. населення страждають на ЦП [3]. Поширеність ЦП серед населення України становить близько 1.0%. Співвідношення хворих чоловічої і жіночої статей становить у середньому 3:1. Хвороба реєструється у всіх вікових групах, але частіше після 40 років [4]. Вчені відмічають, що ЦП у наш час став свого роду індикатором соціального благополуччя в країні [5]. ЦП є наслідком ряду хронічних захворювань печінки та характеризується прогресивним фіброзом, утворенням вузлів гіперрегенерації, що призводить до гепатоцелюлярної недостатності [6]. Ускладнення ЦП, такі як асцит, варикозне розширення вен стравоходу й шлунку з подальшим розвитком кровотечі, печінкова енцефалопатія, гепатоцелюлярна карцинома, гепаторенальний синдром, гіперспленізм і спонтанний бактеріальний перитоніт, виникають внаслідок розвитку синдрому портальної гіпертензії та гепатоцелюлярної недостатності [7, 8]. Пацієнти з ЦП схильні до високого ризику розвитку ряду ускладнень, що значно знижує тривалість їхнього життя [9, 10].

Метою дослідження було проведення ретроспективного аналізу летальних випадків від цирозу печінки за 20 річний період.

Матеріал та методи дослідження. В патологоанатомічному відділенні ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМНУ» за період 2001-2020 роки (20 років) проведено ретроспективний аналіз медичної документації.

Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від

23.09.2009 р., «Порядку вилучення біологічних об'єктів від померлих, тіла яких підлягають судово-медичній експертизі і патологоанатомічному дослідженню, для наукових цілей» (2018).

Для аналізу динаміки кількості померлих від ЦП використовували показники динамічного ряду, а саме абсолютний приріст (або зменшення); темп приросту (або зменшення); темп зростання; абсолютне значення одного відсотка приросту (зменшення).

Абсолютний приріст (або зменшення) – це різниця між певним рівнем ряду та попереднім. Він відображає, як змінився рівень того чи іншого періоду у порівнянні з попереднім. Темп росту або зменшення (%) – відношення даного рівня ряду до рівня, який прийнятий за основу, вираженого у відсотках (він показує, на скільки відсотків збільшився або зменшився рівень ряду за даний період). Темп приросту або зменшення (%) – відношення абсолютного приросту за даний період до абсолютного рівня попереднього періоду, виражене у відсотках. Абсолютне значення одного відсотку приросту – це відношення абсолютного приросту до темпу приросту.

Статистичний аналіз матеріалів дослідження проводили за допомогою програми «STATISTICA 10.0» (StatSoft, Inc., США) методами описової статистики з розрахунком середньої величини та її похибки. При порівнянні двох незалежних груп використовувався t-критерій Стьюдента для ознак з Гауссовським розподілом і U-критерій Манна-Уїтні (МУ) для ознак з ненормальним розподілом.

Результати дослідження та їх обговорення. За період 2001-2020 роки було зафіксовано 5090 летальних випадків, показник загальної летальності становив 1.1%. В структурі загальних летальних випадків ЦП складав 14.7%.

Динаміка кількості померлих від цирозу печінки за 20 річний період (2001-2020 рр.) представлена **в таблиці 1**.

При оцінці абсолютного приросту з 2001 року по 2020 рік відзначаються як негативні, так і позитивні показники, що вказує на нерівномірність показника питомої ваги померлих від ЦП в загальній структурі померлих.

Як видно із **таблиці 1**, на протязі 20 років динаміка кількості померлих (%) змінювалася нерівномірно. Найвищий показник відзначався в 2009 році (19.12%), а найменший – в 2002 році (9.03%).

При аналізі темпу приросту (%) відзначається також коливання на протязі 20 років. Так, у 2002, 2004, 2007, 2010, 2011, 2013, 2015-2017 та 2019 роках виявлено зменшення показників темпу приросту порівняно з попередніми роками, а саме на 20.2, 21.0, 10.5, 12.1, 7.0, 10.4, 2.7, 11.5, 25.1 та 4.4% відповідно. Збільшення показників темпу приросту відповідно до попередніх років відзначалося у 2003, 2005, 2006, 2008, 2009, 2012, 2014, 2018, та 2020 роках, а саме на 29.2, 52.7, 24.6, 0.4, 21.3, 16.8, 14.4, 21.0 та 2.5% відповідно. Незважаючи

Таблиця 1 – Динаміка летальних випадків від цирозу печінки за період 2001-2020 роки

Рік	Відносний показник (%)	Абс. приріст	Темп росту або зменшення (%)	Темп приросту або зменшення (%)	Значення одного відсотку приросту	Показник наочності (%)
2001	11.31	-	-	-	-	-
2002	9.03	2.28	79.84	-20.1	0.11	79.8
2003	11.67	-2.67	129.2	29.2	0.09	103.2
2004	9.22	-2.45	79	-21	0.12	81.5
2005	14.08	4.86	152.7	52.7	0.09	124.5
2006	17.54	3.46	111.8	24.6	0.14	155.1
2007	15.69	-1.85	89.5	-10.5	0.18	138.7
2008	15.76	0.07	100.4	0.4	0.18	139.3
2009	19.12	3.36	121.3	21.3	0.16	169.1
2010	16.80	-2.32	87.9	-12.1	0.19	148.5
2011	15.63	-1.17	93.0	-7	0.17	138.2
2012	18.25	2.62	116.8	16.8	0.16	161.4
2013	16.36	-1.89	89.6	-10.4	0.18	144.7
2014	18.72	2.36	114.4	14.4	0.16	165.5
2015	18.22	-0.5	97.3	-26.6	0.19	161.1
2016	16.13	-2.09	88.5	-11.5	0.18	142.7
2017	12.08	-4.05	74.9	-25.1	0.16	106.8
2018	14.62	2.54	121.0	21	0.12	129.3
2019	13.97	-0.65	96.6	-4.4	0.15	123.5
2020	14.6	0.63	104.5	4.5	0.14	129.1

на зниження темпу приросту, в певних ситуаціях відмічається одночасне збільшення абсолютного значення одного відсотку приросту, який залежить від початкового рівня (**табл. 1**).

При аналізі показника наочності, який розраховувався відносно висхідного рівня (2001 р.) спостерігається зменшення показника за 20 річний період лише у 2002 та 2004 роках, а саме на 79.8 та 81.5% відповідно. В інші роки відзначалося лише підвищення показника, порівняно з висхідним рівнем.

Для більш детального аналізу період 2001-2020 рр. був розподілений на два 10-річних півперіоду: 1) 2001-2010 рр.; 2) 2011-2020 рр.

Ретроспективним методом вивчена медична документація та проаналізовані гендерні особливості померлих від ЦП з 2001 по 2010 роки.

За цей період померло 371 хворих, середній вік яких складав 52.2±13.7 років. Із них більшість склали чоловіки: 263 випадки (70.9%), середній вік – 49.9±13.1. Ці дані співпадають із даними інших авторів [11]. Кількість померлих жінок склало 108 випадків (29.1%), середній вік – 57.9±13.7 років. У віковій структурі більшість хворих були віком 41-60 років: 50.1% чоловіків (137 випадків) і 45,4% жінок – (49 випадків).

Також була проаналізована статева структура померлих від ЦП з 2001 по 2010 роки відповідно до вікових груп. Найменша питома вага померлих спостерігалася у віці 81-90 років (1.3%), середній вік померлих – 82.3±1.2 років: чоловіків – 0.8%, жінок – 2.8%. Вікова група 21-30 років склала 18.1%, середній вік померлих – 27.6±3.4 років, більшість складали чоловіки – 20.5%. Вікова група 71-80 років склала 7.8%, середній вік померлих – 74.8±3.4 років, більшість склали жінки – 13.9%. Вікова група 31-40 років склала 18.1%, середній вік померлих – 35.7±2.3 років, більшість складали чоловіки – 20.5%.

Таким чином, з 2001 по 2010 рік діагноз ЦП встановлено у 371 померлих, і більшість з них склали чоловіки (70.9%). У віковій структурі більшість померлих були віком від 41 до 60 років (50.1%). Найменша питома вага померлих реєструвалася у віці 81-90 років (1.3%). Необхідно відмітити, що у вікових групах від 20 до 70 років більшість складали чоловіки, а у віковій групі 71-90 років – жінки. Цей факт, можливо, пов'язаний з нижчою середньою тривалістю життя чоловіків в Україні у порівнянні з жінками в (62.2 і 73.9 років відповідно) [12].

Ретроспективним методом вивчена медична документація та проаналізовані гендерні особливості померлих від ЦП з 2011 по 2020 роки.

За цей період померло 378 хворих, середній вік яких складав 54.9±12.9 років. Із них більшість склали чоловіки: 284 випадки (75.1%), середній вік – 53.5±12.3 років. Кількість померлих жінок склало 94 випадки (24.9%), середній вік – 58.9±13.9 років. У віковій структурі більшість хворих були віком 41-60 років: 78.4%, чоловіків (152 випадки), 24.9% жінок – (37 випадків).

Також була проаналізована статева структура померлих від ЦП з 2011 по 2020 роки відповідно до вікових груп. Найменша питома вага померлих спостерігалася у віці 21-30 років (0.7%), середній вік померлих – 29.5±0.7 років, і це були лише чоловіки. Вікова група 81-90 років склала 5.7%, середній вік померлих – 84.0±2.8 років, кількість чоловіків і жінок була однаковою. Вікова група 31-40 років склала 28.3%, середній вік померлих – 36.7±3.0 років і в ній переважали жінки (15.5%). Вікова група 61-70 років склала 43.8%, середній вік померлих – 64.8±2.9 років і в ній переважали чоловіки (19.4%).

Таким чином, з 2011 по 2020 роки діагноз ЦП встановлено у 378 померлих, і більшість з них склали чоловіки (75.1%). У віковій структурі більшість померлих були віком від 41 до 60 років (78.4%). Найменша питома вага померлих реєструвалася у віці 21-30 років (0.7%), це були лише чоловіки, а середній вік складав 29.5±0.7 років. Необхідно відмітити, що в усіх вікових групах більшість складали чоловіки.

При аналізі причин смерті, в залежності від ускладнень, що виникли у хворих на ЦП печінки за період 2001-2010 рр. встановлено, що кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу й шлунку є найбільш вагомою (66.0%). Кровотечі частіше виникали у чоловіків, ніж у жінок ($p<0.05$), а середній вік жінок був достовірно вищий, ніж у чоловіків (58.5±7.1 і 49.5±6.4 років відповідно) (МУ, $T=9167.0$, $Z=4.312$, $p<0.05$). Гостра печінкова недостатність зареєстрована у 9.4% хворих, нирково-печінкова недостатність – 8.1%, поліорганна недостатність – 4.6%, гостра серцева недостатність – 4.4%, печінкова недостатність – 3.5%, синдром ендогенної інтоксикації – 1.3%, тромбоемболія легеневої артерії та гострий інфаркт міокарда – 1.1%, гостра серцево-легенева недостатність – 1.1%, постгеморагічна анемія – 0.6%.

При аналізі причин смерті, в залежності від ускладнень, що виникли у хворих на ЦП печінки за період 2011-2020 рр. встановлено, що кровотеча з варикозно розширених вен стравоходу й шлунку також була найбільш вагомою (53.2%). Кровотечі частіше виникали у чоловіків, ніж у жінок ($p<0.05$), а середній вік чоловіків був достовірно вищим, ніж у жінок (59.1±6.6 і 52.3±6.9 років відповідно) (МУ, $T=96492.0$, $Z=3.228$, $p<0.05$). Поліорганна недостатність зареєстрована у 11.9% хворих, гостра печінкова недостатність – 11.1%, нирково-печінкова недостатність – 7.1%, гостра серцева

недостатність – 6.1%, постгеморагічна анемія – 3.6%, геморагічний шок – 3.2%, синдром ендогенної інтоксикації – 1.9%, тромбоемболія легеневої артерії та гострий інфаркт міокарда – 0.8%, печінкова недостатність – 0.8%, набряк легень – 0.3%.

Висновки

1. За період 2001-2020 рр. динаміка кількості померлих від ЦП змінювалася нерівномірно, і найвищий показник відзначався у 2009 році (19.12%), а найменший – 2002 році (9.03%).
2. При порівнянні двох півперіодів 2001-2010 рр. та 2011-2020 рр. виявлено, що у 2011-2020 рр. достовірно зросла кількість померлих від ЦП у віці 41-60 років з 50.1 до 78.39% ($p<0.05$), і в обох випадках переважали чоловіки. Зменшилась питома вага померлих від ЦП у віці 21-30 років з 5.1% (2001-2010 рр.) до 0.7% (2011-2020 рр.), а у віковій групі 81-90 років навпаки, зросла з 1.3% (2001-2010 рр.) до 5.67% (2011-2020 рр.), ($p<0.05$).
3. Серед причин смерті, в залежності від ускладнень, виявлено, що в двох півперіодах 2001-2010 рр. та 2011-2020 рр. кровотеча із варикозно розширених вен стравоходу й шлунку є найбільш вагомою (66.0% і 53.2% відповідно), але відмічається зниження цього показника у 2011-2020 рр. ($p<0.05$). Частіше кровотечі виникали у чоловіків, ніж у жінок ($p<0.05$). У 2001-2010 рр. середній вік у жінок був достовірно вищий, ніж у чоловіків (58.5±7.1 і 49.5±6.4 років відповідно) ($p<0.05$), а в 2011-2020 рр., навпаки, середній вік у чоловіків був достовірно вищий, ніж у жінок (59.1±6.6 і 52.3±6.9 років відповідно), ($p<0.05$).

Перспективи подальших досліджень. Окрім проведеного ретроспективного аналізу також є перспективним та необхідним здійснення аналізу іншої медичної документації для встановлення кореляційно-регресійного зв'язку летальних випадків від ЦП з іншими чинниками. Перспективним є статистичне дослідження гістологічних варіанті цирозу печінки в залежності від статі та віку.

References

1. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of Liver Diseases in the World. *J Hepatol*. 2019; 70(1): 151-171. doi: 10.1016/j.jhep.2018.09.014
2. Zipprich A, Garcia-Tsao G, Rogowski S, Fleig WE, Seufferlein T, Dollinger MM. Prognostic indicators of survival in patients with compensated and decompensated cirrhosis. *Liver Int*. 2012; 32: 1407-14. doi: 10.1111/j.1478-3231.2012.02830.x
3. Colle I, Laterre PF. Hepatorenal syndrome: the clinical ompact of vasoactive therapy. *Exp Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018; 12(2): 173-188. doi: 10.1080/17474124.2018.1417034
4. Kharchenko NV, Babak OYa, Editors. *Hastroenterolohiya* [Gastroenterology]. K: Drukar; 2007. 720 s. [Ukrainian]
5. Bentsa TM. *Tsyroz pechinky: suchasnyi pohlyad na problemu* [Cirrhosis of the liver: a modern view of the problem]. *Lviv clinical bulletin*. 2020; 3(31): 53-61. [Ukrainian]
6. Hemándes-Gea V, Berbel C, Baiges A, Garcia-Pagán JC. Acute variceal bleding: risk stratification and management (ncluding TIPS). *Hepatol Int.* 2018; 12(Suppl 1): 81-90. doi: 10.1007/s12072-017-9804-3
7. Dzyhal OF. Polipshennya yakosti zhyttya khvorykh pislya miniinvazyvnoho likuvannya z pryvodu tsyrozu pechinky [Improving the quality of life of patients after minimally invasive treatment for liver cirrhosis]. *Klinichna khirurhiya*. 2017; 7: 20-22. [Ukrainian]
8. Benmassaoud A, Freeman SC, Roccarina FD, Plaz Torres MC, Sutton AJ, Cooper NJ, et al. Treatment for ascites in adults with decompensated liver cirrhosis: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020; 1(1): CD013123. doi: 10.1002/14651858.CD013123.pub2
9. Efremova OA, Bolkhovytyna OA, Vorobeva AS. Vzaimosvyaz mezhdu razlychnymy etyolohycheskymy hruppamy tsyrrozov pecheny y chastotoy razvytyya oslozhnenyi [Relationship between different etiological groups of liver cirrhosis and the frequency of complications]. *Medytsyna y farmatseya*. 2017; 3(2): 15-19. [Russian]
10. Chepelevska LA, Dzyuba OM, Kruchanytsya VV. Rehionalni osoblyvosti spryamovanosti naselennya Ukrainy vid fibrozu ta tsyrozu pechinky ta alkoholnykh kvitiv pechinky [Regional features of the orientation of the population of Ukraine from liver fibrosis and cirrhosis and alcoholic liver flowers]. *Zdorov'ya natsiyi*. 2016; 4/1 (41): 218-224. [Ukrainian]
11. Matkovska NR. Analiz prychyn smertnosti khvorykh na alkoholnyi tsyroz pechinky u poednanni z nealkoholnoyu zhyrovoyu khvoroboyu pechinky [Analysis of the causes of mortality in patients with alcoholic liver cirrhosis in combination with non-alcoholic fatty liver disease]. *Semeynaya medytsyna*. 2019; 4 (84): 47-50. [Russian]
12. Tablytsi narodzhuvanosti, smertnosti ta serednoi ochikuvanoi tryvalosti zhyttya [Tables of births, deaths and average life expectancy]. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Ed by MB Timonina. K; 2019. 66 s. [Ukrainian]

УДК 614.1:616.36-004-036.88](477.54) “2001/2021”

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ ОТ ЦИРРОЗА ПЕЧЕНИ ЗА 20-ЛЕТНИЙ ПЕРИОД

Проценко Е. С., Ткаченко Н. А., Ремнева Н. А., Омельченко В. Ф.

Резюме. В патологоанатомическом отделении ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМНУ» за период 2001-2020 годы (20 лет) проведен ретроспективный анализ медицинской документации с целью изучения летальных случаев от цирроза печени за 20-летний период.

Для анализа динамики количества умерших от цирроза печени использовали показатели динамического ряда. При сравнении двух независимых групп использовался t – критерий Стьюдента для признаков с Гауссовским распределением и U – критерий Манна-Уитни для признаков с ненормальным распределением.

Установлено, что динамика количества умерших от цирроза печени изменялась неравномерно, и наивысший При сравнении двух полупериодов 2001-2010 гг. и 2011-2020 гг. выявлено, что в 2011-2020 гг. достоверно выросли количество умерших от цирроза печени в возрасте 41-60 лет с 50.1 до 78.39% (p <0.05), и в обоих случаях преобладали мужчины. Уменьшился удельный вес умерших от цирроза печени в возрасте 21-30 лет с 5.1% (2001-2010 гг.) до 0.7% (2011-2020 гг.), а в возрастной группе 81-90 лет, наоборот, выросла с 1.3% (2001-2010 гг.) до 5.67% (2011-2020 гг.) (p <0.05).

Среди причин смерти, в зависимости от осложнений, установлено, что в двух полупериодах кровотечение из варикозный расширенных вен пищевода и желудка является наиболее весомым (66.0% и 53.2% соответственно), но со снижением этого показателя в 2011-2020 гг. (p <0.05). Чаще кровотечения возникали у мужчин, чем у женщин (p <0.05). В 2001-2010 гг. средний возраст у женщин был достоверно выше, чем у мужчин (58.5±7.1 и 49.5±6.4 лет соответственно), (p <0.05), а в 2011-2020 гг., наоборот, средний возраст у мужчин был достоверно выше, чем у женщин (59.1±6.6 и 52.3±6.9 лет соответственно), (p <0.05).

Ключевые слова: цирроз печени, ретроспективный анализ, структура умерших.

UDC 614.1:616.36-004-036.88](477.54) “2001/2021”

Retrospective Analysis of Fatal Cases of Liver Cirrhosis over 20-Year Period

Protsenko E. S., Tkachenko N. O., Remnyova N. O., Omelchenko V. F.

Abstract. Patients with a liver cirrhosis are at high risk for a number of complications that significantly reduce their life expectancy.

The purpose of the study was to conduct a retrospective analysis of fatal cases of liver cirrhosis during the 20-year period.

Material and methods. In the pathologoanatomic department of the V. T. Zaycev Institute of General and Urgent Surgery of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». A retrospective analysis of the medical records for the period 2001-2020 (20 years) was performed in order to study the lethal cases of liver cirrhosis during the 20-year period. To analyze the dynamics of the number of deaths from liver cirrhosis we used dynamic series indicators. To compare two independent groups, we used Student’s t-test for signs with Gaussian distribution and Mann-Whitney U-test for signs with non-normal distribution.

Results and discussion. Over 20 years, the dynamics of the number of deaths changed unevenly. The analysis of the efficiency indicator, which was calculated against the previous level (2001), showed a decrease in the indicator for the 20-year period only in 2002 and 2004, namely by 79.8 and 81.5% respectively. In other years there was only an increase in the indicator as compared with the previous level.

In the years 2001-2010 371 patients died, their average age was 52.2±13.7 years. Most of them were males: 263 cases (70.9%) with an average age of 49.9±13.1. The number of dead women was 108 (29.1%) with an average age of 57.9±13.7 years. According to their age structure, most of the patients were 41-60 years old: 50.1% of males (137 cases) and 45.4% of females (49 cases). From 2011 to 2020 years 378 patients died, their average age was 54.9±12.9 years. Most of them were males: 284 cases (75.1%), average age - 53.5±12.3 years. The number of deceased women were 94 cases (24.9%), average age - 58.9±13.9 years. According to the age structure, most of the patients were 41-60 years old: 78.4% of males (152 cases), 24.9% of females (37 cases).

Conclusion. When comparing the two semiannual periods 2001-2010 and 2011-2020, we found that in 2011-2020 there was a significant increase in the number of deaths from liver cirrhosis at ages 41-60 years from 50.1% to 78.39%, (p <0.05) and in both cases men predominated. Among causes of death, depending on complications, bleeding from varicose esophageal and gastric veins was found to be the most important (66.0% and 53.2%, respectively), but this indicator decreased in 2011-2020 (p <0.05). Bleeding occurred more

frequently in men than in women (p <0.05). In 2001-2010, the mean age of women was significantly higher than that of men (58.5±7.1 and 49.5±6.4 years, respectively), (p <0.05), and in contrast, in 2011-2020, the mean age of men was significantly higher than that of women (59.1±6.6 and 52.3±6.9 years, respectively), (p <0.05).

Keywords: cirrhosis of liver, retrospective analysis, structure of deaths.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.125
УДК 616.329-002-06:616.33/.34]-036.1-07:616.441-006.64
Рева Т. В., Рева В. Б., Трефаненко І. В., Шумко Г. І., Шупер В. О.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ У ХВОРИХ НА ГАСТРОЕЗОФАГЕАЛЬНУ РЕФЛЮКСНУ ХВОРОБУ НА ТЛІ ГІПОТИРЕОЗУ

ВДНЗ «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна
tetyana.reva@gmail.com

У статті визначені особливості перебігу патології шлунково-кишкового тракту у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу на тлі гіпотиреозу. Частота гастроезофагеальної рефлюксної хвороби і тяжкість перебігу захворювання збільшуються з віком та наявності коморбідної патології. Зростання кількості випадків поєднаної тиреоїдної дисфункції з гастропатологією потребує поглибленого вивчення причин взаємозв'язку цих процесів. Патологічні зміни з боку органів шлунково-кишкового тракту у даних хворих роблять їх стан більш тяжким, сприяючи розвитку і прогресуванню метаболічних порушень. Важливий обтяжливий вплив на регуляторні механізми кінетики стравоходу справляє патологічне функціонування щитовидної залози на тлі йододефіциту.

У хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу із гіпотиреозом усі зміни функції шлунку та ДПК пов'язані зі зниженням кислотоутворюючої функції слизової оболонки шлунку, внаслідок її атрофії, зниженням тонусу та скоротливої здатності шлунку. Що в свою чергу призводить до уповільнення шлункової та дуоденальної евакуації, дисфункції замикаючої здатності кардії і, як наслідок, розвиток дуоденогастроезофагеального рефлюксу. Залуження стравохідного вмісту не таке виражене, тому переважають хворі з неерозивними формами езофагіту (46,2%). Кількість ерозивних змін у слизовій оболонці стравоходу різко зростає у хворих із 10-ти річним анамнезом і сягає свого максимуму після 15-ти років з початку захворювання. Сповільнення шлункової евакуації більш виражене у хворих можна пояснити зменшенням моторики самого шлунку та наявністю дуоденостазу. У хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу на тлі гіпотиреозу виникає лужний дуоденогастроезофагеальний рефлюкс як наслідок зниження кислотоутворюючої функції слизової шлунку та зниження скоротливої здатності шлунку та ДПК.

Ключові слова: гастроезофагеальна рефлюксна хвороба, гіпотиреоз, коморбідність, патологія шлунково-кишкового тракту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР: «Клінічні, патогенетичні та фармакотерапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0119U101344.

Вступ. Гастроезофагеальна рефлюксна хвороба (ГЕРХ) являє собою доволі актуальне питання сьогодення і виступає як одне з найпоширеніших захворювань шлунково-кишкового тракту [1], у тому числі у пацієнтів старшого віку з коморбідною патологією. Деталізуючи проблему ГЕРХ, вчені звертають увагу на мультифакторність як провідний етіологічний чинник в розвитку захворювання. В Україні статистична реєстрація ГЕРХ почалася з 2009 р. і, на жаль, дані ще не є повними і становлять 10 випадків на 1000 населення [2]. Аналіз епідеміологічних даних свідчить, що поширеність ГЕРХ в Україні становить 11,1%. Розповсюдженість ГЕРХ зростає зі збільшенням віку респондентів, що призводить до зміни структури клінічної картини захворювання та домінування позастравохідних проявів захворювання (некардіального болю за грудиною, перебоїв у роботі серця, хронічного сухого кашлю). Тому у людей літнього віку ГЕРХ представляє собою не тільки самостійну гастроентерологічну проблему, а і фактор ускладнення діагностики та лікування ІХС, порушень серцевого ритму, хронічних обструктивних захворювань легень та бронхіальної астми, порушень гормонального спектру.

Частота ГЕРХ і тяжкість перебігу захворювання збільшуються з віком та наявності коморбідної патології. Збільшення розповсюдження хвороби пов'язане з більшою частотою факторів розвитку гастроезофагеального рефлюксу: збільшення маси тіла хворих, підвищення внутрішньочеревного тиску, ослаблення моторики стравоходу і зменшення тонусу нижнього стравохідного сфінктера, велика частота хіатальної кили, ослаблення захисних властивостей епітелію стравоходу, зменшення кількості слини і вмісту в ній бікарбонатів [3]. У людей літнього віку зменшується частота типових стравохідних проявів (печії); при цьому частіше зустрічаються ерозивні езофагіти з атиповими симптомами (анорексія, дисфагія, блювота, прогресуюче зменшення маси тіла). Клінічні прояви ГЕРХ літніх людей можуть бути виключно позастравохідними: кардіальними і легеневими [4, 5].

Останнім часом у клініці та в експерименті успішно вивчається питання впливу гормонів щитоподібної залози (ЩЗ) на органи травлення. У фізіологічних умовах ендокринні залози беруть участь у регуляції функцій та трофіки органів шлунково-кишкового тракту (ШКТ). Гормони мають безпосереднє відношення до тонких механізмів процесів травлення. Разом з тим деякі органи ШКТ (печінка, шлунок, кишечник) беруть участь у метаболізмі окремих гормонів, впливаючи на функцію ендокринних залоз. У хворих із функціональними розладами ШКТ (функціональна диспепсія, синдром подразненого кишечника) часто виявляють порушення тиреоїдного статусу у вигляді структурних змін та змін з боку функціональної активності залози, що дозволяє розглядати можливу роль ЩЗ у розвитку захворювань ШКТ [6, 7].

Зростання кількості випадків поєднаної тиреоїдної дисфункції з гастропатологією потребує поглибленого вивчення причин взаємозв'язку цих процесів [8]. Патологічні зміни з боку органів ШКТ у даних хворих роблять їх стан більш тяжким, сприяючи розвитку і прогресуванню метаболічних порушень. Важливий обтяжливий вплив на регуляторні механізми кінетики стравоходу справляє патологічне функціонування ЩЗ на тлі йододефіциту. Зокрема, при гіпотиреозі вірогідно сповільнюється рухова активність стравоходу і шлунка, збільшується частота антиперистальтичних рухів і посилюється дисфункція верхнього стравохідного сфінктера, зменшується тиск у нижньому стравохідному сфінктері та стравохідний кліренс [9].

Мета дослідження – визначити особливості перебігу патології шлунково-кишкового тракту гастроезофагеальної рефлюксної хвороби за умов коморбідності з гіпотиреозом.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 65 хворих на ГЕРХ зі зниженою функцією щитоподібної залози (основна група), які знаходились на лікуванні в ОКУ «Чернівецький обласний ендокринологічний центр» (м. Чернівці). Серед хворих на ГЕРХ із гіпотиреозом переважали жінки 54 (83,1%), чоловіки складали 16,9% (11 хворих). Співвідношення жінок і чоловіків склало 4,9:1. Контрольну групу становили 25 хворих на ГЕРХ із нормальною функцією щитоподібної залози (контрольна група), переважали пацієнти чоловічої статі – 13 (52%), жінок було 12 (48%). Середній вік хворих складав 46,3 ± 3,33 років. Показники умовної норми встановлено на підставі обстеження 30 практично здорових людей. Комплексне дослідження включало опитування, огляд, лабораторне та інструментальне дослідження.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз ГЕРХ встановлювали згідно наказу МОЗ України № 943 від 31 жовтня 2013 року «Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги ГЕРХ» [2]. Діагноз гіпотиреозу встановлювали на підставі класичних клінічних симптомів, результатів лабораторних досліджень (визначення рівня ТТГ, вільного Т4, вільного Т3, антитіл до ТПО крові), сонографічного дослідження щитоподібної залози.

Одним з основних методів діагностики кислотозалежних захворювань шлунку та стравоходу залишається на сьогодні pH-метрія. Незважаючи на те, що добовий pH-моніторинг є найбільш інформативним, адже він дозволяє визначити кількість епізодів рефлюксу, їх сумарну тривалість і тривалість епізодів понад 5 хвилин, якісно оцінити вплив на ці показники положення тіла, активність досліджуваного та період травлення. Слід зазначити, що у частини хворих зі зниженою функцією щитоподібної залози відмічалась її гіперплазія, набряклість обличчя та шиї, що утруднювало проведення тривалої pH-метрії.

Все вказане вище примусило нас використати експрес-pH-моніторинг стравоходу та шлунку за методикою В. В. Чернобрового, результати якої досить успішно корелюються з результатами добового моніторингу (r=0,46-0,66), хоча і не можуть повністю його замінити. Чутливість і специфічність даної методики щодо атрофії слизової оболонки тіла шлунку відповідно сягає 95,0% та 93,94%, а у переважної кількості хворих на ГЕРХ на тлі зниженої функції щитоподібної залози був діагностовано атрофічний гастрит.

Метод експрес-pH-метрії проводили за допомогою pH-метра ИКЖ-2. Безпосередньо перед обстеженням виконували калібрування апарату за загальноприйнятою методикою стандартними буферними розчинами. Дослідження поводили вранці натщесерце. Послідовно проводили експрес-pH-моніторинг стравоходу та шлунку впродовж однієї години. Кислий рефлюкс фіксували при pH<4,0, лужний при pH>7,0.

Статистичну обробку проводили на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійної програми BioStat 2009 professional 5.8.4 з обчисленням середньої величини (M), середньої похибки (m), параметричного критерію вірогідності різниці Стьюдента, достовірною вважали ймовірність помилки менше 5% (p<0,05).

Результати дослідження. Клінічна картина ГЕРХ характеризувалась різноманітністю виявлених симптомів, частота клінічних проявів захворювання подана у **табл. 1**. Найчастіше серед них зустрічались біль у надчеревній ділянці та за грудниною у 92,3% хворих основної групи та у 86,1% і 96% хворих в контрольних групах. Печія переважно зустрічалась у групі хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу без супутнього гіпотиреозу (100% хворих). Гіркота у роті виявлялась у хворих на ГЕРХ на тлі гіпотиреозу у 96,9% і 91,7% хворих основної та контрольної груп відповідно. Рідше всього зустрічались такі симптоми як дисфагія, одинофагія, нудота та відчуття грудки у горлі.

Таблиця 1 – Клінічні ознаки гастроезофагеальної рефлюксної хвороби у хворих із супутнім зниженням функції щитоподібної залози (n, %)

Клінічні ознаки	Основна група (n=65)	Хворі на ГЕРХ (n=25)
Біль у надчеревній ділянці та за грудниною, що посилюється після вживання їжі, при нахилах тулуба вперед	62 (92,3%)	24 (96%)
Печія	5 (4,6%)	25 (100%)
Відрижка	45 (69,2%)	21 (84%)
Гіркота у роті	63 (96,9%)	7 (28%)
Зригування	41 (63,1%)	22 (88%)
Дисфагія	32 (49,2%)	18 (72%)
Одинофагія	25 (38,5%)	12 (48%)
Відчуття грудки в горлі	21 (32,3%)	11 (44%)
Нудота	19 (29,2%)	12 (48%)

За показниками функціональної здатності щитоподібної залози у пацієнтів основної групи були виявлені достовірні показники зниження рівнів вільного тироксину та трийодтироніну та зростання тиреотропного гормону гіпофізу (**табл. 2**)

Таблиця 2 – Показники тиреоїдного гомеостазу у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу

Показник	Хворі на ГЕРХ на тлі гіпотиреозу (основна група) (n=65)	Хворі на ГЕРХ (n=25)	ПЗО (n=30)
Тиреотропний гормон гіпофізу, μМО/мл	18,5±1,56	2,6± ±0,89 *	2,4± ±0,98
Вільний тироксин ($вТ_4$), пмоль/л	4,8±0,28	12,7± ±2,13 *	13,0± ±0,40
Вільний трийодтиронін ($вТ_3$), пмоль/л	2,1±0,12	5,7± ±0,70 *	5,9± ±0,87

Примітка: * – різниця вірогідна у порівнянні з показником у практично здорових осіб (p<0,05)

У **таблиці 3** наведені середні, максимальні та мінімальні значення pH шлунка у пацієнтів основної та контрольної групи. У хворих на ГРЕХ із гіпотиреозом відмічається гіпоацидність.

Таблиця 3 – Показники pH шлунка при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі із гіпотиреозом

Показники	Хворі на ГЕРХ+ГІП (основна група) (n=65)	Хворі на ГЕРХ (n=25)
$X±m_x$	3,8±0,09*	1,8±0,12
Min	2,1	1,1
Max	5,8	2,9

Дані **таблиці 4** свідчать про закислення внутрішньо-стравохідного середовища у хворих на ГЕРХ до 3,6±0,33, у той же час показники pH у хворих на ГЕРХ на тлі гіпотиреозу (основна група), не значно перевищують рівень 7, хоча й свідчать про зсув pH у лужну сторону не дозволяють робити однозначні висновки про наявність закиду шлункового вмісту у стравохід.

Таблиця 4 – Показники pH стравоходу при гастроезофагеальній рефлюксній хворобі із гіпотиреозом

Показники	Хворі на ГЕРХ+ГІП (основна група) (n=65)	Хворі на ГЕРХ (n=25)
$X±m_x$	7,3±0,04*	3,6±0,33
Min	6,2	2,9
Max	7,5	6,4
Кількість епізодів	5,4±0,20	6,1±0,29
Кількість епізодів тривалістю понад 5 хвилин	1,5±0,18	1,6±0,20
Максимальна тривалість епізоду	5,5±0,17	6,1±0,19

Примітка: * – вірогідна різниця щодо групи порівняння хворих на ГЕРХ (p<0,001)

Одним з основних методів дослідження хворих на ГЕРХ залишається езофагогастрофіброскопія. У випадках наявності ендоскопічно негативної форми ГЕРХ проводили пробу із метиленовим синім, яка дозволяє виявити незначні зміни слизової оболонки стравоходу.

Серед хворих на ГЕРХ на тлі гіпотиреозу ерозивний езофагіт діагностовано у 23 хворих (22,77%), катаральний езофагіт у 35 (34,6%) хворих, у інших пацієнтів видимих змін зі сторони слизової оболонки не було виявлено. Атрофічний гастрит діагностовано у 97 (96,04%) хворих. Практично у всіх хворих натще у шлунку виявлена жовч.

У групі хворих на ГЕРХ без гіпотиреозу ерозивний езофагіт було діагностовано у 19 хворих (52,8%), катаральний езофагіт у 13 (36,1%) хворих а у 4 (11,1%) змін слизової не було виявлено. Атрофічний гастрит діагностовано у 2 хворих

(5,55%), ерозивний у 10 (27,8%), а катаральний у 24 (66,67%) хворих.

Ендоскопічна характеристика змін слизової оболонки стравоходу подана у **таблиці 5**, з якої видно, що в основній та контрольній групах хворих переважають хворі на неерозивну форму езофагіту, дещо рідше зустрічались ендоскопічні ерозивні зміни І-го ступеню. У той же час у контрольній групі (хворі на ГЕРХ без гіпотиреозу) переважали хворі з ендоскопічними ерозивними змінами слизової стравоходу І-го ступеня, а неерозивні форми зустрічались лише у 16% спостережень.

Таблиця 5 – Ендоскопічні зміни слизової оболонки стравоходу за Savary-Miller у хворих на гастроезофагеальну рефлюксну хворобу із гіпотиреозом (n, %)

Ендоскопічні зміни	Основна група (n=65)	Хворі на ГЕРХ (n=25)
НЕРХ	30 (46,2%)	4 (16%)
I ступінь	21 (32,3%)	13 (52%)
II ступінь	11 (16,9%)	4 (16%)
III ступінь	3 (4,6%)	3 (12%)
IV ступінь	-	1 (4%)

Проаналізувавши дані про залежність змін слизової стравоходу від давності захворювання на гіпотиреоз (**табл. 6**), можна зробити висновок, що неерозивні форми ГЕРХ переважають серед хворих із давністю захворювання на гіпотиреоз до 5-ти років. Серед хворих, які хворіють понад 10 років, переважають ерозивні форми змін слизової оболонки стравоходу.

Подібний розподіл ендоскопічних змін слизової стравоходу спостерігали у хворих на ГЕРХ. У перші 5 років захворювання на ГЕРХ переважать неерозивні зміни слизової, у наступні роки поступово починають переважати ерозивні форми езофагітів (**табл. 7**).

Під час рентгенологічного обстеження шлунка досліджена швидкість шлункової евакуації. При цьому оцінювали швидкість потрапляння баріївої суміші зі шлунка в дванадцятипалу кишку та час повного випорожнення шлунка. Отримані результати представлені у вигляді лінійних графіків (**рис. 1, 2**).

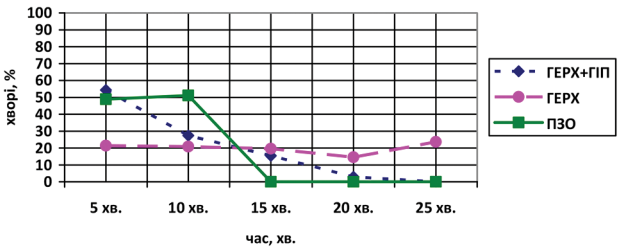

Рис. 1. Швидкість потрапляння контрасту зі шлунка в дванадцятипалу кишку

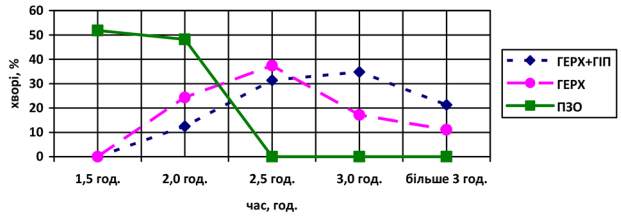

Рис. 2. Швидкість повної евакуації контрасту зі шлунка

Як видно з отриманих даних, потрапляння контрастної речовини у хворих на ГЕРХ на тлі гіпотиреозу в перші 5 хвилин мало чим відрізнялось від групи ПЗО, потім спостерігається поступове зменшення кількості хворих і до 20-ї хвилини у всіх хворих контраст потрапив у ДПК. У групі хворих на ГЕРХ спостерігалось стійке уповільнення шлункової евакуації, потрапляння контрасту у ДПК

Таблиця 6 – Ендоскопічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих основної групи залежно від давності гіпотиреозу (n, %)

Ендоскопічні зміни	1-5 років	6-10 років	11-15 років	16-20 років	Більше 20 років	Всього
НЕРХ	15 (23,1%)	6 (9,2%)	5 (7,7%)	1 (1,5%)	3 (4,6%)	30 (46,1%)
I ступінь	4 (6,2%)	4 (6,2%)	8 (12,3%)	4 (6,2%)	1 (1,5%)	21 (32,4%)
II ступінь	2 (3,1%)	3 (4,6%)	2 (3,1%)	3 (4,6%)	1 (1,5%)	11 (16,9%)
III ступінь	-	1 (1,5%)	-	-	2 (3,1%)	3 (4,6%)
IV ступінь	-	-	-	-	-	-
Всього	21 (32,4%)	14 (21,5%)	15 (23,1%)	8 (12,3%)	7(10,7%)	65 (100%)

Таблиця 7 – Ендоскопічні зміни слизової оболонки стравоходу у хворих контрольної групи (n=25) залежно від давності ГЕРХ (n, %)

Ендоскопічні зміни	1-5 років	6-10 років	11-15 років	16-20 років	Більше 20 років	Всього
НЕРХ	1 (4%)	3 (12%)	-	-	-	4 (16%)
I ступінь	6 (24%)	6 (24%)	-	1 (4%)	-	13 (52%)
II ступінь	1 (4%)	2 (8%)	1 (4%)	-	-	4 (16%)
III ступінь	1 (4%)	1 (4%)	1 (4%)	-	-	3 (12%)
IV ступінь	1 (4%)	-	-	-	-	1 (4%)
Всього	10 (40%)	12 (48%)	2 (8%)	1 (4%)	-	25 (100%)

рівномірно розподілилось у часових проміжках аж до 25 хвилини. У 25% хворих цієї групи контраст потрапив у ДПК після 25 хвилини. У переважної більшості хворих, повна евакуація контрасту із шлунка відбувалась у часовий проміжок – 3-я година та більше.

Обговорення отриманих результатів. Таким чином, у хворих основної групи всі зміни функції шлунка та ДПК пов'язані зі зниженням кислотоутворюючої функції слизової оболонки шлунка, внаслідок її атрофії, зниженням тонусу та скоротливої здатності шлунка. Що в свою чергу призводить до уповільнення шлункової та дуоденальної евакуації, дисфункції замикаючої здатності кардії і, як наслідок, розвиток дуоденогастроезофагеального рефлюксу [10]. Залуження стравохідного вмісту не таке виражене, тому в першій групі переважають хворі з неерозивними формами езофагіту (46,2%) проти 16% хворих в другій групі. У той же час ерозивні форми переважають серед хворих другої групи. Слід зазначити, що прослідковується чіткий зв'язок між частотою розвитку ерозивних змін у слизовій оболонці стравоходу та тривалістю захворювання. Так, серед хворих основної групи із 5-ти річним анамнезом захворювання кількість ерозивних форм ГЕРХ мінімальна. Кількість ерозивних змін у слизовій оболонці стравоходу різко зростає у хворих із 10-ти річним анамнезом і сягає свого максимуму після 15-ти років з початку захворювання. В той же час бачимо, що в другій групі хворих при кислотному рефлюксі зміни в слизовій оболонці стравоходу розвиваються одразу з початком захворювання та сягають свого максимуму в період від 5 до 10 років [11].

Рентгенологічне дослідження швидкості шлункової евакуації засвідчило: що у хворих першої групи достатньо швидке потрапляння контрасту у ДПК пояснюється незмиканням пілоричного жому внаслідок зменшення його тонусу та зменшенням кислотопродукції шлунка, то у другій групі різке уповільнення потрапляння контрасту в ДПК можна пояснити наявністю стійкого пілороспазму, як наслідку підвищеної кислотоутворювальної функції шлунка. Сповільнення шлункової евакуації більш виражене у хворих на ГЕРХ на тлі гіпотиреозу можна пояснити зменшенням моторики самого шлунка та наявністю дуоденостазу [6]. Повна евакуація контрасту зі шлунка через три години не спостерігалась як в основній, так і в контрольній групі хворих.

Висновки

1. У хворих на ГЕРХ на тлі зниженої функції щитоподібної залози виникає лужний дуоденогастроезофагеальний рефлюкс як наслідок зниження кислотоутворюючої функції слизової шлунка та зниження скоротливої здатності шлунка та ДПК.
2. Частота та тривалість випадків рефлюксу вірогідно не відрізнялась як в основній, так і у контрольній групах.
3. Уповільнення шлункової евакуації було більш вираженим у хворих на ГЕРХ на тлі зниженої функції щитоподібної залози.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення впливу жовчних кислот на слизову оболонку шлунка та ДПК у хворих на ГЕРХ на тлі зниженої функції щитоподібної залози, методам захисту слизової оболонки верхніх відділів шлунково-кишкового тракту та лікувальної тактики.

References

1. Yamasaki T, Hemond C, Eisa M, Ganocy S, Fass R. The Changing Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease: Are Patients Getting Younger? *J Neurogastroenterol Motil*. 2018 Oct; 24(4): 559–569.
2. Kharchenko NV, Babak OYa, Fomin PD. *Hastroezofahealna refliuksna khvoroba: Adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* [Gastroesophageal reflux disease: an adapted, evidence-based clinical guideline]. K; 2013. 31 s. [Ukrainian]
3. Richter JE, Rubenstein JH. Presentation and Epidemiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan; 154(2): 267–276.
4. Babak MO. Henderni osoblyvosti poshyrenosti hastroezofahealnoi refliuksnoi khvoroby [Gender characteristics of the prevalence of gastroesophageal reflux disease]. *Suchasna hastroenterolohiia*. 2011; 3: 11-16. [Ukrainian]
5. Babak MO. Poshyrenist typovykh ta atypovykh proiaviv hastroezofahealnoi refliuksnoi khvoroby [Prevalence of typical and atypical manifestations of gastroesophageal reflux disease]. *Ukr terapevt zhurn*. 2011; 2: 33-37. [Ukrainian]
6. Rodionova ON, Trubina NV, Reutova EYu, Vidiker RV, Babaeva AR. Peculiarities of neurohumoral regulation disfunction, cytokin and thyroid status in patients with functional gastrointestinal disorders. *Vestnik Sankt-Peterburgskogo universiteta. Medicina*. 2009; 1: 51-57.
7. Zak MYu. New approaches to classification and optimization of treatment of dyspepsia syndrome. *Modern Gastroenterology*. 2016; 8): 73-80.
8. Kolesnikova EV. Endocrinological disorders and pathology of the digestive tract. *Mystectvo likuvannja*. 2006; 34: 71-75.

9. Ryabukha OI. Some aspects of thyroid impact on the body state in normal and pathology conditions. *Aktual'nì problemi sucasnoï medicini*. 2018; 18(3): 324-30.
10. Krakowska-Stasiak M, Cibor D, Grys I, Mach T, Owczarek D. Nonerosive reflux disease is more common in patients with chronic thyroid disease: preliminary results. *Pol Arch Intern Med*. 2018 Dec 21; 128(12): 788-790.
11. Tack J, Pandolfino JE. Pathophysiology of Gastroesophageal Reflux Disease. *Gastroenterology*. 2018 Jan; 154(2): 277-288.

УДК 616.329-002-06:616.33/.34]-036.1-07:616.441-006.64

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ПАТОЛОГИИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА У БОЛЬНЫХ ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНОЙ РЕФЛЮКСНОЙ БОЛЕЗНИ НА ФОНЕ ГИПОТИРЕОЗА

Рева Т. В., Рева В. Б., Трефаненко И. В., Шумко Г. И., Шупер В. А.

Резюме. В статье определены особенности течения патологии желудочно-кишечного тракта у больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне гипотиреоза. Частота гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью и тяжесть течения заболевания увеличиваются с возрастом и наличии коморбидной патологии. Рост количества случаев сочетанной тиреоидной дисфункции с гастропатологией требует углубленного изучения причин взаимосвязи этих процессов. Патологические изменения со стороны органов желудочно-кишечного тракта у данных больных делают их состояние более тяжелым, способствуя развитию и прогрессированию метаболических нарушений. Важное обременительное влияние на регуляторные механизмы кинетики пищевода производит патологическое функционирование щитовидной железы на фоне йододефицита.

У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью с гипотиреозом все изменения функции желудка и ДПК, связанные со снижением кислотообразующей функции слизистой оболочки желудка, вследствие ее атрофии, снижением тонуса и сократительной способности желудка. Что в свою очередь приводит к замедлению желудочной и дуоденальной эвакуации, дисфункции замыкающей способности кардии и, как следствие, развитие дуоденогастроэзофагеального рефлюкса. Ощелочение пищеводного содержимого не такое выраженное, поэтому преобладают больные с неэрозивными формами эзофагита (46,2%). Количество эрозивных изменений в слизистой оболочке пищевода резко возрастает у больных с 10-летним анамнезом и достигает своего максимума после 15 лет с начала заболевания. Замедление желудочной эвакуации, более выраженное у больных, можно объяснить уменьшением моторики самого желудка и наличием дуоденостаза. У больных гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на фоне гипотиреоза возникает щелочной дуоденогастроэзофагеальный рефлюкс как следствие снижение кислотообразующей функции слизистой желудка и снижение сократительной способности желудка и ДПК.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, гипотиреоз, коморбидность, патология желудочно-кишечного тракта.

UDC 616.329-002-06:616.33/.34]-036.1-07:616.441-006.64

Peculiarities of the Pathology of Gastrointestinal Tract in Patients with Gastroesophageal Reflux Disease on the Background of Hypothyroidism

Reva T. V., Reva V. B., Trefanenko I. V., Shumko G. I., Shuper V. O.

Abstract. The article identifies the features of the pathology of the gastrointestinal tract in patients with gastroesophageal reflux disease on the background of hypothyroidism. The frequency of gastroesophageal reflux disease and the severity of this disease increase with age and the presence of comorbid pathology. In the elderly, the frequency of the typical esophageal manifestations decreases, and the erosive esophagitis with atypical symptoms is more common. The growing number of cases of combined thyroid dysfunction with gastropathology requires in-depth study of the reasons for the relationship between these processes. Pathological changes in the gastrointestinal tract in these patients make their condition severer, contributing to the development and progression of metabolic disorders. An important aggravating effect on the regulatory mechanisms of esophageal kinetics has a pathological functioning of the thyroid gland on the background of iodine deficiency.

Results and discussion. In patients with gastroesophageal reflux disease with hypothyroidism, all changes in gastric and duodenal function are associated with a decrease in the acid-forming function of the gastric mucosa, due to its atrophy, decreased tone and contractility of the stomach. This in turn leads to a slowing of gastric and duodenal evacuation, dysfunction of the closing capacity of the cardia and, as a consequence, the development of duodenogastroesophageal reflux. The esophageal contents are not so pronounced, so patients with non-erosive forms of esophagitis predominate (46.2%) against 16% of patients in the second

group (patients with gastroesophageal reflux disease). At the same time, erosive forms predominate among patients in the control group with predominant acid reflux.

It should be noted that there is a clear relationship between the frequency of erosive changes in the esophageal mucosa and the duration of the disease. Thus, among patients of the main group with a 5-year history of the disease, the number of erosive forms of gastroesophageal reflux disease was minimal. The number of erosive changes in the esophageal mucosa increased sharply in patients with a 10-year history and reached its maximum after 15 years from the onset of the disease.

Conclusion. The delay in gastric evacuation is more pronounced in patients with gastroesophageal reflux disease on the background of hypothyroidism. It can be explained by a decrease in gastric motility and the presence of duodenostasis. The slowing of gastric evacuation was more pronounced in patients with gastroesophageal reflux disease on the background of reduced thyroid function. In patients with gastroesophageal reflux disease on the background of hypothyroidism there is an alkaline duodenogastroesophageal reflux as a consequence of reduced acid-forming function of the gastric mucosa and reduced contractility of the stomach and duodenum.

Keywords: gastroesophageal reflux disease, hypothyroidism, comorbidity, pathology of the gastrointestinal tract.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.132
УДК 616.248-053.2-036.1-037-074:612-017.1
Сажин С. І.

ПРОГНОЗУВАННЯ ТЯЖКИХ НАПАДІВ АСТМИ ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ У ДІТЕЙ ЗА ІМУНОЛОГІЧНИМИ ПОКАЗНИКАМИ КРОВІ

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

Одним із поширених варіантів бронхіальної астми в дітей є фенотип астми фізичного навантаження. Тактика лікування загострень є уніфікованою та залежить від тяжкості перебігу, що визначається, здебільшого, на основі клінічних даних. Проте остаточно не вирішеними залишаються питання, які стосуються тривалості, частоти прийому та обсягу швидкодопоміжної терапії.

Метою роботи було оцінити імунологічні показники крові в пацієнтів з фенотипом астми фізичного навантаження для прогнозування тяжкості загострення хвороби та оптимізації призначення симптоматичного лікування.

Обстежено 43 дитини, хворих на бронхіальну астму фізичного навантаження. Відповідно до тяжкості загострення сформовані дві клінічні групи. До першої – увійшли 22 пацієнта з помірним загостренням, другої –21 дитина з тяжким нападом хвороби. Групи порівняння були зіставленні за основними показниками.

Встановлене вірогідне збільшення відносної кількості В-лімфоцитів у пацієнтів І клінічної групи (26,64 %) порівняно з дітьми із тяжким загостренням хвороби (20,40 %) та збільшення Т-лімфоцитів (за рахунок Т-хелперів) у школярів ІІ клінічної групи (42,32 %) порівняно з пацієнтами з помірним загостренням астми (33,32 %). Атрибутивний ризик реалізації тяжкого загострення хвороби при показниках В-лімфоцитів ≤20 % та Т-лімфоцитів хелперів ≥20% становив 36,6 %, відносний ризик – 1,9 при співвідношенні шансів 5,0.

Відмічалася вірогідно більша частка фармазан-позитивних нейтрофілів в спонтанній та стимульованій модифікаціях НСТ-тесту у пацієнтів із помірним загостренням (35,18 % та 45,09 %) порівняно з школярами ІІ клінічної групи (19,33 % та 27,81 %). Частка нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті ≤15 % дозволяла діагностувати тяжке порівняно з помірним загостренням бронхіальної астми зі специфічністю – 95,5 %, прогностичною цінністю позитивного результату – 90,9 %, відношенням правдоподібності позитивного результату – 10,5.

Використання окремих імунологічних показників із прогностичною метою дозволяє зменшити частоту та тривалість тяжких загострень у дітей, які хворіють на астму фізичного навантаження.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, загострення, прогноз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова праця є фрагментом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку», № державної реєстрації 0117U002358.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) розглядається як збірний діагноз для різноманітних захворювань, зумовлених певними патофізіологічними механізмами (ендотипами) та різноманітними клінічними проявами (фенотипами) [1]. Кожний окремий варіант БА складається з сукупності прогностичних чинників, які впливають на ефективність швидкодопоміжного та профілактичного лікування [2]. Саме тому терапевтичний підхід скеровується з популяційного на індивідуалізований рівень, який дає змогу враховувати фенотип, а в деяких випадках, і ендотип захворювання, та призвести до зменшення частоти загострень та тяжкості хвороби [3-5].

Одним із поширених варіантів захворювання у дітей та підлітків уважається фенотип астми фізичного навантаження (АФН), який, за різними оцінками, спостерігається в 40-90 % пацієнтів [6, 7]. Наукові дослідження демонструють, що чинники зовнішнього середовища відіграють важливу роль у виникненні та підтриманні АФН. Гіпервентиляція, яка пов'язана з інтенсивними фізичними навантаженнями, викликає потребу у зволоженні та нагріванні великих обсягів повітря впродовж короткого періоду часу, що призводить до втрати рідини в дихальних шляхах та, відповідно, збільшенням її осмолярності. Під впливом фізичних чинників відбувається пошкодження епітеліальних клітин респіраторного тракту та вивільнення біологічно-активних речовин (інтерлейкіну-8, лейкотрієнів), активація ефекторних клітин (тучних клітин, Т-лімфоцитів, еозинофілів, нейтрофілів) із запуском каскаду біохімічних та імунологічних реакцій, що клінічно проявляється бронхоспазмом [8].

Детально розроблені та застосовуються на практиці лікувальні методи профілактики постнавантажувального бронхоспазму, що полягають в

додатковому прийомі β_2-агоністів перед фізичними навантаженнями [9], базисним застосуванням інгаляційних глюкокортикостероїдів (ГКС) або монтелукасту [7, 10].

Водночас, у когорті пацієнтів із АФН інші тригери (температура, вологість навколишнього середовища, вірусні інфекції, різноманітні алергени тощо) [11] можуть викликати загострення хвороби, що потребує додаткових медичних втручань, позапланових візитів до лікаря або стаціонарного лікування [12]. На відміну від профілактичної терапії, вектор якої передбачає індивідуалізований підхід, тактика лікування загострень є уніфікованою та залежить від тяжкості перебігу [13], що визначається, здебільшого, на основі клінічних даних. Проте остаточно не вирішеними залишаються питання, які стосуються тривалості, частоти прийому та обсягу призначених лікарських засобів, зокрема і системних ГКС [12-14] для досягнення позитивного ефекту та зниження частоти небажаних явищ.

Виходячи з наведеного, актуальним є оцінка клінічно-параклінічних показників нападного періоду для оптимізації полегшувальної терапії пацієнтам із фенотипом АФН.

Мета роботи – оцінити імунологічні показники крові в пацієнтів з фенотипом астми фізичного навантаження для прогнозування тяжкості загострення хвороби та оптимізації призначення симптоматичного лікування.

Матеріал та методи дослідження. На базі пульмоалергологічного відділення КНП «Чернівецька обласна дитяча клінічна лікарня» обстежено 43 дитини, хворих на БА. 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.

Фенотип АФН діагностували за допомогою клінічно-анмнестичних (поява симптомів хвороби після фізичного навантаження) даних та оцінки функції зовнішнього дихання (зниження об'єму форсованого видиху на 1 сек на 15 % і більше від вихідного показника після проби з дозованим фізичним навантаженням).

Тяжкість бронхообструктивного синдрому (БОС) під час нападу визначали за клінічною бальною шкалою [15]. Кількість балів, що не перевищувала 15 одиниць, свідчила про помірне загострення хвороби; 15 балів і вище дозволяло діагностувати тяжке загострення астми.

Критеріями входження у дослідження вважали: вік дитини від 6 до 17 років, діагностована БА, період загострення захворювання, наявність інформаційної згоди від батьків та дітей. Натомість, критеріями виключення вважали: вік до 6 та старше 18 років, тривалість захворювання менше трьох місяців, активне куріння більше десяти цигарок на день, діти-сироти, наявність в анамнезі інших захворювань, що супроводжуються БОС.

Відповідно до тяжкості загострення сформовані дві клінічні групи. До першої – увійшли 22 пацієнта з помірним загостренням БА, другої –21 дитина з вираженими симптомами хвороби, що трактувалося як тяжкий напад хвороби. Групи порівняння були зіставленні за статтю, місцем проживання, віком, тривалістю захворювання (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Загальна клінічна характеристика груп порівняння (M±m)

	Кількість пацієнтів	Вік, роки	Стать, хлопчики, %	Міські мешканці, %	Тривалість хвороби, роки
I група	22	12,95±0,68	68,18±7,02	36,36±7,25	6,05±0,84
II група	21	12,53±0,71	57,14±7,64	38,09±7,49	6,52±0,67
P, Pφ		>0,05			

Впродовж першої доби після госпіталізації всім пацієнтам здійснений забір крові для імунологічного дослідження з обчисленням абсолютного та відносного рівня В- та Т-лімфоцитів, а також субпопуляцій Т-лімфоцитів периферійної крові імунофлуоресцентним методом із використанням наборів моноклональних антитіл; оцінкою активності киснезалежного метаболізму нейтрофільних та еозинофільних лейкоцитів периферійної крові гістохімічним методом за показниками спонтанного та стимульованого тесту з нітросинім тетразолієм (НСТ-тест) за B. Park et al. у модифікації Ю.І. Бажори та співавт [16]. Результати тесту оцінювали за часткою м клітин у пробі (%). Індекс стимуляції гранулоцитів крові обчислювали як відношення результатів стимульованого тесту до спонтанного, а резерв киснезалежної мікробіцидності – як різницю цих показників.

Одержані результати дослідження аналізувалися з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення, діагностичну (прогностичну) цінність ризик реалізації події обчислювали методами клінічної епідеміології та біостатистики [17].

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що середній абсолютний вміст лейкоцитів периферійної крові вірогідно не відрізнявся

в I та II клінічних групах та становив 6,27±0,61 Г/л та 7,13±0,49 Г/л відповідно. У групах порівняння не спостерігалося різниці в абсолютних та відносних показниках лімфоцитів крові, які становили 2,67±0,30 Г/л (44,09±3,96 %) в групі дітей із середньотяжким загостренням астми, та 2,51±0,15 Г/л (36,60±2,40 %) серед пацієнтів II клінічної групи. Натомість, відмічалася вірогідна різниця в субпопуляціях лімфоцитів: суттєве збільшення В-лімфоцитів у пацієнтів I клінічної групи порівняно з дітьми із тяжким загостренням хвороби та збільшення Т-лімфоцитів (за рахунок Т-хелперних клітин) у школярів II клінічної групи порівняно з пацієнтами з помірним загостренням БА (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Відносний вміст субпопуляцій лімфоцитів у крові пацієнтів (M±m)

Імунокомпентенті клітини	I клінічна група, %	II клінічна група, %	P
В-лімфоцити	26,64±2,50	20,40±1,76	<0,05
Т-лімфоцити	33,32±2,82	42,32±2,36	
Т-хелпери / індуктори	16,74±1,33	22,26±1,86	
Т-супресори/ цитотоксичні лімфоцити	16,68±2,45	20,05±2,21	>0,05

Ймовірно, що пацієнти II клінічної групи зверталися за медичною допомогою з запізненням, намагаючись самостійно усунути симптоми загострення. В такому випадку після контакту з алергеном активовані В-лімфоцити виробляли антиген-специфічні антитіла та презентували їх Т-лімфоцитам, стимулюючи їх до диференціації та проліферації у субпопуляцію Т-хелперів другого класу. Натомість В-лімфоцити під впливом інтерлейкіну-4 запускали процес автофагії, що проявлялося зменшенням концентрації цієї субпопуляції лімфоцитів у периферійній крові пацієнтів [18]. Відсутність вірогідної різниці у відносному вмісті Т-супресорів пояснюється незначним їх залученням у патологічний процес при алергічних захворюваннях [19].

Наявність у периферійній крові пацієнтів відносного числа В-лімфоцитів ≤20 % та Т-лімфоцитів хелперів ≥20 % дозволяло діагностувати тяжке загострення БА з чутливістю 33,3 % (95 % довірчий інтервал (ДІ) 14,6-57,0 %), специфічністю – 90,9 % (95 % ДІ 70,8-98,9 %), прогностичною цінністю позитивного результату – 77,8% (95% ДІ 40,0-97,2 %), прогностичною цінністю негативного результату – 58,8 % (95 % ДІ 40,7-75,4 %), відношенням правдоподібності позитивного результату – 3,7.

Атрибутивний ризик реалізації тяжкого загострення хвороби при наведених вище показниках В- та Т-лімфоцитів становив 36,6 %, відносний ризик – 1,9 (95 % ДІ 0,4-8,1 %) при співвідношенні шансів 5,0 (95 % ДІ 0,9-27,7 %).

Результати дослідження киснезалежної мікробіцидності еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові при проведенні НСТ-тесту в пацієнтів груп порівняння наведені в **табл. 3.**

Відсутність вірогідних змін у групах спостереження за результатами спонтанного та стимульованого тесту ацидофільних лейкоцитів, низький дихальний резерв тільки доводить активне залучення цих імуноцитів в патологічний процес при алергічних захворюваннях, зокрема БА [20, 21]. Хоча не спостерігалося відмінностей серед пацієнтів I та II клінічних груп в індексі стимуляції та дихальному резерві нейтрофільних гранулоцитів, відмічалася вірогідно більша частка фармазан-позитивних нейтрофілів в спонтанній та стимульованій модифікаціях НСТ-тесту у пацієнтів із помірним загостренням порівняно з школярами II клінічної групи.

Частка нейтрофілів у спонтанному НСТ-тесті ≤15 % дозволяла діагностувати тяжке порівняно з помірним загострення БА з чутливістю 47,9 % (95 % ДІ 25,1-70,2 %), специфічністю – 95,5 % (95 % ДІ 77,2-99,9 %), прогностичною цінністю позитивного результату – 90,9 % (95 % ДІ 58,7-99,7 %), прогностичною цінністю негативного результату – 65,6 % (95 % ДІ 46,8-81,4 %), відношенням правдоподібності позитивного результату – 10,5.

Атрибутивний ризик більш тяжкого загострення астми при частці нейтрофільних гранулоцитів у спонтанному НСТ-тесті ≤15 % сягав 56,5 %, відносний ризик – 2,6 (95 % ДІ 0,4-18,9 %) при співвідношенні шансів 19,1 (95 % ДІ 2,1-69,7 %). Аналогічною діагностичною цінністю володів і стимульований НСТ-тест нейтрофілів при розподільчій точці – 25 % і нижче.

Таким чином, певні імунологічні показники периферійної крові дозволяють розробити індивідуалізований план у випадку нападів астми,

Таблиця 3 – Показники НСТ-тесту нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів крові (M±m)

НСТ-тест	Гранулоцити			
	Нейтрофіли		Еозинофіли	
	I клінічна група	II клінічна група	I клінічна група	II клінічна група
Спонтанний (%)	35,18±3,34*	19,33±2,56*	15,95±2,49	14,67±1,91
Стимульований (%)	45,09±3,95*	27,81±3,61*	16,32±2,51	15,52±2,05
Індекс стимуляції (ум.од.)	1,27±0,09	1,68±0,23	1,17±0,11	1,28±0,20
Дихальний резерв (%)	9,91±2,34	8,48±3,09	0,36±0,23	0,86±0,37

Примітка: * – P < 0,01 між групами порівняння

спрогнозувати більш тяжке загострення та розпочати більш активну швидкодопоміжну терапію. Рівень В-лімфоцитів крові нижче 20 %, Т-лімфоцитів хелперів вище 20% та частка фармазан-позитивних нейтрофілів у спонтанному та стимульованому тестах нижче 15 % та 25 % відповідно дозволяє рекомендувати пацієнтам із фенотипом АФН більше раннє застосування системних ГКС із використанням максимальних терапевтичних доз відповідно до віку [22], альтернативним варіантом можна вважати тимчасове збільшення в чотири рази дози інгаляційних стероїдів [23]. У випадку стаціонарного лікування та відсутності ефекту від терапії ГКС доцільно розглянути додаткові медичні втручання, зокрема, застосування магнезії сульфату [24].

Висновок. Рівень В-лімфоцитів нижчий за 20 % та Т-лімфоцитів хелперів вищий за 20 % в периферійній крові пацієнтів із фенотипом АФН дозволяє спрогнозувати тяжке загострення зі співвідношенням шансів – 5,0 та відносним ризиком – 1,9. Частка фармазан-позитивних нейтрофілів нижча за 15 % у спонтанній та нижча за 25 % у стимульованій модифікаціях НСТ-тесту асоціюється з можливим тяжким загостренням захворювання зі співвідношенням шансів – 19,1 і відносним ризиком – 2,6. Використання даних імунологічних показників дозволяє розробити індивідуалізований план у випадках нападів БА та зменшити частоту та тривалість тяжких загострень у дітей, як хворіють на АФН.

Перспективи подальших досліджень полягають у пошуку комбінованих клінічно-параклінічних індексів, що дозволить підвищити діагностичну та прогностичну цінність тестів у верифікації тяжкості перебігу загострення БА.

References

1. Kuruvilla ME, Lee FE, Lee GB. Understanding Asthma Phenotypes, Endotypes, and Mechanisms of Disease. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019; 56(2): 219-33. doi: 10.1007/s12016-018-8712-1
2. Dong Z, Xiong L, Zhang W, Gibson PG, Wang T, Lu Y, et al. Holding the inflammatory system in check: TLRs and their targeted therapy in asthma. *Med Inflamm*. 2016; 2016: Article ID 2180417, 8 pages. doi: http://dx.doi.org/10.1155/2016/2180417
3. Brussino L, Heffler E, Bucca C, Nicola S, Rolla G. Eosinophils Target Therapy for Severe Asthma: Critical Points. *Biomed Res Int*. 2018 Oct 25; 2018: 7582057. doi: 10.1155/2018/7582057
4. Gao H, Ying S, Dai Y. Pathological Roles of Neutrophil-Mediated Inflammation in Asthma and Its Potential for Therapy as a Target. *J Immunol Res*. 2017; 2017: 3743048. doi: 10.1155/2017/3743048
5. Kruse RL, Vanijcharoenkarn K. Drug repurposing to treat asthma and allergic disorders: Progress and prospects. *Allergy*. 2018 Feb; 73(2): 313-22. doi: 10.1111/all.13305
6. Lin LL, Huang SJ, Ou LS, Yao TC, Tsao KC, Yeh KW, Huang JL. Exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma: An observational cohort study. *J Microbiol Immunol Infect*. 2019 Jun; 52(3): 471-9. doi: 10.1016/j.jmii.2017.08.013
7. Bonini M, Palange P. Exercise-induced bronchoconstriction: new evidence in pathogenesis, diagnosis and treatment. *Asthma Res and Pract.* 2015 Jul; 1: 2. doi: 10.1186/s40733-015-0004-4
8. David MMC, Gomes ELFD, Mello MC, Costa D. Noninvasive ventilation and respiratory physical therapy reduce exercise-induced bronchospasm and pulmonary inflammation in children with asthma: randomized clinical trial. *Ther Adv Respir Dis*. 2018 Jan-Dec; 12: 1753466618777723. doi: 10.1177/1753466618777723
9. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018; 8(1): 31. doi: 10.1038/s41533-018-0098-2
10. Caggiano S, Cutrera R, Di Marco A, Turchetta A. Exercise-Induced Bronchospasm and Allergy. *Front Pediatr*. 2017 Jun 8; 5: 131. doi: 10.3389/fped.2017.0013
11. Alharbi E, Abdullah M. Asthma Attack Prediction based on Weather Factors. *Periodicals of Engineering and Natural Sciences*. 2019; 7(1): 408-19. doi: 10.21533/pen.v7i1.422
12. Indinnimeo L, Chiappini E, Miraglia Del Giudice M; Italian Panel for the management of acute asthma attack in children Roberto Bernardini. Guideline on management of the acute asthma attack in children by Italian Society of Pediatrics. *Ital J Pediatr*. 2018 Apr 6; 44(1): 46. doi: 10.1186/s13052-018-0481-1
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma. 2020. [Internet]. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf
14. Gupta A, Bhat G, Pianosi P. What is New in the Management of Childhood Asthma? *Indian J Pediatr*. 2018 Sep; 85(9): 773-81. doi: 10.1007/s12098-018-2705-1
15. Bezrukov LA, Nechitaylo YuN, Cherevko SA, Mozolevskiy AF. *Diagnostika i lechenie ostrykh pnevmoniy i ORVI, oslozhnennykh BOS u detey rannego vozrasta* [Diagnostic and treatment of acute pneumonia and ARVI complicated by BOS in younger children]. Chernovtsy; 1989. 23 p. [Russian]
16. Lapovets LYe, Lutsyk BD. *Posibnyk z laboratornoyi imunologiyi* [Manual of laboratory immunology]. Lviv; 2002. 173 p. [Ukrainian]

17. Fletcher R, Fletcher S, Vagner E, Bashchinskiy SE. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny* [Clinical epidemiology. Basics of Evidence-Based Medicine]. M: Media Sfera; 2004. 352 p. [Russian]
18. Xia F, Deng C, Jiang Y, Qu Y, Deng J, Cai Z, et al. IL4 (interleukin 4) induces autophagy in B cells leading to exacerbated asthma. *Autophagy*. 2018; 14(3) : 450-64. doi: 10.1080/15548627.2017.1421884
19. Tiotiu A. Biomarkers in asthma: state of the art. *Asthma Res Pract*. 2018 Dec 21; 4: 10. doi: 10.1186/s40733-018-0047-4
20. Johansson MW. Eosinophil Activation Status in Separate Compartments and Association with Asthma. *Front Med (Lausanne)*. 2017; 4: 75. doi: 10.3389/fmed.2017.00075
21. Rodrigo-Muñoz JM, Cañas JA, Sastre B, Rego N, Greif G, Rial M, et al. Asthma diagnosis using integrated analysis of eosinophil microRNAs. *Allergy*. 2019 Mar; 74(3): 507-17. doi: 10.1111/all.13570
22. Kim N, Thatcher TH, Sime PJ, Phipps RP. Corticosteroids inhibit anti-IgE activities of specialized proresolving mediators on B cells from asthma patients. *JCI Insight*. 2017; 2(3): e88588. doi: 10.1172/jci.insight.88588
23. McKeever T, Mortimer K, Wilson A, Walker S, Brightling C, Skeggs A, et al Quadrupling Inhaled Glucocorticoid Dose to Abort Asthma Exacerbations. *N Engl J Med*. 2018 Mar 8; 378(10): 902-10. doi: 10.1056/NEJMoa1714257
24. Özdemir A, Doğruel D. Efficacy of Magnesium Sulfate Treatment in Children with Acute Asthma. *Med Princ Pract*. 2020; 29(3): 292-8. doi: 10.1159/000506595

УДК 616.248-053.2-036.1-037-074:612-017.1

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЯЖЕЛЫХ ПРИСТУПОВ АСТМЫ ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ У ДЕТЕЙ ПО ИММУНОЛОГИЧЕСКИМ ПОКАЗАТЕЛЯМ КРОВИ

Сажин С. И.

Резюме. Одним из распространенных вариантов бронхиальной астмы у детей является фенотип астмы физической нагрузки. Тактика лечения обострений является унифицированной и зависит от тяжести течения, что определяется, в основном, на основе клинических данных. Однако окончательно нерешенными остаются вопросы, касающиеся продолжительности, частоты приема и объема симптоматической терапии.

Целью исследования было оценить иммунологические показатели крови у пациентов с фенотипом астмы физической нагрузки для прогнозирования тяжести обострения болезни и оптимизации назначения симптоматического лечения.

Обследовано 43 ребенка, больных бронхиальной астмой физической нагрузки. По тяжести обострения сформированы две клинические группы. В первую – вошли 22 пациента с умеренным обострением, вторую –21 ребенок с тяжелым приступом болезни. Группы сравнения были сопоставимы по основным показателям.

Установлено достоверное увеличение относительного количества В-лимфоцитов у пациентов I клинической группы (26,64 %) по сравнению с детьми с тяжелым обострением болезни (20,40 %) и увеличение Т-лимфоцитов (за счет Т-хелперов) у школьников II клинической группы (42,32 %) по сравнению с пациентами с умеренным обострением астмы (33,32 %). Атрибутивный риск реализации тяжелого обострения болезни при показателях В-лимфоцитов ≤20 % и Т-лимфоцитов хелперов ≥20 % составил 36,6 %, относительный риск – 1,9 при соотношении шансов 5,0.

Отмечалась достоверно большая доля фармазан-положительных нейтрофилов в спонтанной и стимулированной модификациях НСТ-теста у пациентов с умеренным обострением (35,18 % и 45,09 %) по сравнению со школьниками II клинической группы (19,33% и 27,81 %). Доля нейтрофилов в спонтанном НСТ-тесте ≤15 % позволяла диагностировать тяжелое по сравнению с умеренным обострением бронхиальной астмы со специфичностью – 95,5 %, прогностической ценностью положительного результата – 90,9 %, отношением правдоподобия положительного результата – 10,5.

Использование отдельных иммунологических показателей с прогностической целью позволяет уменьшить частоту и продолжительность тяжелых обострений у детей, болеющих на астму физической нагрузки.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, обострение, прогноз.

UDC 616.248-053.2-036.1-037-074:612-017.1

Prediction of Severe Attacks of Exercise-induced Bronchial Asthma in Children using Immunological Blood Parameters

Sazhyn S. I.

Abstract. Bronchial asthma is considered an umbrella diagnosis for various diseases with certain pathophysiological mechanisms (endotypes) and variable clinical manifestations (phenotypes). The phenotype of exercise-induced asthma is one of the most common variants of the disease in children and adolescents.

The treatment tactic of acute asthma attack is unified and depends of the severity in contrast to preventive therapy the vector of which provides an individualized approach. However, the issues concerning the duration, frequency of administration and amount of drugs prescription not finally resolved.

The purpose of the study was to evaluate the blood immunological parameters in patients with exercise-induced asthma phenotype to predict the severity of disease exacerbation and optimize the reliever therapy.

Material and methods. We examined 43 children suffering from exercise-induced asthma. Two clinical groups were formed according to the severity of the exacerbation. The first group included 22 patients with moderate exacerbation of asthma, and the second group had 21 children with severe symptoms of the disease, which was interpreted as a severe asthma attack. There were not any significant differences by sex, place of residence, age and diseases duration among comparison groups.

The obtained results showed a significant increase in the level of B-lymphocytes in patients of first clinical group (26.64 %) compared with children with severe exacerbation (20.40 %), increase content of T-lymphocytes (due to T-helper cells) in schoolchildren of the second clinical group (42.32 %) compared with patients with moderate asthma attack (33.32 %). The attributive risk of more severe disease exacerbation with B-lymphocytes ≤20 % and T- helper cells ≥20 % was 36.6 %, the relative risk was 1.9 with odds ratio 5.0.

A significantly higher level of pharmazan-positive neutrophils in spontaneous and stimulated modifications of the nitro blue tetrazolium test was recorded in patients with moderate exacerbation (35.18 % and 45.09 %) compared with children of the second clinical group (19.33 % and 27.81 %). The content of neutrophils in the spontaneous nitro blue tetrazolium test ≤15 % allowed evaluating severe compared with moderate asthma attack with specificity of 95.5 %, positive predictive value of 90.9 %, and positive likelihood ratio 10.5.

Conclusion. The use of certain immunological parameters allows working out an individual plan for asthma attacks and may reduce the frequency of severe exacerbations in children suffering from exercise-induced bronchial asthma.

Keywords: children, bronchial asthma, exacerbation, prediction.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.138
УДК 616.366-002-078-085:616.379-008.64
Тимошенко Г. Ю.

ДИНАМІКА КЛІНІЧНИХ СИМПТОМІВ Й ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАНУ БІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ У ХВОРИХ НА ХРОНІЧНИЙ БЕЗКАМ'ЯНИЙ ХОЛЕЦИСТИТ НА ТЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 2 ТИПУ ПІД ВПЛИВОМ КОМПЛЕКСНОЇ ТЕРАПІЇ

Харківський національний медичний університет, Україна
tymoshenko07@gmail.com

Актуальною проблемою сучасної медичної науки та практики є стрімке зростання поширеності коморбідної патології серед населення усього світу. Серед нозологічних форм, які доволі часто поєднуються між собою, виділяють хвороби серцево-судинної системи, травного тракту та ендокринні захворювання, а саме цукровий діабет 2 типу. Захворювання жовчовивідних шляхів, у вигляді хронічного безкам`яного холециститa, зустрічається у хворих на цукровий діабет 2 типу частіше, ніж при його відсутності. Не викликає сумнівів, що поєднання захворювань жовчного міхура та цукрового діабету 2 типу значно впливає на перебіг та прогноз обох захворювань, а розвиток ускладнень є однією з найголовніших причин інвалідизації та смертності хворих. У зв`язку з цим, пріоритетними напрямами охорони здоров`я є пошук профілактичних заходів щодо усунення розвитку захворювань, їх ускладнень та корекція терапевтичних схем.

Метою дослідження була оцінка ефективність комплексної терапії з залученням препаратів урсодезоксіхолевої кислоти та альфа-ліпоєвої кислоти у хворих з поєднаним перебігом хронічного безкам'яного холециститу та цукрового діабету 2 типу на основі вивчення динаміки клінічних симптомів й вмісту жовчних кислот сироватки крові, а також параметрів холецистосонографії (в оглядовому й динамічному варіантах).

В ході дослідження було обстежено 62 хворих з поєднаним перебігом хронічного безкам'яного холециститу та цукрового діабету 2 типу. Вік хворих коливався в межах 44 до 75 років. Тривалість цукрового діабету 2 типу була від 1 до 19 років. Група була репрезентативна за віком та кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Усім хворим при надходженні до стаціонару проведено ретельне обстеження з використанням загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

До складу комплексного лікування увійшли цукрознижуючі препарати, лікувальне харчування, призначення спазмолітичної та антибактеріальної терапії (за показаннями), препарат урсодезоксіхолевої кислоти у дозі 15 мг/кг/добу 4 тижні, а також препарат альфа-ліпоєвої кислоти 600 од в/в крапельно 10 днів з наступним пероральним прийомом протягом 12 тижнів. З метою оцінки ефективності терапії оцінено клінічні симптоми, сироватковий рівень жовчних кислот, показники оглядової й динамічної холецистосонографії через 3 місяці в динаміці лікування.

Проведене дослідження показало, що залучення до складу комплексної терапії препаратів урсодезоксіхолевої кислоти та альфа-ліпоєвої кислоти супроводжувалось позитивними ефектами за рахунок покращення скорочувальної здатності жовчного міхура, зниженням вмісту жовчних кислот сироватки, що забезпечувало покращення моторно-евакуаторної й холесекреторної функцій жовчного міхура і клінічного стану хворих шляхом усунення абдомінально-больового та зменшення відсотку хворих на хронічного безкам'яного холециститу та цукрового діабету 2 типу з проявами диспептичного, нейро-вегетативного й астенічного синдромів.

Ключові слова: цукровий діабет 2 типу, жовчні кислоти, хронічний безкам'яний холецистит, холецистосонографія, урсодезоксіхолева кислота, альфа-ліпоєва кислота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом теми НДР кафедри внутрішньої медицини № 3 та ендокринології «Особливості формування кардіоваскулярних порушень у хворих на цукровий діабет 2 типу в умовах поєднаної патології та шляхи їх корекції», № держ. реєстрації 0115U000993.

Вступ. Актуальною проблемою сучасної медичної науки та практики є стрімке зростання поширеності коморбідної патології серед населення усього світу. Патологія біліарного тракту займає одне з центральних місць в сучасній гастроентерології у зв'язку з широким розповсюдженням як функціональних, так і органічних захворювань жовчного міхура (ЖМ) та жовчних шляхів.

Захворювання жовчовивідних шляхів, а саме хронічний безкам'яний холецистит (ХБХ), зустрічається у хворих на цукровому діабеті (ЦД) 2 типу частіше, ніж при його відсутності [1]. Говорячи про

ЦД 2 типу, треба пам'ятати про його підступність, яка обумовлена розвитком великої кількості гострих та хронічних ускладнень. На самому початку маніфестації захворювання, коли ЦД 2 типу діагностується вперше, біля 40% пацієнтів мають ті чи інші ускладнення [2]. Одними з частих хронічних ускладнень ЦД 2 типу є формування діабетичної полінейропатії та ураження судин різного калібру – мікро- та макроангіопатії.

Важливим фактором високого ризику розвитку хронічного холециститу при ЦД 2 типу є наявність автономної діабетичної нейропатії [1, 3]. В результаті порушень вегетативної регуляції знижується рухова активність жовчовивідних шляхів, що призводить до застою жовчі, холелітіазу, проникненню в ЖМ мікроорганізмів, які провокують розвиток холециститу, сприяє формуванню запального процесу і подальшому розвитку дистрофічних змін стінки міхура. Це призводить до більшого зниження його скоротливої здібності аж до атонії, на фоні якої ризик формування конкрементів суттєво зростає [4, 5]. Також у патогенезі ураження ЖМ у хворих на ЦД значна роль належить діабетичній ангіопатії дрібних судин зі зменшенням їх просвіту [6].

Не викликає сумнівів, що поєднання захворювань ЖМ та ЦД 2 типу значно впливає на перебіг та прогноз обох захворювань, а розвиток ускладнень є однією з найголовніших причин інвалідизації та смертності хворих [7].

У зв'язку з цим, пріоритетними напрямами охорони здоров`я є пошук профілактичних заходів щодо усунення розвитку захворювань та їх ускладнень. Важливе місце належить медикаментозній профілактиці.

Патогенетично обґрунтованим є призначення хворим препаратів урсодезоксіхолевої кислоти (УДХК) – третичної жовчної кислоти (ЖК), яка утворюється під дією бактеріальних ферментів з 7-кето-літохолевої кислоти, яка потрапляє в печінку з тонкої кишки [8]. Вона володіє найменшою ліпофільністю та найбільшою гідрофільністю. В загальному циркулюючому пулі ЖК на УДХК доводиться 1-3% [9].

Відомо, що тривалий пероральний прийом УДХК у дозі 10-15 мг/кг/добу призводить до зростання її вмісту в пулі ЖК до 40-90% та зниженню концентрації ендогенних ЖК [9, 10], зростає вміст УДХК в печінковій тканині (до 30%); при цьому знижується концентрація ендогенних ЖК в плазмі крові, переважно за рахунок холевої кислоти, та підвищується загальна концентрація ЖК за рахунок УДХК (до 60%) [11]. Таким чином, УДХК є конкурентним інгібітором основних ЖК на всіх рівнях їх фізіологічної дії: молекулярному, клітковому, тканинному та системному.

Механізми дії УДХК різноманітні та широко відомі. До найбільш вивчених відносяться: холеретичний, цитопротекторний, імуномодулюючий, антиапоптичний, гіпохолестеринемічний та літолітичний механізми [12, 13].

Знання ролі активації оксидативного стресу в патогенезі макро- та мікросудинної патології, нейропатії, яке доведено численними експериментальними та клінічними дослідженнями, визначає необхідність пошуку ефективних засобів, які володіють антиоксидантною активністю [14]. Альфа-ліпоєва кислота (АЛК) — природний коензим мітохондріального мультиензимного комплексу, який каталізує окисне декарбоксилювання α-кетокислот, таких як піруват і α-кетоглюторат. Основний механізм дії АЛК полягає в антиоксидантному впливі, доведеному в численних дослідженнях. Антиоксидантний ефект АЛК включає пряму дію на вільні радикали, хелатоутворюючі іони металів (заліза і міді); підвищує вміст в цитоплазмі глютатіона і вітаміну С, що визначає можливість широкого і патогенетично обґрунтованого використання препаратів АЛК при лікуванні ЦД та його ускладнень [14, 15, 16].

Мета дослідження – оцінити ефективність комплексної терапії з залученням УДХК та АЛК у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на основі вивчення динаміки клінічних симптомів й вмісту ЖК сироватки крові, а також параметрів холецистосонографії (в оглядовому й динамічному варіантах).

Матеріал та методи дослідження. У дослідження були включені 62 хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу, які знаходились на лікуванні в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», що є клінічною базою кафедри внутрішньої медицини №3 та ендокринології. Вік хворих коливався в межах 44 до 75 років. Тривалість ЦД 2 типу була від 1 до 19 років. Група була репрезентативна за віком та кількістю пробандів чоловічої та жіночої статі. Усім хворим при надходженні до стаціонару проведено ретельне обстеження з використанням загальноприйнятих клінічних, лабораторних та інструментальних досліджень.

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; при підписанні були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагноз «Хронічний холецистит» підтверджували при оцінці клініко-анамнестичних та інструментальних даних з урахуванням критеріїв, представлених у клінічному «Протоколі надання медичної допомоги хворим на хронічний холецистит» (наказ МОЗ України №271 від 13.06.2005 р.). З урахуванням класифікації щодо порушень глікемії (ВООЗ, 1999 р.), а також згідно уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги: цукровий діабет 2 типу (наказ МОЗ України №1118 від 21.12.2012 р.) встановлювали діагноз ЦД 2 типу. Верифікація діагнозу ЦД 2 типу ґрунтувалась на визначенні показників вуглеводного обміну: визначення показників короткострокового та довгострокового вуглеводних балансів – глікемічний профіль та глікозильований гемоглобін.

З метою вивчення змін моторно-евакуаторної й холесекреторної функції біліарної системи проводили двоетапне ультразвукове дослідження – холецистосонографію. На першому етапі визначали візуальні особливості жовчного міхура та його вмісту, на другому - динамічні зміни з визначенням параметрів жовчного міхура через інтервали часу (15, 30, 45, 60 хвилин) після сніданку Бойдена (2 сирих жовтка). Для визначення вмісту ЖК у сироватці крові використовували набір реактивів фірми «Dialab» (Австрія).

Хворі отримували лікування згідно протоколу №271 від 13.06.2005 р. До складу комплексного лікування увійшли цукрознижуючі препарати, лікувальне харчування, призначення спазмолітичної та антибактеріальної терапії (за показаннями), препарат УДХК у дозі 15 мг/кг/добу 4 тижні, а також препарат АЛК 600 од в/в крапельно 10 днів з наступним пероральним прийомом протягом 12 тижнів. З метою оцінки ефективності терапії оцінено клінічні симптоми, сироватковий рівень ЖК, показники оглядової й динамічної холецистосонографії через 3 місяці в динаміці лікування.

Результати дослідження та їх обговорення. У хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на 1-шу добу госпіталізації було виявлено абдомінально-больовий синдром (у 72,6%), диспептичний синдром (у 85,5%). Крім того, у 80,6% було діагностовано нейро-вегетативний синдром, а астенічний синдром мали 100% хворих (**табл. 1**).

Під впливом терапії відзначалась позитивна динаміка щодо зниження відсотку хворих з проявами диспептичного (до 8,06%), нейро-вегетативного (до 4,8%) й астенічного синдромів (до 30,6%), а також усунення проявів абдомінально-больового синдрому у 100% хворих.

Проведене дослідження показало, що застосування комплексного лікування супроводжувалось зникненням клінічної симптоматики у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу протягом 7-10 днів від початку лікування (**табл. 2**).

Таблиця 1 – Розповсюдженість клінічних синдромів у хворих на ХБХ та ЦД 2 типу та їх динаміка на тлі лікування

Клінічний синдром	Хворі з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу n=62/100% (абс. число/ %)	
Абдомінально-больовий синдром	До лікування	45/72,6%
	Після лікування	0
	p	<0,05
Диспептичний синдром	До лікування	53/ 85,5%
	Після лікування	5/ 8,06%
	p	<0,05
Нейро-вегетативний синдром	До лікування	50/ 80,6%
	Після лікування	3/ 4,8%
	p	<0,05
Астенічний синдром	До лікування	62/ 100%
	Після лікування	19/ 30,6%
	p	<0,05

Таблиця 2 – Терміни зникнення клінічного синдрому у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу на тлі комплексної терапії (M±m).

Показник	Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу n=62			
	абдомінально-больовий синдром	диспептичний синдром	астенічний синдром	нейро-вегетативний синдром
Термін зникнення клінічного синдрому, доба	7,12± ±0,26	10,14± ±0,25	8,57± ±0,29	8,29± ±0,18

Вивчення динаміки показників оглядової холецистосонографії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на тлі лікування визначило достовірні зміни (**табл. 3**).

Знайдено двократне зниження відсотку хворих з циліндричною формою ЖМ, збільшення відсотку хворих з овальною формою ЖМ та появою когорти хворих з грушоподібною формою ЖМ (17,7%), що складає майже п’яту частину всіх хворих на ХБХ та ЦД 2 типу, залучених у дослідження. Крім того, з 85% до 9,7% знизилась кількість хворих з деформацією контуру ЖМ, а також з наявністю септальної перетинки (з 88,7% до 19,4%).Спостерігається значне зниження відсотку хворих з потовщенням стінок ЖМ до 22,6%, тоді як на початку лікування подібні зміни було знайдено у 100% хворих на ХБХ та ЦД 2 типу. Відбулась позитивна динаміка з

Таблиця 3 – Динаміка показників оглядової холецистосонографії під впливом комплексної терапії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу.

Показник	Хворі з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу n=62/100% (абс. число/%)	
Форма ЖМ		
грушоподібна	До лікування	-
	Після лікування	11/ 17,7%
	p	<0,05
овальна	До лікування	12/ 19,4%
	Після лікування	29/46,8%
	p	<0,05
циліндрична	До лікування	50/ 80,6%
	Після лікування	22/ 35,5%
	p	<0,05
Деформація контуру	До лікування	53/85%
	Після лікування	6/ 9,7%
	p	<0,05
Септальні перетинки	До лікування	55/ 88,7%
	Після лікування	12/ 19,4%
	p	<0,05
Потовщення стінок ЖМ >2 мм	До лікування	62/ 100%
	Після лікування	14/ 22,6%
	p	<0,05
Вміст ЖМ		
гомогенний	До лікування	12/19,4%
	Після лікування	45/ 72,6%
	p	<0,05
негомогенний	До лікування	45/ 72,6%
	Після лікування	17/ 27,4%
	p	<0,05
сладж-феномен	До лікування	24/38,7%
	Після лікування	-
	p	<0,05
Позитивний ультразвуковий симптом Мерфі	До лікування	48/ 77,4%
	Після лікування	-
	p	<0,05

боку змін вмісту ЖМ: достовірно знизився відсоток хворих, що мали негомогенний вміст ЖМ, зникли випадки наявного сладж-феномену разом зі збільшенням відсотку хворих з гомогенним вмістом ЖМ, який виявлено майже у ¾ хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на тлі комплексного лікування. Відмічено усунення позитивного ультразвукового симптому Мерфі у всіх хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу після лікування.

Оцінено зміни параметрів динамічної холецистосонографії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії (**табл. 4**).

Під впливом комплексної терапії істотно скоротився час латентного періоду та зростали коефіцієнти випорожнення на 15, 30, 45 й 60 хвилинах

Таблиця 4 - Динаміка показників динамічної холецистосонографії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії

Показник, одиниця вимірювання	Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу n = 62	
	До лікування	Після лікування
Час латентного періоду, хвилини	29,7±0,4	14,7±0,4 $p_{1та2}$<0,05
Об'єм ЖМ початковий (V0), см3	82,6±1,3	51,7±1,03 $p_{1та2}$<0,05
Коефіцієнт випорожнення ЖМ		
на 15 хв (%)	0	2,6±0,4 $p_{1та2}$<0,05
на 30 хв (%)	2,4±0,8	7,9±0,3 $p_{1та2}$<0,05
на 45 хв (%)	8,5±0,3	15,7±0,7 $p_{1та2}$<0,05
на 60 хв (%)	18,1±0,2	35,2±0,5 $p_{1та2}$<0,05
Об'єм ЖМ кінцевий, см3	67,1±0,7	23,8±1,1 $p_{1та2}$<0,05
Індекс скорочення V max/ V min	1,22±0,2	2,8±0,4 $p_{1та2}$<0,05

(p<0,05). Крім того, знайдено зменшення початкового й кінцевого об'ємів ЖМ на тлі лікування у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу (p<0,05). Індекс скорочення ЖМ під впливом лікування у хворих за коморбідності ХБХ та ЦД 2 типу достовірно зростав (p<0,05).

У **таблиці 5** представлено дані щодо динаміки ЖК сироватки крові під впливом терапії у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу.

Таблиця 5 - Вміст ЖК сироватки крові у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу під впливом терапії (M±m)

Показник	Хворі на ХБХ та ЦД 2 типу n=62	
	До лікування	Після лікування
ЖК, ммоль/л	2,57±0,12	0,68±0,09 $p_{1та2}$<0,05

Знайдено достовірне зниження вмісту ЖК сироватки крові у хворих з поєднаним перебігом ХБХ та ЦД 2 типу на тлі лікування з використанням комбінації препаратів УДХК та АЛК.

Проведене дослідження показало, що комплексна схема лікування хворих на ХБХ та ЦД 2 типу з використанням препаратів УДХК та АЛК спричиняла позитивні зміни. Зниження відсотку

хворих з циліндричною формою ЖМ разом зі зростанням відсотку випадків овальної форми ЖМ, поява майже 1/5 частини всіх випадків з грушоподібною формою, а також зниження початкового й кінцевого об'ємів ЖМ свідчить про покращення пружності ЖМ. Зниження тривалості латентного періода і збільшення коефіцієнтів випорожнення ЖМ розглядається як зменшення проявів холецистопарезу та покращення кінезу ЖМ, а істотне зниження відсотку випадків деформації контуру ЖМ та наявності септальної перетинки є ознаками усунення запалення в ділянці ЖМ.

Отримані зміни під впливом лікування пов'язані з тим, що збагачення жовчі УДХК призводять до змін жовчі у бік зростання її гідрофільності, покращує секреторну функцію гепатобіліарної системи, запобігає холестазу й володіє антизапальними ефектами [8, 12, 13, 17].

З іншого боку, позитивна динаміка з боку параметрів відповідальних за моторно-евакуаторну функцію ЖМ обумовлена ефектами АЛК щодо усунення виразності діабетичної полінейропатії [15, 16, 18].

Висновки. Залучення до складу комплексної терапії препаратів УДХК та АЛК супроводжувалось позитивними ефектами за рахунок покращення скорочувальної здатності ЖМ, зниженням вмісту ЖК сироватки, що забезпечувало покращення моторно-евакуаторної й холесекреторної функцій ЖМ і клінічного стану хворих шляхом усунення абдомінально-больового та зменшення відсотку хворих на ХБХ та ЦД 2 типу з проявами диспептичного, нейро-вегетативного й астенічного синдромів.

Перспективи подальшого дослідження. Отримані дані визначили, що додавання до комплексної терапії препаратів УДХК та АЛК покращує клінічний стан хворих та впливає на функціональний стан біліарної системи. В подальшому результати дослідження можуть бути використані лікарями в клінічний практиці.

References

1. Chhabra A, Grover S, Vill A, Singh AP. Gallbladder disease in type-2 Diabetes mellitus patients. *IJMDS*. 2013; 2(1): 7-15.
2. Dedov II, Shestakova MV, Aleksandrov AA, Galstyan GR, Grigoryan OR, Esayan RM, et al. Klinicheskie rekomendatsii «Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bolnym sakharnym diabetom» (6-y vypusk) [Standards of specialized diabetes care. Edited by Dedov II, Shestakova MV (6th edition)]. *Diabetes mellitus*. 2013; 16(1S): 1-120 [Russian]
3. Wang W, Li N. The association of gallstone disease and diabetes mellitus. A meta-analysis. *Saudi Med J*. 2014; 35(9): 1005-1012.
4. Loranskaya ID, Kukushkin ML, Panina NA. Biliarnye disfunktsii i ikh profilaktika [Biliary dysfunctions and their prevention]. *Eksper i klin gastroenterol.* 2011; 5: 48-52. [Russian]
5. Radchenko VG, Shabrov AV, Zinoveva EN, Sitkin SI. *Zabolevaniya pecheni i zhelchevyvodyashchikh puteĭ: rukovodstvo dlya vracheĭ* [Diseases of the liver and biliary tract: a guide for doctors]. SPb: Spetslit; 2011. 526 s. [Russian]
6. Bajwa N, Bajwa R, Ghumman A, Agrawal RM. The gallstone story: Pathogenesis and epidemiology. *Pract Gastroenterol.* 2010; 34(9): 11-23.
7. Timoshenko GYu. Vikovi osoblivosti dinamiki vmistu faktoru rostu fibroblastiv 19 v sirovattsi krovi u khvorikh na tsukroviy diabet 2 tipu ta biliarnu patologiyu [Age-specific features of the dynamics of fibroblast growth factor 19 content in patients with type 2 diabetes and biliary pathology. *Visnik problem biologiyi i meditsini*. 2020; 1(155): 204-207. [Ukrainian]
8. Troisi G, Crisciotti F, Gianturco V, D'Ottavio E, Lo Iacono C, Formosa V, et al. The treatment with urso- deoxycholic acid in elderly patients affected by NAFLD and metabolic syndrome: a case-control study. *Clin Ter*. 2013; 164(3): 203-207. doi: 10.7417/CT.2013.1550
9. Makhov VM, Ugryumova LN, Balakhonov AA, Mamiyeva ZA. Ursodezoksikholevaya kislota: vzglyad terapevta [Ursodeoxycholic acid: a therapist's view]. *Med sovet*. 2017; 5: 112-116. [Russian]
10. Banerjee B, Shaheen NJ, Martinez JA, Hsu CH, Trowers E, Gibson BA, et al. Clinical Study of Ursodeoxycholic Acid in Barrett's Esophagus Patients. *Cancer Prev Res (Phila).* 2016; 9(7): 528–533. doi: 10.1158/1940-6207. CAPR-15-0276
11. Fujita K, Iguchi Y, Une M, Watanabe S. Ursodeoxycholic Acid Suppresses Lipogenesis in Mouse Liver: Possible Role of the Decrease in β-Muricholic Acid, a Farnesoid X Receptor Antagonist. *Lipids*. 2017; 52(4): 335–344.
12. Zhuravlova LV, Krivonosova OM. Primenenie ursodezoksikholevoy kisloty v kompleksnoy terapii metabolicheskogo sindroma [The use of ursodeoxycholic acid in the complex therapy of metabolic syndrome]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 4(78): 90-96. [Russian]
13. Anokhina GA, Kharchenko VV, Opanasyuk ND, Lopukh IYa, Yakubovskaya IO. Nekotorye aspekty primeneniya preparatov ursodezoksikholevoy kisloty v sochetanii s ekstraktami rasteniy v lechenii zabolevaniy gepatobiliarnoy

sistemy [Some aspects of the use of ursodeoxycholic acid preparations in combination with plant extracts in the treatment of diseases of the hepatobiliary system]. *Suchasna gastroenterologiya*. 2014; 1(75): 49-54. [Russian]
14. Mokhort TV. Alfa-lipoevaya kislota: polifaktornoe vliyanie i obosnovanie vozmozhnosteĭ ispolzovaniya pri sakharnom diabete [Alpha lipoic acid: a polyfactorial effect and justification for its use in diabetes mellitus]. *Problemi endokrinnoï patologiï*. 2017; 3: 55-63. [Russian]
15. Pop-Busui R, Ang L, Holmes C, Gallagher K, Feldman EL. Inflammation as a therapeutic target for diabetic neuropathies. *Curr Diab Rep*. 2016; 16(3): 29. doi: 10.1007/s11892-016-0727-5
16. Vallianou N, Evangelopoulos A, Koutalas P. Alpha-lipoic Acid and diabetic neuropathy. *Rev Diabet Stud*. 2009 Winter; 6(4): 230-6. doi: 10.1900/RDS.2009.6.230
17. Festi D, Montagnani M, Azzaroli F, Lodato F, Mazzella G, Roda A, et al. Clinical efficacy and effectiveness of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver diseases. *Curr Clin Pharmacol*. 2007; 2(2): 155-177. doi: 10.2174/157488407780598171
18. Zhuravlova LV, Krivonosova OM. *Aktualni pidkhody do likuvannya khvorykh na tsukrovyi diabet: navchalnyi posibnyk* [Relevant go to add ailments to diabetics: a newcomer]. K: Medkniga; 2019. 123 s. [Ukrainian]

УДК 616.366-002-078-085:616.379-008.64

ДИНАМИКА КЛИНИЧЕСКИХ СИМПТОМОВ И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У БОЛЬНЫХ ХРОНИЧЕСКИМ БЕСКАМЕННЫМ ХОЛЕЦИСТИТОМ НА ФОНЕ САХАРНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА ПОД ВЛИЯНИЕМ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ

Тимошенко Г. Ю.

Резюме. Актуальной проблемой современной медицинской науки и практики является стремительный рост распространенности коморбидной патологии среди населения всего мира. Среди нозологических форм, которые довольно часто сочетаются между собой, выделяют болезни сердечно-сосудистой системы, пищеварительного тракта и эндокринные заболевания, а именно сахарный диабет 2 типа. Заболевания желчевыводящих путей, в виде хронического бескаменного холецистита, встречается у больных сахарным диабетом 2 типа чаще, чем при его отсутствии. Не вызывает сомнений, что сочетание заболеваний желчного пузыря и сахарного диабета 2 типа значительно влияет на течение и прогноз обоих заболеваний, а развитие осложнений является одной из главных причин инвалидизации и смертности больных. В связи с этим, приоритетными направлениями охраны здоровья является поиск профилактических мероприятий по устранению развития заболеваний, их осложнений и коррекция терапевтических схем.

Целью исследования была оценка эффективности комплексной терапии с добавлением препаратов урсодезоксихолевой кислоты и альфа-липоевой кислоты у больных с сочетанным течением хронического бескаменного холецистита и сахарного диабета 2 типа на основе изучения динамики клинических симптомов и содержания желчных кислот сыворотки крови, а также параметров холецистосонографии (в обзорном и динамическом вариантах).

В ходе исследования было обследовано 62 больных с сочетанным течением хронического бескаменного холецистита и сахарного диабета 2 типа. Возраст больных колебался в пределах 44 до 75 лет. Длительность сахарного диабета 2 типа была от 1 до 19 лет. Группа была репрезентативна по возрасту и количеству пробандов мужского и женского пола. Всем больным при поступлении в стационар проведено тщательное обследование с использованием общепринятых клинических, лабораторных и инструментальных исследований.

В состав комплексного лечения вошли сахароснижающие препараты, лечебное питание, назначение спазмолитической и антибактериальной терапии (по показаниям), препараты урсодезоксихолевой кислоты в дозе 15 мг/кг/сут 4 недели, а также препараты альфа-липоевой кислоты 600 ед в/в капельно 10 дней с последующим пероральным приемом в течение 12 недель. С целью оценки эффективности терапии оценены клинические симптомы, сывороточный уровень желчных кислот, показатели обзорной и динамической холецистосонографии через 3 месяца в динамике лечения.

Проведенное исследование показало, что добавление в состав комплексной терапии препаратов урсодезоксихолевой кислоты и альфа-липоевой кислоты сопровождалось положительными эффектами за счет улучшения сократительной способности желчного пузыря, снижением содержания желчных кислот сыворотки, обеспечивало улучшение моторной и холесекреторной функций желчного пузыря и клинического состояния больных путем устранения абдоминально- болевого и уменьшение процента больных хроническим бескаменнным холециститом и сахарным диабетом 2 типа с проявлениями диспептического, нейро-вегетативного и астенического синдромов.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 типа, желчные кислоты, хронический бескаменный холецистит, холецистосонография, урсодезоксихолева кислота, альфа-липоевая кислота.

UDC 616.366-002-078-085:616.379-008.64

Dynamics of Clinical Symptoms and Functional State of the Biliary System in Patients with Chronic Acalculous Cholecystitis on the background of Type 2 Diabetes Mellitus under the Influence of Complex Therapy

Tymoshenko Galyna

Abstract. The urgent problem of modern medical science and practice is the rapid increase of comorbid pathology spreading among the population of the whole world. Among the nosological forms, which are quite often combined with each other, there are cardiovascular system, digestive tract and endocrine diseases, namely type 2 diabetes mellitus. Diseases of the biliary tract, in the form of chronic acalculous cholecystitis, occur in patients with type 2 diabetes more often than in its absence. There is no doubt that the combination of diseases of the gallbladder and type 2 diabetes significantly affects the course and prognosis of both diseases, and the development of complications is one of the main causes of disability and mortality in patients. In this regard, the priority areas of health protection are the search for preventive measures to eliminate the development of diseases, their complications and the amendment of therapeutic patterns.

The purpose of the study was to evaluate the efficacy of complex therapy with the addition of ursodeoxycholic acid and alpha-lipoic acid in patients with concomitant chronic acalculous cholecystitis and type 2 diabetes on the basis of studying the dynamics of clinical symptoms and the content of bile acids in blood serum, as well as parameters of cholecystosonography (in overview and dynamic versions).

Material and methods. In the course of the study, 62 patients with the combined course of chronic hepatitis and diabetes mellitus were examined. The age of the patients ranged from 44 to 75 years old. The duration of type 2 diabetes was from 1 to 19 years. The group was representative in terms of age and number of male and female probands. Upon admission to the hospital, all patients underwent a thorough examination using generally accepted clinical, laboratory and instrumental studies.

Results and discussion. The complex treatment included hypoglycemic drugs, medical nutrition, prescription of antispasmodic and antibacterial therapy, ursodeoxycholic acid drugs at a dose of 15 mg / kg / day for 4 weeks, as well as preparations of alpha-lipoic acid 600 I / V drip for 10 days, followed by oral administration in within 12 weeks. In order to assess the effectiveness of therapy, clinical symptoms, serum levels of fatty acids, indicators of survey and dynamic cholecystosonography were evaluated after 3 months in the dynamics of treatment.

Conclusion. The study showed that the addition of ursodeoxycholic acid and alpha-lipoic acid to the complex therapy was accompanied by positive effects due to an improvement in the contractility of the gallbladder, a decrease in the serum fatty acid content, improved the motor and cholesecretory functions of the gallbladder and the clinical condition of patients by eliminating abdominal pain and reducing the percentage of patients with chronic acalculous cholecystitis and type 2 diabetes with manifestations of dyspeptic, neuro-vegetative and asthenic syndromes.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, bile acids, chronic acalculous cholecystitis, cholecystosonography, ursodeoxycholic acid, alpha-lipoic acid.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.145
УДК 616.127-005.8-036.11:616.379-008.64]-078-06:616.124.2

Фельдман Д. А.[1], Риндіна Н. Г.[1], Кравчун П. Г.[1], Крайз І. Г.[2], Забашта В. Ф.[3]

ПРОГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АСИМЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГІНІНУ ЩОДО РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ В ГОСПІТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА З ЕЛЕВАЦІЄЮ СЕГМЕНТА ST У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ 2 ТИПУ

[1]Харківський національний медичний університет, кафедра внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої, Україна

[2]Харківська клінічна лікарня на залізничному транспорті № 1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця», 1 кардіологічне відділення, Україна

[3]Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Харків, Україна

f.d.a.diana@gmail.com

Мета – визначити прогностичне значення асиметричного диметиларгініну щодо розвитку ускладнень в госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Дизайн дослідження склали 120 хворих. Хворі, які брали участь у дослідженні, були розподілені на 2 групи: 1 група – хворі на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу (n=70), 2 група – хворі на гострий інфаркт міокарда без супутнього цукрового діабету 2 типу (n=50). Контрольну групу склали 20 майже здорових осіб, серед яких 12 жінок (60%) та 8 чоловіків (40%) (середній вік – 45,17±2,88 років). Хворі були розподілені на 3 тертілі за рівнем асиметричного диметиларгініну (ADMA): ADMA ⩽ 1,45 мкмоль/л – 1-ий тертіль; 1.45 мкмоль/л < ADMA ⩽ 1.98 мкмоль/л – 2-ий тертіль; ADMA >1.98 мкмоль/л – 3-ій тертіль.

Усім хворим на гострий інфаркт міокарда, які були включені до дослідження, проводились загальні клінічні та інструментальні обстеження. Учасникам дослідження на першу добу гострого інфаркту міокарда було визначено рівень ADMA з використанням комерційної тест-системи «Human Asymmetrical Dimethylarginine ELISA».

За результатами дослідження було встановлено, що у хворих на гострий інфаркт міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу рівень ADMA був вищим ніж у хворих без супутнього цукрового діабету 2 типу у 2,57 разів (p <0,05). У хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу ADMA дорівнював – 1,57±0,11 мкмоль/л, у хворих на гострий інфаркт міокарда без цукрового діабету 2 типу – 0,61±0,06 мкмоль/л.

Значення показника ADMA >1,13 мкмоль/л у хворих на гострий інфаркт міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу є предиктором виникнення гострої лівошлуночкової недостатності.

За тертілями ADMA був визначений клас тяжкості гострий інфаркт міокарда за шкалою Killip. Привертає увагу той факт, що більш тяжкі класи тяжкості гострого інфаркту міокарда за шкалою Killip спостерігалися у хворих, показник ADMA яких відносився до групи 3-ого тертілю.

Було визначено значення показника ADMA >2,08 мкмоль/л у хворих на гострий інфаркт міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що стало предиктором виникнення такого життєзагрозливого стану, як кардіогенний шок.

Таким чином, асиметричний диметиларгінін виявляє предикторні якості у відношенні до розвитку гострої лівошлуночкової недостатності при значенні показника >1,13 мкмоль/л; до розвитку кардіогенного шоку при значенні показника >2,08 мкмоль/л протягом госпітального періоду гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на супутній цукровий діабет 2 типу.

Ключові слова: асиметричний диметиларгінін, гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями», № державної реєстрації 0120U102025.

Вступ. Асиметричний диметиларгінін – маркер ендотеліальної дисфункції, що представляє собою метильоване похідне з L-аргініну. Являючись структурним аналогом L-аргініну, ADMA має властивість пригнічувати синтазу NO, що призводить до зменшення утворення NO у кровоносних судинах та інших тканинах. У останні роки значну увагу дослідників привертає потенційна роль ADMA у розвитку серцево-судинних захворювань [1].

Окрім безпосереднього впливу ADMA на порушення процесів вазодилятації серед хворих зі стабільними формами ішемічної хвороби серця (ІХС), встановлено, що ADMA має прямий кореляційний

зв'язок зі ступенем атеросклеротичного ураження коронарних артерій та виразністю жорстокості судин [2].

Згідно з даними численних досліджень, підвищений рівень ADMA у плазмі крові хворих спостерігався при поєднанні ішемічної хвороби серця (ІХС) з наступними факторами ризику: гіперхолестеринемією, гіпертензією, цукровим діабетом (ЦД) 2 типу та інсулінорезистентністю, гіпертриглицеридемією, гіпергомоцистеїнемією [1, 3-10]. Актуальним залишається вивчення взаємозв'язку маркерів дисфункції ендотелію з ремоделюванням судин, розвитком і прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, у тому числі й у хворих з ЦД 2-го типу, для яких характерний прискорений перебіг атеросклеротичного процесу [11-16].

На теперішній час незаперечною є концепція загального серцево-судинного ризику, яка розглядає ендотеліальну дисфункцію, як прояв системного атеросклерозу [17].

На сьогоднішній день, захворюваність на серцево-судинні захворювання в Україні складає 1 639,9 особи на 100 000 населення. Згідно зі статистичними даними різних країн світу, клінічні форми ІХС діагностують у 15-20% дорослого населення [18].

Згідно зі статистичними даними в Україні у першому півріччі 2020 року хвороби серцево-судинної системи – основна причина смерті серед населення. Так, від захворювань системи кровообігу за перші 6 місяців 2020 року померло 196 567 осіб, у тому числі від ІХС – 135 867 осіб [19].

За даними ВООЗ, у віці 50-54 років смертність від ІХС становить 404-467 чоловік на 100 тис. населення у світі. Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) є одним з найбільш частих проявів ІХС і однією з перших причин смерті в розвинених країнах. Важливо відзначити, що близько половини смертей припадає на першу годину від початку захворювання [20].

ГІМ та ЦД 2 типу є поширеними та часто поєднаними захворюваннями [21].

Поширеність ЦД в Україні складає 1264500 осіб. Нині, в світі, 347 млн. людей хворіють на ЦД, 90% з них страждають на ЦД 2 типу. Отже, ЦД 2 типу є глобальною проблемою не лише в Україні, але і в усьому світі. [22]. У хворих на ГІМ ЦД 2 типу спостерігається у 20% випадків, що значно вище його поширеності серед всієї популяції [23].

ГІМ в 3 рази частіше розвивається при наявності ЦД 2 типу [24] та відрізняється більш тяжким перебігом [25], зустрічається у більш молодих пацієнтів [26]. Окрім того, ЦД 2 типу сприяє прогресуванню коронарного атеросклерозу. Коронарна патологія у людей, що мають в анамнезі ЦД 2 типу, перебігає на тлі посилюючого його діабетичного ураження – діабетичної кардіоміопатії, на тлі якої частіше розвивається гостра серцева недостатність зі зниженням глобальної скоротимості міокарда аж до кардіогенного шоку [27], що збільшує госпітальну смертність при ГІМ більше ніж в 15 разів.

Відомо, що ризик смерті в результаті ГІМ у хворих на ЦД значно вищий, ніж у осіб без порушення вуглеводного обміну. За даними регістра GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) у хворих зі встановленим діагнозом ЦД, госпітальна смертність від ГІМ з підйомом ST, ГІМ без підйому ST та нестабільної стенокардії складає 11,7%; 6,3%; 2,9%, відповідно. Вищезазначені показники значно вищі відповідних у осіб без порушення вуглеводного обміну (ЦД) – 6,4%; 5,1%; 2,9%, відповідно.

Серед хворих на ЦД у віці 40-50 років в 40-60% випадків діагностують ІХС у різних клінічних варіантах. При цьому встановлено, що хворі на ЦД 2 типу більш схильні до розвитку атеросклерозу, взагалі, і коронарних артерій, зокрема. Це пов'язано, по-видимому, з частою асоціацією ЦД 2 типу з додатковими факторами ризику – ожирінням, дисліпідемією, артеріальною гіпертензією. Приблизно у 40-50% хворих на ЦД безпосередньою причиною смерті виявляється ГІМ, при цьому у жінок він розвивається так часто, як і у чоловіків [20].

У хворих на ЦД 2 типу кардіоваскулярний ризик підвищений в порівнянні з особами без метаболічних порушень. За даними Y. Huang та співавторів, навіть пацієнти з предіабетом мають високий кардіоваскулярний ризик, що потребує уточнення його патогенетичних механізмів. В основі атеросклеротичного ураження судин лежить порушення функції ендотелія судин [28].

На сьогоднішній день провідною патогенетичною ланкою, що поєднує розвиток атеросклерозу, ЦД 2 типу, артеріальної гіпертензії, хронічної хвороби нирок є ендотеліальна дисфункція [29].

Ендотеліальна дисфункція характеризується зрушенням в роботі ендотелію в сторону зменшення вазодилятації, прозапальними і протромботичними станами [1].

Актуальним є вивчення взаємозв'язку маркерів дисфункції ендотелія з ремоделюванням судин, розвитком та прогресуванням атеросклеротичного ураження судин, у тому числі і у хворих на ЦД 2 типу, для яких характерно прискорене прогресування атеросклеротичного процесу [30].

Мета дослідження. Визначити прогностичне значення асиметричного диметиларгініну щодо розвитку ускладнень в госпітальному періоді гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Матеріал та методи дослідження. Об'єкт дослідження: гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2-го типу.

Дизайн дослідження склали 120 хворих. Хворі, які брали участь у дослідженні, були розподілені на 2 групи: 1 група – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу (n=70), 2 група – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу (n=50). Щодо віку та статі обстежуваних: участь у дослідженні взяли 60 чоловіків (50%) та 60 жінок (50%); середній вік – 66,35±0,91 років, p<0,05. Контрольну групу склали 20 майже здорових осіб, серед яких 12 жінок (60%) та 8 чоловіків (40%). Середній вік склав 45,17±2,88 років.

Хворі були розподілені на 3 тертілі за рівнем ADMA: ADMA ⩽ 1,45 мкмоль/л – 1-ий тертіль, 1.45 мкмоль/л < ADMA ⩽ 1.98 мкмоль/л – 2-ий тертіль; ADMA > 1.98 мкмоль/л – 3-ій тертіль.

Обстеження пацієнтів проводилося на базі комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради у кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда та Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця» у 1-ому кардіологічному відділенні.

Дослідження виконано з дотриманням основних положень «Правила етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів та завдань дослідження, підписали добровільну інформовану згоду щодо участі у ньому. Були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Діагнози ГІМ та ЦД 2 типу встановлювали згідно з актуальними наказами Міністерства охорони здоров'я України та світу. Діагноз ГІМ було встановлено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України №455 від 02.07.2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST», наказом Міністерства охорони здоров'я України №436 від 03.07.2006 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST».

Діагноз ЦД 2 типу було встановлено згідно з сумісними рекомендаціями Американської діабетичної асоціації (ADA-American diabetes association) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD-European association for the study of diabetes) – 2015 рік.

Усім хворим, які були включені до дослідження, проводились загальні клінічні та інструментальні обстеження. Учасникам дослідження на першу добу ГІМ було визначено рівень ADMA з використанням комерційної тест-системи «Human Asymmetrical Dimethylarginine ELISA».

Статистична обробка отриманих даних була проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: M±m, вірогідності й рівню достовірності (p). При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусовського розподілу, використовували U-критерій Манна-Уітні для незалежних вибірок. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами дослідження було встановлено, що у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу рівень ADMA був вищим ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу у 2,57 разів (p<0,05). Таким чином, у хворих на ГІМ в поєднанні з супутнім ЦД 2 типу спостерігалася гіперактивність маркеру ендотеліальної дисфункції – ADMA, що продемонстровано на **рис. 1**, **2** та у **таблиці 1**.

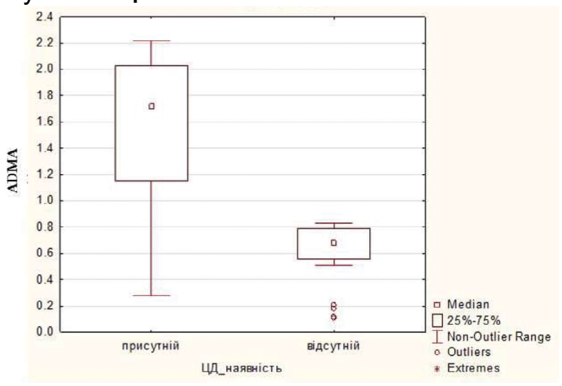

Рис. 1. Характеристика показника ADMA згідно наявності чи відсутності у хворих супутнього цукрового діабету 2 типу (за медіаною)

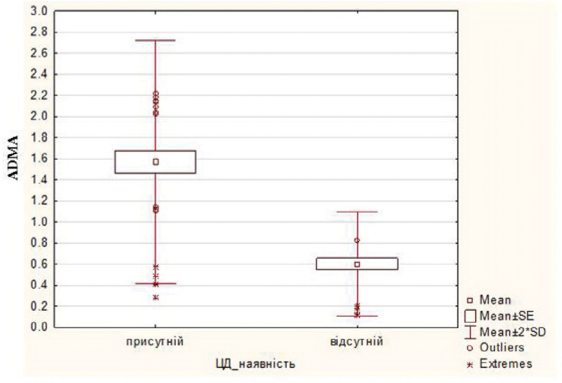

Рис. 2. Характеристика показника ADMA згідно наявності чи відсутності у хворих супутнього цукрового діабету 2 типу (за середнім значенням)

Таблиця 1 – Характеристика показника ADMA згідно наявності чи відсутності у хворих супутнього цукрового діабету 2 типу

Показники	1 група (хворі з супутнім ЦД 2 типу) (n_2=70)	2 група (хворі без супутнього ЦД 2 типу) (n_1=50)	Контрольна група (n_0=20)	Критерій Манна-Уітні, p
ADMA	1,57±0,11 мкмоль/л	0,61±0,06 мкмоль/л	0,17±0,023 мкмоль/л	p_{01}=0,008 p_{02}= 0,0004 p_{12}=0,0000

Під час госпітального періоду, який складав 14 днів після перенесеного ГІМ, було виявлено наступні ускладнення: гостра лівошлуночкова недостатність, кардіогенний шок, рецидив ГІМ, порушення ритму та провідності серця.

Значення показника ADMA >1,13 мкмоль/л у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу стало предиктором виникнення гострої лівошлуночкової недостатності.

У **таблиці 2** та на **рис. 3** наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношення розвитку гострої лівошлуночкової недостатності протягом 6-місячного спостереження хворих після перенесеного ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу. Показник ADMA виявив наступні характеристики чутливості (66,67%) та специфічності (86,96%).

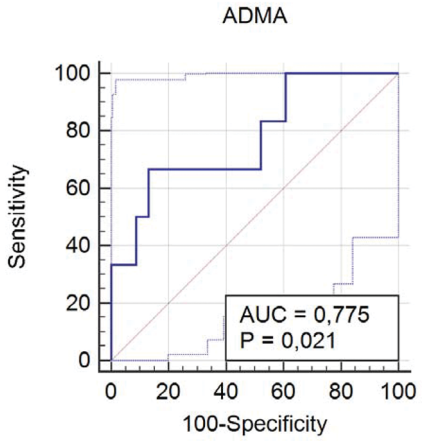

Рис. 3. Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку гострої лівошлуночкової недостатності після перенесеного ГІМ у хворих на ЦД 2 типу

Таблиця 2 – Площі під ROC-кривою (AUC) (Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку гострої лівошлуночкової недостатності після перенесеного ГІМ у хворих на ЦД 2 типу)

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,775	0,119	0,583	0,908

За тертілями ADMA був визначений клас тяжкості ГІМ за шкалою Killip. Привертає увагу той факт, що більш тяжкі класи тяжкості ГІМ за шкалою Killip спостерігалися у хворих, показник ADMA яких відносився до групи 3-ого тертілю. У **таблиці 3** продемонстровані результати розподілу ADMA за тертілями згідно з класами тяжкості ГІМ за шкалою Killip.

Таблиця 3 – Розподіл ADMA за тертілями згідно з класами тяжкості ГІМ за шкалою Killip

	1-ий тертіль	2-ий тертіль	3-ій тертіль
I клас	60%	40%	55,56%
II клас	-	30%	11,11%
III клас	40%	20%	-
IV клас	-	10%	33,33%

На **рис. 4-6** продемонстровані класи тяжкості ГІМ за шкалою Killip окремо за кожним тертілєм.

Рис. 4. Класи тяжкості ГІМ за шкалою Killip для групи 1-ого тертілю

Рис. 5. Класи тяжкості ГІМ за шкалою Killip для групи 2-ого тертілю

Рис. 6. Класи тяжкості ГІМ за Шкалою Killip для групи 3-ого тертілю

Було визначено значення показника ADMA >2,08 мкмоль/л у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу, що стало предиктором виникнення такого життєзагрозливого стану, як кардіогенний шок.

У **таблиці 4** та на **рис. 7** наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою ADMA показав прогностичні властивості у відношенні розвитку кардіогенного шоку після перенесеного ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу. Показник ADMA виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (72%).

Таблиця 4 – Площі під ROC-кривою (AUC). (Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку кардіогенного шоку після перенесеного ГІМ у хворих на ЦД 2 типу)

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
ADMA	0,860	0,07	0,681	0,960

Наявність метаболічних порушень у хворих на ГІМ в поєднанні з ЦД 2 типу була виявлена й іншими дослідниками.

У багатьох дослідженнях продемонстровано взаємозв'язок дисфункції ендотелію в залежності від рівня ADMA з розвитком і прогресуванням серцево-судинної патології у поєднанні з ЦД 2 типу. У хворих на ІХС з супутнім ЦД 2 типу показник ADMA дорівнював 2,22±0,58 мкмоль/л; у хворих на ІХС без супутнього ЦД 2 типу – 2,29+/-0,12 мкмоль/л; в контрольній групі - 0,46±0,12 мкмоль/л [31].

На першу добу ГІМ одразу після коронаровентрикулографії у хворих із супутнім ЦД 2 типу показник ADMA дорівнював 1,031±0,038 мкмоль/л; на першу добу ГІМ одразу після коронаровентрикулографії у хворих без супутнього ЦД 2 типу – 0,51±0,026 мкмоль/л; у хворих на ГІМ з супутнім

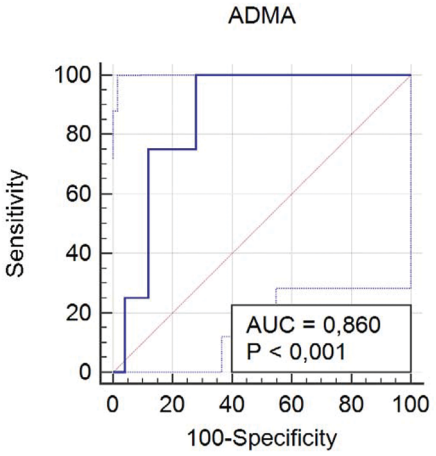

Рис. 7. Предикторна інформативність ADMA щодо розвитку кардіогенного шоку після перенесеного ГІМ у хворих на ЦД 2 типу

ЦД 2 типу на 14-ту добу після коронаровентрикулографії – 0,841±0,0317 мкмоль/л [32].

Висновки. Асиметричний диметиларгінін виявляє предикторні якості у відношенні до розвитку гострої лівошлуночкової недостатності при значенні показника > 1,13 мкмоль/л; до розвитку кардіогенного шоку при значенні > 2,08 мкмоль/л протягом госпітального періоду гострого інфаркту міокарда з елевацією сегмента ST у хворих на цукровий діабет 2 типу.

Порушення ендотеліальної функції, виявленої за допомогою асиметричного диметиларгініну можуть мати цінність у відношенні до несприятливого прогнозу гострого інфаркту міокарда в госпітальному періоді.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше вивчення маркеру ендотеліальної дисфункції – асиметричного диметиларгініну в якості предиктора несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда в поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

References

1. Rodionov RN, Blokhin IO, Galagudza MM, Shlyakhta EV, Lentu SR. Assymetrychnij dymetylargynyn y ego rol' v etyologyy y patogeneze serdechno-sosudystyh zabolevany [Asymmetric dimethylarginine and its role in the etiology and pathogenesis of cardiovascular diseases]. *Arterial hypertension*. 2008; 14(4): 306-314. [Russian] doi: 10.18705/1607-419X-2008-14-4-306-314
2. Zhuravleva LV, Lopina NA. Uroven' assymetrychnogo dymetylargynyna i ego znachenye v dyagnostyke aterosklerotycheskogo porazhenyja koronarnyh sosudov [The level of asymmetric dimethylarginine and its importance in the diagnosis of atherosclerotic lesions of the coronary vessels]. *Medicines of Ukraine Plus*. 2016; 3(28): 45-50. [Russian]
3. Herrera MD, Mingorance C, Rodríguez-Rodríguez R, Alvarez de Sotomayor M. Endothelial dysfunction and aging: an update. Ageing Research Reviews. 2010; 9(2): 142-152. doi: 10.1016/j.arr.2009.07.002
4. Hirsch L, Shechter A, Feinberg MS, Koren-Morag N, Shechter M. The impact of early compared to late morning hours on brachial endothelial function and long-term cardiovascular events in healthy subjects with no apparent coronary heart disease. *International journal of cardiology*. 2011; 151: 342-347. doi: 10.1016/j.ijcard.2010.08.069

5. Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. Current medicinal chemistry. 2012; 19: 2504-2520. doi: 10.2174/092986712800493057
6. Matsuzawa Y, Sugiyama S, Sumida H. Peripheral endothelial function and cardiovascular events in high-risk patients. *Journal of the American Heart Association*. 2013; 2: 1-21. doi: 10.1161/JAHA.113.000426
7. Ras RT, Streppel MT, Draijer R, Zock PL. Flow-mediated dilation and cardiovascular risk prediction: a systematic review with meta-analysis. *International journal of cardiology*. 2013; 168: 344-351. doi: 10.1016/j.ijcard.2012.09.047
8. Reriani M, Sara JD, Flammer A, Gulati R, Li J, Rihal C. Lerman Coronary endothelial function testing provides superior discrimination compared to standard clinical risk scoring in prediction of cardiovascular events. *Coronary Artery Disease*. 2016; 27(3): 213-220. doi: 10.1097/MCA.0000000000000347
9. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, Feinberg MS, Hiersch L. Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *The American journal of cardiology*. 2014; 113: 162-167. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.08.051
10. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *European heart journal cardiovascular Imaging*. 2014; 15: 736-746. doi: 10.1093/ehjci/jet256
11. Aronson D, Edelman ER. Coronary artery disease and diabetes mellitus. *Cardiology Clinics*. 2014; 32(3): 439-455. doi: 10.1016/j.ccl.2014.04.001
12. Hamilton SJ, Watts GF. Endothelial Dysfunction in Diabetes: Pathogenesis, Significance, and Treatment. *The Review of Diabetic Studies*. 2013; 10(2-3): 133-156. doi: 10.1900/RDS.2013.10.133
13. Hong Z, Reeves KJ, Sun Z, Li Z, Brown NJ, Meininger GA. Vascular smooth muscle cell stiffness and adhesion to collagen I modified by vasoactive agonists. *PLoS ONE*. 2015; 10: 12. doi: 10.1371/journal.pone.0119533
14. Hong Z, Sun Z, Li M, Li Z, Bunyak F, Ersoy I. Vasoactive agonists exert dynamic and coordinated effects on vascular smooth muscle cell elasticity, cytoskeletal remodelling and adhesion. *Journal of Physiology*. 2014; 592(6): 1249-1266. doi: 10.1113/jphysiol.2013.264929
15. Meng L, Park J, Cai Q, Lanting L, Reddy MA, Natarajan R. Diabetic conditions promote binding of monocytes to vascular smooth muscle cells and their subsequent differentiation. *The American Journal of Physiology*. 2010; 298(3): 736-745. doi: 10.1152/ajpheart.00935.2009
16. Naito R, Kasai T. Coronary artery disease in type 2 diabetes mellitus: Recent treatment strategies and future perspectives. *World Journal of Cardiology*. 2015; 7(3): 119-124. doi: 10.4330/wjc.v7.i3.119
17. Shulkina SG, Smirnova EN, Zhelobov VG. Klynycheskoe znachenye markerov endotelyal'noj dysfunkcyy v dyagnostyke funkcyonal'nogo sostojanyja pochek u bol'nыh s arteryal'noj gypertenzyej v sochetanyy s ozhyrenyem [Clinical significance of markers of endothelial dysfunction in the diagnosis of the functional state of the kidneys in patients with arterial hypertension combined with obesity]. *Journal of scientific articles Health and education in the XXI century.* 2016; 18(5): 19-24. [Russian]
18. Gorbas IM, Smirnova IP. Epydemyologycheskye aspektы serdechno-sosudystыh zabolevanyj [Epidemiological aspects of cardiovascular diseases]. [Russian]. Available from: https://compendium.com.ua/clinical-guidelines/cardiology/section-3/glava-1-epidemiologicheskie-aspekty-serdechno-sosudistyh-zabolevanij/ю
19. Bolezni serdechno-sosudystoj sistemy i rak - naybolee chastye prychiny smerti sredi ukraincev v 2020 godu [Cardiovascular diseases and cancer are the most common causes of death among Ukrainians in 2020]. [Russian]. Available from: https://112.ua/zdorovie/bolezni-serdechno-sosudistoy-sistemy-i-rak-samye-chastye-prichiny-smertey-sredi-ukraincev-v-2020-godu-gosstat-547120.html
20. Menshikova IG. Klynyka, dyagnostyka, pryncypy lechenyja s osnovamy fyzycheskoj reabylytacyy bol'nyh ostrym ynfarktom myokarda [Clinic, diagnostics, principles of treatment with the basics of physical rehabilitation of patients with acute myocardial infarction]. Blagoveshchensk; 2015. 8 p. [Russian]
21. Oganov RG, Maslennikova GYa, Koltunov IE, Kalinina AM. Neobhodymые uslovyja dlja profylaktyky serdechno-sosudystыh y drugyh neynfekcyonnuh zabolevanyj [Necessary conditions for the prevention of cardiovascular and other non-infectious diseases]. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2010; 9(6): 4-9. [Russian]
22. Zaklady okhorony zdorov'ya ta zakhvoryuvanist naselennya Ukrainy u 2013 rotsi. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Statystychnyi byuleten [Health care facilities and morbidity of the population of Ukraine in 2013. State Statistics Service of Ukraine. Statistical bulletin]. K; 2014; [Ukrainian]. Available from: www.ukrstat.gov.ua

23. Bartnik M, Norhammar A, Ryden L. Hyperglycaemia and cardiovascular disease. *Journal of Internal Medicine*. 2007 Aug; 262(2): 145-56. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01831.x
24. Booth GL, Kapral MK. Recept trends in cardiovascular complications among men and women with and without diabetes. *Diabetes Care*. 2006 Jan; 29(1): 32-7. doi: 10.2337/diacare.29.01.06.dc05-0776
25. Korneva KG, Panova EI. Saharnиj dyabet 2-go typa y prognostychesky neblagopryjatnыe faktory [Type 2 diabetes mellitus and prognostically unfavorable factors]. *Clinical medicine*. 2010; 6: 43-47. [Russian]
26. Alexandrov AA, Zvolinskaya EYu. Ocenka ryska razvytyja serdechno-sosudystыh zabolevanyj u lyc molodogo vozrasta [Assessment of the risk of developing cardiovascular diseases in young people]. *Cardiology*. 2010; 8: 37-47. [Russian]
27. Aleksandrov AA. Profylaktyka serdechno-sosudystuh zabolevanyj s detstva: problemu, uspehy [Prevention of cardiovascular diseases from childhood: problems, successes]. *Cardiovascular therapy and prevention*. 2012; 11(2): 96-103. [Russian] doi: 10.15829/1728-8800-2012-2-96-103
28. Huang Y, Cai X, Mai W, Li M, Hu Y. Assiciations of prediabetes with all-course and cardiovascular mortality: A metaanalysis. *Annals of Medicine*. 2014; 46: 684-692. doi: 10.3109/07853890.2014.955051
29. Park KH, Park WJ. Endothelial Dysfunction: Clinical Implications in Cardiovascular Disease and Therapeutic Approaches. *J Korean Med Sci*. 2015 Sep; 30(9): 1213-25. doi: 10.3346/jkms.2015.30.9.1213
30. Shishkin AN, Lyndina ML. Endotelyal'naja dysfunkcyja, metabolycheskyj syndrom y mykroal'bumynuryja [Endothelial dysfunction, metabolic syndrome, and microalbuminuria]. *Nephrology*. 2009; 3: 24-32. [Russian]
31. Zhuravleva LV, Lopina NA. Uroven' assymetrychnogo dymetylargynyna y ego znachenye v dyagnostyke aterosklerotycheskogo porazhenyja koronarnrh sosudov [The level of asymmetric dimethylarginine and its importance in the diagnosis of atherosclerotic lesions of the coronary vessels]. *Liki Ukrainy plus*. 2016; 3(28): 45-50. [Russian]
32. Minukhina DV, Babajan VD. Dynamika rivnja asymetrychnogo dimetylargininu u hvoryh na gostryj infarkt miokarda z suputnim cukrovym diabetom 2 typu pry perkutannomu vtruchanni [Dynamics of asymmetric dimethylarginine levels in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus with percutaneous intervention]. *Materialy III Mizhnarodnoi naukovo-praktychnoi konferencii, 2019 Mar 14-15.* 2019; p. 179. [Ukrainian]

УДК 616.127-005.8-036.11:616.379-008.64]-078-06:616.124.2

ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ АСИММЕТРИЧНОГО ДИМЕТИЛАРГИНИНА В ОТНОШЕНИИ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ В ГОСПИТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА С ЭЛЕВАЦИЕЙ СЕГМЕНТА ST У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Фельдман Д. А., Рындина Н. Г., Кравчун П. Г., Крайз И. Г., Забашта В. Ф.

Резюме. *Цель исследования* – определить прогностическое значение асимметричного диметиларгинина в отношении развития осложнений в госпитальном периоде острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у больных сахарным диабетом 2 типа.

Дизайн исследования составили 120 больных. Больные, которые принимали участие в исследовании, были разделены на 2 группы: 1 группа – больные острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (n=70), 2 группа - больные острым инфарктом миокарда без сопутствующего сахарного диабета 2 типа (n=50). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, среди которых 12 женщин (60%) и 8 мужчин (40%) (средний возраст - 45,17±2,88 лет). Больные были разделены на 3 тертиля по уровню асимметричного диметиларгинина (ADMA): ADMA ⩽ 1, 45 мкмоль/л – 1-ый тертиль; 1.45 мкмоль/л< ADMA ⩽ 1.98 мкмоль/л – 2-ой тертиль; ADMA >1.98 мкмоль/л – 3-ий тертиль.

Всем больным острым инфарктом миокарда, которые были включены в исследование, проводились общие клинические и инструментальные обследования. Участникам исследования в первые сутки острого инфаркта миокарда был определен уровень ADMA с использованием коммерческой тест-системы «Human Asymmetrical Dimethylarginine ELISA».

По результатам исследования было установлено, что у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа уровень ADMA был выше, чем у больных без сопутствующего сахарным диабетом 2 типа в 2,57 раз (p <0,05). У больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа ADMA был равен – 1,57±0,11 мкмоль/л, у больных острым инфарктом миокарда без СД 2 типа – 0,61±0,06 мкмоль/л.

Значение показателя ADMA> 1,13 мкмоль/л у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа - предиктор возникновения острой левожелудочковой недостаточности.

По каждому тертилю ADMA был определен класс тяжести острого инфаркта миокарда по шкале Killip. Привлекает внимание тот факт, что более тяжелые классы тяжести острого инфаркта миокарда по шкале Killip наблюдались у больных, показатель ADMA которых относился к группе 3-го тертиля.

Было определено значение показателя ADMA> 2,08 мкмоль/л у больных острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа, как предиктор возникновения такого жизнеугрожающего состояния, как кардиогенный шок.

Таким образом, асимметричный диметиларгинин выступает в качестве предиктора в отношении развития острой левожелудочковой недостаточности при значении показателя >1,13 мкмоль/л; развития кардиогенного шока при значении показателя >2,08 мкмоль/л в течении госпитального периода острого инфаркта миокарда с элевацией сегмента ST у больных с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа.

Ключевые слова: ассиметричный диметиларгинин, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа.

UDC 616.127-005.8-036.11:616.379-008.64]-078-06:616.124.2

Prognostic Value of Asymmetric Dimethylarginine in the Development of Complications in the Hospital Period of Acute Myocardial Infarction with ST-Segment Elevation in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus

Feldman D. A., Ryndina N. G., Kravchun P. G., Krayz I. G., Zabashta V. F.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the prognostic value of asymmetric dimethylarginine in the development of complications in the hospital period of acute myocardial infarction with ST segment elevation in patients with type 2 diabetes mellitus.

Material and methods. The study design consisted of 120 patients. They were divided into 2 groups. Group 1 consisted of patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes mellitus (n=70), group 2 included patients with acute myocardial infarction without concomitant type 2 diabetes mellitus (n=50). Patients of both groups matched on age and sex (60 men (50%) and 60 women (50%); their average age was 66.35±0.91 years, p<0.05). The control group consisted of 20 almost healthy people, among them 12 women (60%) and 8 men (40%) (average age was 45.17±2.88 years). The patients were divided into 3 tertiles according to the level of asymmetric dimethylarginine (ADMA): ADMA ⩽ 1.45 μmol/l – 1st tertile; 1.45 μmol/l< ADMA ⩽ 1.98 μmol/l - 2nd tertile; ADMA >1.98 μmol/l - 3rd tertile.

Results and discussion. The obtained results showed that the level of ADMA in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes was by 2.57 times (p <0.05) higher compared to patients without concomitant type 2 diabetes. In particular, the ADMA level was at 1.57±0.11 μmol/l in patients with acute myocardial infarction in combination with concomitant type 2 diabetes, while in patients with acute myocardial infarction without concomitant type 2 diabetes it was at 0.61±0.06 μmol/l. The ADMA value at >1.13 μmol/l in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes is a predictor of acute left ventricular failure.

The ADMA tertiles were used to determine the acute myocardial infarction severity class based on the Killip scale. It is noteworthy that severer classes of acute myocardial infarction on the Killip scale were observed in a patient whose ADMA value belonged to the 3rd tertile group.

We determined the ADMA value of A >2.08 μmol/l in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes, which was a predictor of a life-threatening condition of cardiogenic shock.

Conclusion. The asymmetric dimethylarginine exhibits the following predictor properties: in relation to the development of acute left ventricular failure – at >1.13 μmol/l; in relation to the development of cardiogenic shock - at >2.08 μmol/l during the hospital period of acute myocardial infarction with ST-segment elevation in patients with concomitant type 2 diabetes.

It is advisable to continue studying the marker of endothelial dysfunction (asymmetric dimethylarginine) as a predictor of adverse myocardial infarction in combination with concomitant type 2 diabetes.

Keywords: asymmetric dimethylarginine, acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.153
УДК 616.12-008.331.1:616.127-005.8-036.11:616.124.2-008]-07
Фуштей І. М., Сідь Є. В., Іващук В. О.

ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ПАЦІЄНТІВ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПРИ РОЗВИТКУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти МОЗ України», Україна
vikass.molodan@gmail.com

Мета дослідження – визначити особливості ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою при розвитку гострого інфаркту міокарда.

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 477 хворих на ішемічну хворобу серця: 280 хворих зі STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction), 91 особа з NSTEMI (non ST-segment elevation myocardial infarction)і контрольну групу склали 76 пацієнтів зі стенокардією напруги (II і III функціонального класу по 38 людині). Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по січень 2018 рр. на базі КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Усі 477 обстежених були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю. Частка хворих з гіпертонічною хворобою була зіставною між групами і склала: при STEMI 255 (91,1 %) осіб, NSTEMI – 86 (94,5 %) і стабільній ішемічній хворобі серця – 71 (93,4 %) пацієнт.

Розвиток гіпертрофії лівого шлуночка це тривалий процес у хворих на гіпертонічну хворобу – спочатку спостерігається зміна геометрії лівого шлуночка, тому що під час систоли шлуночок прагне прийняти сферичну форму. Вже далі розвивається дилатація порожнин, гіпертрофія і збільшення маси міокарда лівого шлуночка, заміщення міокарда фіброзною тканиною. Тоді як у хворих з гострим інфарктом міокарда, у наслідок гострої ішемії міокарда, потовщенням стінки міокарда пов'язане з інтерстиціальним набряком відбувається досить швидко. Ці важливі фактори ускладнюють порівнянність різних досліджень і достовірну ідентифікацію пацієнтів з істинною гіпертрофією лівого шлуночка. Тому індекс маси міокарда лівого шлуночка повинен бути визначений якомога раніше у хворих з гіпертонічною хворобою після розвитку гострого інфаркту міокарда, з метою інтерпретації отриманих даних .

Ішемічна хвороба серця часто асоціюється з гіпертонічною хворобою, понад 90 % хворих у яких розвився гострий інфаркт міокарда мали гіпертонічну хворобу. Було визначено, що серед осіб обстежених у першу добу госпіталізації переважала ексцентрична та концентрична гіпертрофія лівого шлуночка і була обумовлена наявністю гіпертонічної хвороби.

Ключові слова: ремоделювання, лівий шлуночок, гострий інфаркт міокарда, гіпертрофія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи кафедри медицини невідкладних станів ДЗ «ЗМАПО 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 авторами проведено визначення особливостей ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою при розвитку гострого інфаркту міокарда.

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) має значний тягар у стані громадського здоров'я населення Україні. Згідно численних досліджень ГХ відноситься до фактору ризику розвитку і прогресування ІХС і часто з нею поєднується. На сьогодні доведено, що неконтрольована гіпертензія підвищує ризик основних несприятливих кардіоваскулярних подій, тому контроль артеріального тиску значно знижує рівень серцево-судинної смертності [1, 2].

Ремоделювання серцево-судинної системи є одним з важливих морфологічних і функціональних змін, що визначають ураження органів-мішеней при ГХ. В основі цих змін лежить гіпертрофія лівого шлуночка (ГЛШ) у результаті структурно-функціональної перебудови серця при його адаптації до підвищеної гемодинамічної навантаженні і нейрогуморальної активації. Наявність ГЛШ є значущим і незалежним предиктором серцево-судинних ускладнень [3].

Істотним аспектом, що підвищує інтерес до ремоделювання серця стала зміна парадигми про його значення з точки зору прогнозу для пацієнта. Так, якщо раніше розцінювали ГЛШ, як закономірний наслідок підвищеного артеріального тиску, то сьогодні її розглядають як один з найбільш важливих факторів ризику, а також як проміжну точку в лікуванні хворих на ГХ [4].

До основних причин формування ГЛШ при ІХС відносять порушення в мікроциркуляторному руслі

внаслідок коронарного атеросклерозу, що призводить до дефіциту коронарного кровотоку і ішемізації міокарда, активації ренін-ангіотензинової системи, гіперсимпатикотонії і як наслідок перебудови колагенового матриксу міокарда і посилення його м'язової жорсткості. У той же час відомо, що ГЛШ розвивається у процесі ремоделювання міокарда після гострого інфаркту міокарда (ГІМ). Вона призводить до порушень електрофізіологічних процесів в міокарді і також може сприяти виникненню стійких життєво-небезпечних аритмій [5, 6].

Основним методом діагностики ГЛШ у даний час є ехокардіографія (ЕхоКГ), що дає можливість не тільки вимірювати масу міокарда лівого шлуночка, але й дозволяє визначити тип його ремоделювання, що може бути корисним для уточнення індивідуального серцево-судинного ризику. Тому всім хворим з ГІМ після стабілізації показників їх гемодинаміки необхідно провести ЕхоКГ, як можна раніше [7, 8].

Результати досліджень вказують на те, що наявність ГЛШ є одним з прогностично значущих критеріїв розвитку ускладнень ІХС. Оскільки коморбідний перебіг ІХС з ГХ є однією з найбільш поширених кардіологічних проблем у сучасній клінічній практиці. Представляє інтерес визначення особливостей ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою при розвитку гострого інфаркту міокарда, це необхідно для стратифікації ризику розвитку можливих ускладнень ІХС і своєчасної їх корекції [9, 10].

Мета дослідження – визначити особливості ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів з гіпертонічною хворобою при розвитку гострого інфаркту міокарда.

Матеріал та методи дослідження. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 477 хворих на ІХС: 280 хворих зі STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction), 91 особа з NSTEMI (non ST-segment elevation myocardial infarction)і контрольну групу склали 76 пацієнтів зі стенокардією напруги (II і III функціонального класу по 38 людині). Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по січень 2018 рр. на базі КУ «Обласний медичний центр серцево-судинних захворювань» Запорізької обласної ради. Усі 477 обстежених були порівнянні за віком, соціальним статусом і статтю. Частка хворих з ГХ була зіставною між групами і склала: при STEMI 255 (91,1 %) осіб, NSTEMI – 86 (94,5 %) і стабільній ІХС – 71 (93,4 %) пацієнт.

Критерії включення в дослідження: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 46 до 75 років; для жінок постменопаузальний період більше 1 року; наявність STEMI 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.

Усім хворим виконували комплексне клінічне, інструментальне та лабораторне обстеження. Верифікацію діагнозу ГІМ була виконана на підставі ESC/ACCF/AHA/WHF Third universal definition of myocardial infarction (2012) з урахуванням рекомендацій ESC Fourth universal definition of myocardial infarction (2018) [11, 12]. Розподіл хворих на групи проводили після встановлення відповідності хворих щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від наявності елевації сегмента ST:

- до першої групи увійшли 280 хворих зі STEMI (медіана віку 60,0 [53,0 ; 64,0] року);
- другу – 91 пацієнт з NSTEMI (медіана віку 61,0 [56,0 ; 66,0] року);
- третю групу склали 76 осіб зі стабільною ІХС (медіана віку 62,0 [57,0 ; 65,0] рік).

Характеристика хворих залучених у дослідження. Ризик смерті пацієнтів розраховували за шкалою GRACE 2.0 (Global Registry of Acute Coronary Events). Медіани значень балів за цією шкалою мали достовірну відмінностей між групами обстежених хворих, і склали у групі хворих STEMI 104,5 [91,0 ; 115,0] бала проти 85,0 [75,0 ; 95,0] бали в групі хворих NSTEMI ($p < 0,05$).

Рівень МБ-КФК у хворих STEMI склав 47,63 [24,10 ; 96,75] Од/л і достовірно був вище рівня 32,70 [19,72 ; 45,45] Од/л групи NSTEMI ($p < 0,05$). Медіана рівня тропоніна I склала 4,90 [0,92 ; 6,81] нг/мл у групі хворих STEMI і була достовірно вище проти значення 1,28 [0,63 ; 3,29] нг/мл у групі хворих NSTEMI ($p < 0,05$).

Ехокардіографія. Оцінку параметрів внутрішньосерцевої гемодинаміки проводили у першу добу госпіталізації пацієнтів на апараті Vivid 3 Expert («General Electric», США) в М- та В-режимах за допомогою датчика 3S з частотою 1,5-3,6 МГц за загальноприйнятими методиками ASE (The American Society of Echocardiography) та EACVI (The European Association of CardioVascular Imaging) [13]. Визначали кінцево-діастолічний розміри ЛШ (КДР), товщину міжшлуночкової перегородки (ТМШП) та товщину задньої стінки ЛШ (ТЗС), масу міокарда ЛШ обчислювали за формулою R. B. Devereux і вираховували індекс маси

міокарда ЛШ (ІММ), потім відносну товщина стінки ЛШ (ВТС).

Аналізували ІММ ЛШ окремо для жінок і чоловіків, використовуючи гендерні норми по діагностиці гіпертрофії лівого шлуночка, які представлені в клінічних рекомендаціях Європейського товариства кардіологів: 115 г/м^2 для чоловіків та 95 г/м^2 для жінок. Далі визначали тип ре моделювання ЛШ [14].

Лікування хворих. Хворим проводили лікування згідно наказу № 455 МОЗ України від 02.07.2014 року. У групі пацієнтів з STEMI була проведена наступна терапія: поєднання системної тромболітичної терапії (ТЛТ) і імплантації стенту було у 66 (23,6 %) пацієнтів, системна ТЛТ була проведена 75 (26,8 %) хворому, імплантація стенту – 109 (38,9 %), і 30 особам (10,7 %) проведено консервативне лікування. Подальше лікування хворих проводилося з використанням антикоагулянтів, антиагрегантів, селективного β-адреноблокатора, інгібітора АПФ, гіполіпідемічних засобів і нітратів.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка отриманих результатів. Отримані дані мали розподіл відмінний від нормального, і представлені у вигляді медіани і міжквартильного діапазону Me [Q_{25} ; Q_{75}]. Результати дослідження оброблені методами параметричної або непараметричної статистики в залежності від розподілу вибірки, за допомогою спеціалізованих комп'ютерних прикладних програм ApacheOpen Office (version 4.1) і PSPP (version 0.10.2, GNU Project, 1998-2016). При статистичній обробці отриманих даних відмінності між порівнюваними вибірковими сукупностями визнавали достовірними при рівні статистичної значимості нижче 0,05 ($p < 0,05$), що є загальноприйнятим у медико-біологічних дослідженнях.

Якщо порівнювали дві незалежні вибірки, то використовували метод Манна-Уітні (U-критерій) при розподілі, відмінному від нормального, або при параметричному розподілі застосовували непарний критерій Стьюдента (t-критерій). При порівнянні більше двох незалежних змінних використовували дисперсійний аналіз (One-way ANOVA) з подальшим використанням апостеріорних тестів. Рівність дисперсій перевіряли за допомогою тесту Левені. При рівність дисперсій в досліджуваних групах застосовували критерій Шеффе, а в разі відсутності рівності дисперсій вдавалися до тесту Т2-Тамхейна. У разі розподілу даних, відмінного від нормального, використовували аналог дисперсійного аналізу методом Krukal-Wallis з подальшим post-hoc аналізом за допомогою критерію Данна.

Результати дослідження та їх обговорення. Порівнювали показники ремоделювання лівого шлуночка у обстежених пацієнтів. Отримані результати представлені у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Показники ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів зі STEMI, NSTEMI і групи стабільної ІХС (Me [Q_{25} ; Q_{75}], n = 447)

Показник, одиниця вимірювання	STEMI (n = 280)	NSTEMI (n = 91)	Стабільна ІХС (n = 76)
	1	2	3
КДР ЛШ, см	5,27 [4,95 ; 5,57]	5,34 [5,08 ; 5,57]	5,15 [4,92 ; 5,35]
p-рівень	$p_{1-2} = 0,85$	$p_{2-3} = 0,005$	$p_{1-3} = 0,02$
ТМШП, см	1,32 [1,18 ; 1,46]	1,26 [1,15 ; 1,38]	1,26 [1,16 ; 1,38]
p-рівень	p = 0,09		
ЗС ЛШ, см	1,10 [0,99 ; 1,18]	1,13 [1,02 ; 1,22]	1,11 [1,05 ; 1,20]
p-рівень	p = 0,15		
ІММЛШ, г/м^2	133,21 [116,30 ; 154,23]	132,63 [119,52 ; 146,17]	123,36 [111,41 ; 140,77]
p-рівень	$p_{1-2} = 1,0$	$p_{2-3} = 0,08$	$p_{1-3} = 0,02$
ВТС ЛШ	0,42 [0,37 ; 0,46]	0,42 [0,37 ; 0,47]	0,42 [0,41 ; 0,47]
p-рівень	p = 0,07		

Такі показники ремоделювання лівого шлуночка, як ТМШП, ЗС ЛШ та ВТС ЛШ не мали достовірної розбіжності між групами обстежених осіб, ($p > 0,05$). Значення КДР ЛШ та ІММЛШ були зіставні між групою хворих зі STEMI проти групи хворих з NSTEMI ($p > 0,05$). Відзначалось достовірне збільшення медіани КДР ЛШ у групі STEMI на 2,3 % і на 3,7 % у групі NSTEMI проти значення 5,15 [4,92 ; 5,35] см у групі стабільної ІХС, ($p < 0,05$). Значення індексу маси міокарда ЛШ у групі пацієнтів з NSTEMI і у групі стабільної ІХС не мали достовірної відмінності ($p > 0,05$). Медіана даного показника у групі пацієнтів зі STEMI високо достовірно була вище на 8,0 % проти значення 123,36 [111,41 ; 140,77] см у групі стабільної ІХС, ($p < 0,05$).

Визначення ІММ ЛШ і ВТС ЛШ дало можливість розрізнити типи геометрії ЛШ у обстежених пацієнтів. Було встановлено, що у хворих зі STEMI нормальна модель ЛШ була виявлена у 33 (11,8 %) осіб, ексцентрична гіпертрофія ЛШ –

115 (41,1 %), концентрична гіпертрофія ЛШ – 114 (40,7 %) і у 15 (6,4 %) пацієнтів було концентричне ремоделювання ЛШ. У хворих з NSTEMI типи ремоделювання ЛШ були наступними: нормальна модель була у 11 (12,1 %) осіб, ексцентрична гіпертрофія у 35 (38,5 %) пацієнтів, концентрична гіпертрофія ЛШ – 40 (43,9 %) і у 5 (5,5 %) хворих було концентричне ремоделювання ЛШ. У групі стабільної ІХС розподіл типів ремоделювання ЛШ був наступним: нормальна модель ЛШ була виявлена у 12 (15,8 %) осіб, ексцентрична гіпертрофія ЛШ у 30 (39,5 %) хворих, концентрична гіпертрофія ЛШ – 30 (39,5 %) і у 4 (5,3 %) пацієнтів було концентричне ремоделювання ЛШ. Не було достовірної розбіжності часток типів ремоделювання ЛШ між групами обстежених пацієнтів (p > 0,05). Було визначено, що у групах обстежених осіб переважала ексцентрична та концентрична гіпертрофія ЛШ.

Далі розподіляли показники ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів зі STEMI у залежності від часу госпіталізації Отримані дані представлені у **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Показники ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів зі STEMI у залежності від часу госпіталізації (Me [Q_{25} ; Q_{75}], n = 280)

Показник, одиниця вимірювання	до 3 годин (n = 114)	від 3 до 6 годин (n = 93)	від 6 до 12 годин (n = 73)
	1	2	3
КДР ЛШ, см	5,27 [4,97 ; 5,51]	5,16 [4,82 ; 5,59]	5,37 [4,97 ; 5,60]
p-рівень	p = 0,80		
ТМШП, см	1,29 [1,18 ; 1,41]	1,33 [1,17 ; 1,49]	1,35 [1,23 ; 1,49]
p-рівень	p = 0,72		
ЗС ЛШ, см	1,08 [0,97 ; 1,18]	1,11 [0,97 ; 1,23]	1,11 [1,00 ; 1,18]
p-рівень	p = 0,78		
ІММЛШ, г/м^2	130,55 [114,86 ; 147,97]	134,46 [118,63 ; 155,64]	135,61 [116,79 ; 156,31]
p-рівень	p = 0,64		
ВТС ЛШ	0,42 [0,37 ; 0,46]	0,42 [0,36 ; 0,50]	0,42 [0,38 ; 0,46]
p-рівень	p = 0,87		

Не було виявлено достовірної різниці показників ремоделювання лівого шлуночка пацієнтів зі STEMI між підгрупами до 3 годин, від 3 до 6 годин та від 6 до 12 годин (p > 0,05). Розподіляли хворих зі STEMI на підгрупи залежно від наявності гіпертонічної хвороби. Отримані результати представлені у **таблиці 3**.

Аналіз значень КДР ЛШ пацієнтів зі STEMI у залежності від наявності ГХ не виявив достовірних

Таблиця 3 – Показники ремоделювання лівого шлуночка у пацієнтів зі STEMI у залежності від наявності ГХ (Me [Q_{25} ; Q_{75}], n = 280)

Показник, одиниця вимірювання	Пацієнти з ГХ (n = 255)	Пацієнти без ГХ (n = 25)
КДР ЛШ, см	5,27 [4,92 ; 5,57]	5,33 [5,03 ; 5,57]
p-рівень	p = 0,55	
ТМШП, см	1,33 [1,23 ; 1,47]	1,11 [1,03 ; 1,23]
p-рівень	p < 0,001	
ЗС ЛШ, см	1,11 [1,00 ; 1,19]	0,94 [0,88 ; 1,11]
p-рівень	p < 0,001	
ІММЛШ, г/м^2	134,15 [118,42 ; 156,31]	120,58 [102,10 ; 131,55]
p-рівень	p = 0,002	
ВТС ЛШ	0,42 [0,38 ; 0,47]	0,37 [0,31 ; 0,41]
p-рівень	p < 0,001	

відмінностей, (p > 0,05). У підгрупі хворих зі STEMI у поєднанні з ГХ показник ТМШП склав 1,33 [1,23 ; 1,47] см і був достовірно більше на 19,8 % у порівнянні зі значенням 1,11 [1,03 ; 1,23] см підгрупи хворих зі STEMI без ГХ, (p < 0,05). Значення ЗС ЛШ 1,11 [1,00 ; 1,19] см у підгрупі хворих зі STEMI у поєднанні з ГХ було достовірно більшим проти 0,94 [0,88 ; 1,11] см у підгрупі хворих зі STEMI без ГХ, (p < 0,05). Медіана ІММ ЛШ у підгрупі хворих зі STEMI у поєднанні з ГХ достовірно перевищувала на 11,3 % значення 120,58 [102,10 ; 131,55] г/м^2 у підгрупі хворих зі STEMI без ГХ, (p < 0,05). Аналогічним було збільшення ВТС ЛШ у підгрупі хворих зі STEMI у поєднанні з ГХ.

Ремоделювання лівого шлуночка – це складний процес зміни форми, структури та функції лівого шлуночка серця, який обумовлений процесом структурної адаптації серця. Розвиток ГЛШ обумовлений сукупністю різних факторів, перш за все гемодинамічних параметрів та метаболічних потреб міокарда [15].

Розвиток ГЛШ це тривалий процес у хворих на гіпертонічну хворобу – спочатку спостерігається зміна геометрії лівого шлуночка, тому що під час систоли шлуночок прагне прийняти сферичну форму. Вже далі розвивається дилатація порожнин, гіпертрофія і збільшення маси міокарда лівого шлуночка, заміщення міокарда фіброзною тканиною. Тоді як у хворих з ГІМ, у наслідок гострої ішемії міокарда, потовщенням стінки міокарда пов'язане з інтерстиціальним набряком відбувається досить швидко. Ці важливі фактори ускладнюють порівнянність різних досліджень і достовірну ідентифікацію пацієнтів з істинною ГЛШ. Тому ІММ ЛШ повинен бути визначений якомога раніше у хворих з ГХ після розвитку гострого інфаркту міокарда, з метою інтерпретації отриманих даних [16, 17].

Такими чином, значний відсоток хворих у яких розвився ГІМ мали гіпертонічну хворобу. Спостерігалися відмінності між пацієнтами зі STEMI у поєднанні з ГХ і без неї за ТМШП і ЗС ЛШ, однак значення КДР ЛШ були зіставні. Залишаються недостатньо вивченими механізми, що обумовлюють несприятливий прогностичний вплив ГЛШ після ГІМ, що потребує проведення подальших досліджень.

Висновки

1. Ішемічна хвороба серця часто асоціюється з гіпертонічною хворобою, понад 90 % хворих у яких розвився ГІМ мали гіпертонічну хворобу.
2. Було визначено, що серед осіб обстежених у першу добу госпіталізації переважала ексцентрична та концентрична гіпертрофія лівого шлуночка і була обумовлена наявністю гіпертонічної хвороби.

Перспективи подальшого дослідження. Наявність гіпертрофії лівого шлуночка була запропонована в якості детермінанти несприятливих подій у пацієнтів після гострого інфаркту міокарда з підйомом сегмента ST. Однак наявні дані є непереконливими, тому, що їх основі механізми залишаються невизначеними [18]. Більш того, точність встановлених прогностичних факторів може відрізнятися при наявності різних типів ГЛШ. Наприклад, серцеві біомаркери корелюють з розміром інфаркту і зазвичай використовуються для оцінки ступеня ураження серця. Подальші дослідження повинні визначити зв'язок ГЛШ зі ступенем структурних та функціональних змін після ГІМ у залежності від стратегій лікування пацієнтів.

Заява про конфлікт інтересів. Автори повідомляють, що ніякого конфлікту інтересів між ними немає.

References

1. Ruden' VV. Mediko-social'ni osoblivosti zahvoryuvanosti gipertonichnoyu hvoroboyu naselennya Ukraïni [Medical and social features of the incidence of hypertension in the population of Ukraine]. *Ukraïna. Zdorov'ya nacії*. 2020; 3(30): 84-91. [Ukrainian]
2. Kranenburg G, Spiering W, de Jong PA, Kappelle LJ, de Borst GJ, Cramer MJ, et al. Inter-arm systolic blood pressure differences, relations with future vascular events and mortality in patients with and without manifest vascular disease. *International Journal of Cardiology*. 2017; 244: 271-276.
3. Zhang H, Hu L, Wei X. Prognostic value of left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: A meta-analysis of electrocardiographic studies. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020; 22(2): 254-260.
4. Chen JS, Pei Y, Li CE, Li YN, Wang QY, Yu J. Comparative efficacy of different types of antihypertensive drugs in reversing left ventricular hypertrophy as determined with echocardiography in hypertensive patients: A network meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020 Dec; 22(12): 2175-2183. doi: 10.1111/jch.14047.
5. Lazzeroni D, Rimoldi O, Camici PG. From left ventricular hypertrophy to dysfunction and failure. *Circulation Journal*. 2016; 80(3): 555-564.
6. Stewart MH, Lavie CJ, Shah S, Englert J, Gilliland Y, Qamruddin S, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Progress in cardiovascular diseases*. 2018; 61(5-6): 446-455.
7. Pedersen LR, Kristensen AMD, Petersen SS, Vaduganathan M, Bhatt DL, Juel J, et al. Prognostic implications of left ventricular hypertrophy diagnosed on electrocardiogram vs echocardiography. *The Journal of Clinical Hypertension*. 2020; 22(9): 1647-1658.
8. Prastaro M, Pirozzi E, Gaibazzi N, Paolillo S, Santoro C, Savarese G, et al. Expert review on the prognostic role of echocardiography after acute myocardial infarction. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2017; 30(5): 431-443.
9. Elgendy IY, Bavry AA, Gong Y, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Pepine CJ. Long-term mortality in hypertensive patients with coronary artery disease: results from the US cohort of the International Verapamil (SR)/Trandolapril Study. *Hypertension*. 2016; 68(5): 1110-1114.
10. Mahtta D, Elgendy IY, Pepine CJ. Optimal medical treatment of hypertension in patients with coronary artery disease. *Expert review of cardiovascular therapy.* 2018; 16(11): 815-823.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *European heart journal*. 2012; 33(20): 2551-2567.
12. 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): 237-269.
13. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015; 16(3): 233-271.
14. Marwick TH, Gillebert TC, Aurigemma G, Chirinos J, Derumeaux G, Galderisi M, et al. Recommendations on the use of echocardiography in adult hypertension: a report from the European Association of Cardiovascular

Imaging (EACVI) and the American Society of Echocardiography (ASE). *European Heart Journal-Cardiovascular Imaging*. 2015; 16(6): 577-605.
15. Stanton T, Dunn FG. Hypertension, left ventricular hypertrophy, and myocardial ischemia. *Medical Clinics*. 2017; 101(1): 29-41.
16. Yildiz M, Oktay AA, Stewart MH, Milani RV, Ventura HO, Lavie CJ. Left ventricular hypertrophy and hypertension. *Progress in cardiovascular diseases*. 2020; 63(1): 10-21.
17. Stiermaier T, Pöss J, Eitel C, de Waha S, Fuernau G, Desch S, et al. Impact of left ventricular hypertrophy on myocardial injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Clinical Research in Cardiology*. 2018; 107(11): 1013-1020.
18. Nepper-Christensen L, Lønborg J, Ahtarovski KA, Høfsten DE, Kyhl K, Ghotbi AA, et al. Left ventricular hypertrophy is associated with increased infarct size and decreased myocardial salvage in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Journal of the American Heart Association*. 2017; 6(1): e004823. doi: 10.1161/JAHA.116.004823

УДК 616.12-008.331.1:616.127-005.8-036.11:616.124.2-008]-07

ОСОБЕННОСТИ РЕМОДЕЛИРОВАНИЯ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У ПАЦИЕНТОВ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПРИ РАЗВИТИИ ОСТРОГО ИНФАРКТА МИОКАРДА

Фуштей И. М., Сидь Е. В., Иващук В. А.

Резюме. *Цель* исследования – определить особенности ремоделирования левого желудочка у пациентов с гипертонической болезнью при развитии острого инфаркта миокарда.

Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования 477 больных ишемическая болезнь сердца 280 больных с STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction), 91 пациент с NSTEMI (non ST-segment elevation myocardial infarction) и контрольную группу составили 76 пациентов со стенокардией напряжения (II и III функционального класса по 38 человек). Выборка пациентов проводилась в период с 2015 по январь 2018 на базе КУ «Областной медицинский центр сердечно-сосудистых заболеваний» Запорожского областного совета. Все 477 обследованных были сопоставимы по возрасту, социальному статусу и полу. Доля больных с гипертонической болезнью была сопоставимой между группами и составила: при STEMI 255 (91,1%) человек, NSTEMI – 86 (94,5%) и стабильной ишемической болезнью сердца – 71 (93,4%) пациент.

Развитие гипертрофии левого желудочка – это длительный процесс у больных гипертонической болезнью – сначала наблюдается изменение геометрии левого желудочка, так как во время систолы желудочек стремится принять сферическую форму. Уже дальше развивается дилатация полостей, гипертрофия и увеличение массы миокарда левого желудочка, замещение миокарда фиброзной тканью. Тогда как у больных с острым инфарктом миокарда, вследствие острой ишемии миокарда, утолщением стенки миокарда связано с интерстициальным отеком происходит достаточно быстро. Эти важные факторы затрудняют сопоставимость различных исследований и достоверную идентификацию пациентов с истинной гипертрофией левого желудочка. Поэтому индекс массы миокарда левого желудочка должен быть определен как можно раньше у больных с гипертонической болезнью после развития острого инфаркта миокарда, с целью интерпретации полученных данных.

Ишемическая болезнь сердца часто ассоциируется с гипертонической болезнью, более 90% больных, у которых развился острый инфаркт миокарда, имели гипертоническую болезнь.

Было определено, что среди лиц, обследованных в первые сутки госпитализации, преобладала эксцентричная и концентрическая гипертрофия левого желудочка, и была обусловлена наличием гипертонической болезни.

Ключевые слова: ремоделирование, левый желудочек, острый инфаркт миокарда, гипертрофия.

UDC 616.12-008.331.1:616.127-005.8-036.11:616.124.2-008]-07

The Peculiarity of Left Ventricular Remodeling in Patients with Hypertension Developing Acute Myocardial Infarction

Fushtey I. M., Sid' E. V., Ivashchuk V. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the peculiarity of left ventricular remodeling among patients with hypertension developing acute myocardial infarction.

Material and methods. The results of the study are based on the data of a comprehensive examination of 477 patients with coronary artery disease: 280 patients with STEMI (ST-segment elevation myocardial infarction), 91 patients with NSTEMI (non ST-segment elevation myocardial infarction) and the control group consisted of 76 patients with exertional angina (II and III functional class for 38 people). The examination of patients was carried out in the period from 2015 to January 2018 on the basis of the Regional Medical Center

for Cardiovascular Diseases of the Zaporozhye Regional Council. All patients (n=477) were comparable in age, social status and gender. The proportion of patients with hypertension was comparable between the groups and amounted to 255 (91.1%) patients with STEMI, 86 (94.5%) with NSTEMI, and 71 (93.4%) patients with stable coronary artery disease.

Results and discussion. The development of left ventricular hypertrophy is a long-term process in hypertensive patients. At first, there is a change in the geometry of the left ventricle, since during systole the ventricle tends to take a spherical shape. Further, dilatation of cavities, hypertrophy and an increase in the mass of the left ventricular myocardium, replacement of the myocardium with fibrous tissue develop. Whereas in patients with acute myocardial infarction, due to acute myocardial ischemia, thickening of the myocardial wall is associated with interstitial edema occurs rather quickly. These important factors make it difficult to compare different studies and to reliably identify patients with true left ventricular hypertrophy. Therefore, left ventricular myocardium mass index should be determined as early as possible in patients with hypertension after the development of acute myocardial infarction, in order to interpret the obtained data.

Conclusion. Ischemic heart disease is often associated with essential hypertension, more than 90% of patients with acute myocardial infarction developed essential hypertension. It was determined that eccentric and concentric left ventricular hypertrophy prevailed among those examined on the first day of hospitalization and was due to the presence of hypertension.

Keywords: remodeling, left ventricle, acute myocardial infarction, hypertrophy.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.160
УДК [617.3:615.38:612.11.7]
Цепколенко В. О.[1], Пшеничний Т. Є.[2], Голюк Є. Л.[2], Тимочук В. В.[2], Деркач Р. В.[2]

ВИКОРИСТАННЯ АУТОМЕЗОКОНЦЕНТРАТУ ТРОМБОЦИТІВ У ПАЦІЄНТІВ З ПАТОЛОГІЄЮ ОПОРНО-РУХОВОГО АПАРАТУ

[1]Біотехнологічна компанія SmartCell, Одеса, Україна
[2]Державна установа «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України, Київ, Україна
tymoch78@gmail.com

Метод лікування за допомогою аутомезоконцентрату тромбоцитів заснований на застосуванні аутологічних факторів росту і олігопептидів, отриманих з тромбоцитів крові пацієнта шляхом складного біотехнологічного процесу.

Мета роботи – оцінити перші результати лікування, а саме – покращення якості життя у пацієнтів з патологією опорно-рухового апарату при застосуванні аутомезоконцентрату тромбоцитів.

Матеріал і методи. В основу роботи покладено аналіз результатів лікування 76 пацієнтів (24 пацієнти з деформуючим артрозом колінного суглоба різної стадії, 21 пацієнт з епікондилітом ліктьових суглобів та 31 пацієнт з ушкодженням менісків I-IIb ступеню за Stoller), що проходили лікування у клініці ДУ «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України та в клініці «Virtus». Для кількісної і якісної оцінки больових відчуттів використано візуальну аналогову шкалу болю. Для оцінки ступеня порушення функції та життєдіяльності використовувались стандартизовані шкали Lysholm, Oxford відповідно до ураженого сегмента та характеру патології.

Результати. При оцінці функціональної здатності колінного суглоба стійке зростання показників відзначалось у пацієнтів з 1 та 2 стадією гонартрозу – на 43,6% та 62,1% (через рік спостереження). У пацієнтів з 3 стадією гонартрозу незначне покращення спостерігалось в короткотривалому періоді, однак через 6 місяців показники поступово знижувались та через рік склали лише 4,3% порівняно з вихідним рівнем (Oxford).

Позитивна динаміка функціональної здатності ліктьового суглоба через 3 місяці від початку лікування складала 75%. В цілому, через 6 місяців повне відновлення функції ліктьового суглоба спостерігалось у 15 пацієнтів, обмеження при високих фізичних навантаженнях залишались у 6 пацієнтів.

При ушкодженні менісків колінного суглоба через рік спостерігалося збільшення функціональної активності у 23 випадках більше ніж на 58,8% (Oxford) та збільшення середніх показників від 70 (до лікування) до 82 балів (Lysholm).

Висновки. Дослідження показало ефективність використання аутомезоконцентрату тромбоцитів у пацієнтів з деформуючим артрозом та пошкодженням менісків колінного суглоба, епікондилітах ліктьового суглоба, в клінічно складних випадках при неефективності попереднього лікування.

Ключові слова: регенеративна медицина, аутомезоконцентрат тромбоцитів, збагачена тромбоцитами плазма.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР Науково-практичного центру тканинної та клітинної терапії ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України» «Розробити концепцію застосування регенеративних технологій у пацієнтів з асептичним некрозом і деформуючим артрозом кульшового і колінного суглобів».

Вступ. Регенеративна медицина – новітній напрямок, побудований на використанні в процесі лікування клітинних технологій, генної інженерії та біоматеріалів для забезпечення репаративної або фізіологічної регенерації тканин та органів. [1]. Позитивні досягнення в лікуванні різних патологій, в тому числі і у хворих ортопедо-травматологічного профілю, необхідність фундаментальних знань та розуміння ключових біологічних процесів, становлять ризики для регенеративних методик перед необґрунтованим застосуванням і можливими негативними наслідками.

Останніми роками в Україні невпинно росте інтерес до використання клітинних технологій в ортопедії та травматології, проводяться дослідження, які розкривають перспективи використання регенеративної медицини, зокрема клітинної терапії, для лікування цілого спектру захворювань різного генезу. В основі регенеративної ортопедії лежать унікальні здібності стовбурових клітин (СК) до самооновлення і диференціювання в будь-які види клітин в залежності від оточення, в яке вони потрапляють. З метою залучення СК до регенеративного процесу використовують засоби пролотерапії, найбільшою популярністю серед яких користується збагачена тромбоцитами плазма (PRP).

Під плазмою, збагаченою тромбоцитами розуміють аутологічну плазму пацієнта, в якій концентрація тромбоцитів збільшена у кілька разів

порівняно з вихідними показниками периферичної крові методом етапного центрифугування. Згідно даних Marx (2004), для досягнення клінічного ефекту необхідно досягнути концентрації в 1 млн Тр/мл [2], згідно Anitua (2004) достатньо досягти концентрації 300 тис Тр/мл [3], інші автори вважають за необхідне збільшення концентрації тромбоцитів у 3-5 разів порівняно з вихідними показниками [4, 5].

Головним діючим агентом PRP є тромбоцит – невеликі без'ядерні формені елементи крові, які крім участі в гемостазі відіграють важливу роль у процесах регенерації, виділяючи в пошкоджені тканини так звані «фактори росту» (ФР) – складні пептидні сполуки, що містяться в альфа гранулах та здатні стимулювати ріст та поділ клітин.

До тромбоцитарних ФР належать тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF-β), фактор росту ендотелію судин (VEGF), фактор росту епітелію (EGF), фактор росту фібробластів (FGF), інсуліноподібний фактор росту (IGF) [6, 7]. (**таблиця 1**)

Таблиця 1 – Основні біологічні ефекти тромбоцитарних факторів росту

Фактор	Біологічний ефект
TGF-ß	Стимулює проліферацію МСК, регулює утворення ендотеліальних клітин, фібробластів, остеобластів, синтез колагену, стимулює ангіогенез
bFGF	Регулює диференціацію хондроцитів та остеобластів
PDEGF	Регулює секрецію колагенази та синтез колагену, стимулює хемотаксис макрофагів
EGF	Стимулює ангіогенез, секрецію колагенази
VEGF	Підвищує ангіогенез та утворення судин
IGF	Відповідає за ангіогенез, регенерацію хряща

Примітки: ФР – фактор росту, TGF-ß – трансформуючий фактор росту ß, bFGF – основний фактор росту фібробластів, PDEGF – тромбоцитарний фактор росту, EGF – фактор росту епітелію, VEGF – фактор росту ендотелію судин, IGF – інсуліноподібний фактор росту

На даний час не існує єдиної загальноприйнятої класифікації типів засобів регенеративної медицини, що значно ускладнює оцінку отриманих результатів лікування та розуміння того, який саме засіб застосовувався. Найпростіша класифікація, основана на клітинному складі (головним чином лейкоцитів) виділяє 4 основні групи: 1) чиста збагачена тромбоцитами плазма (PPRP); 2) збагачена тромбоцитами і лейкоцитами плазма (LPRP); 3) чистий збагачений тромбоцитами фібрин (PPRF); 4) збагачений тромбоцитами і лейкоцитами фібрин (LPRF). Ці 4 групи мають різні способи отримання, механізми дії, відповідні області застосування.

Роль лейкоцитів у PRP є дискутабельним питанням у багатьох дослідженнях. Доведено, що лейкоцити здатні виділяти велику кількість прозапальних цитокінів, таких як IL-1β і TNF-α, що можуть викликати посилення катаболізму позаклітинного матриксу [8, 9].

Важливу роль в патогенезі системних запальних захворювань, таких як системний червоний вовчак, ревматоїдний артрит, відіграє утворення лейкоцитарно-тромбоцитарних комплексів. Підвищена концентрація ЛТ-комплексів зустрічається також при цукровому діабеті, сепсисі, гострому коронарному синдромі, ішемічному інсульті, у пацієнтів інфікованих ВІЛ-1 [10-16].

Разом з тим, наявність лейкоцитів у складі препарату може нести позитивний ефект – стимуляція імунної відповіді при інфекційних процесах, стимуляція хемотаксису, проліферації та диференціації клітин. Саме тому необхідно чітко визначити очікуваний ефект від застосування тієї чи іншої регенеративної методики та контролювати склад препарату.

Доведено, що тромбоцити, окрім факторів росту, містять у своїй структурі сотні інших біоактивних протеїнів, що відіграють ключову роль в гомеостазі та індукують залучення лейкоцитів у процес регенерації [17, 18]. Після контакту з екстрацелюлярним матриксом в зоні ушкодження, тромбоцити секретують широкий спектр хемокінів, які залучають лейкоцити, включаючи CXCL4 і CXCL7 – найпоширеніші серед тромбоцитарних хемокінів. Окрім іншого, вони сприяють міграції та фіксації лейкоцитів до місця запалення [19, 20].

Це свідчить про те, що в процесі регенерації залучення лейкоцитів відбувається під впливом численних факторів, пов'язаних саме з тромбоцитами. В дослідженнях in vitro після застосування PPRP порівняно з контрольною групою LPRP достовірно відрізнялись прояви запалення та концентрація лейкоцитів у місці введення. Також посилювала інфільтрацію прозапальними клітинами колагенової губки в моделі ушкодження передньої схрещеної зв'язки у лабораторних тварин. Ці та інші дані свідчать про те, що ключову роль в залученні лейкоцитів у процес запалення належить тромбоцитам [21-24].

Лейкоцити не тільки здатні стимулювати запалення, а також володіють антиноцицептивною дією через різні хемокіни, протизапальні цитокіни (ІЛ-4, ІЛ-10 та ІЛ-13) і опіоїдні пептиди (б-ендорфіни, метенкефаліни і динорфин-А), що може сприяти клінічно значимому пригніченню «патологічного»

болю [25, 26]. В патогенезі запалення перелічені та інші цитокіни виступають антагоністами прозапальних медіаторів, що синтезуються на ранніх стадіях запалення. Нинішній неопублікований консенсус з цього питання полягає в тому, що лейкоцити, імовірно є необхідним компонентом пролотерапії, але значну роль відіграє клітинний склад (лімфоцити, моноцити, гранулоцити), їх кількість та стан (сам процес центрифугування може спричинити їх активацію, руйнування мембрани тощо). Тому, на сьогоднішній день, це питання вимагає подальшого вивчення та дискусій.

Однак варто пам'ятати, що в процесі приготування препаратів плазми, збагаченої тромбоцитами, значна частка клітин руйнується внаслідок механічних та хімічних впливів. Таким чином, окрім клітинної складової до кінцевого продукту входять фрагменти зруйнованих клітинних мембран, продукти обміну, внутрішньоклітинні біологічно активні речовини та ін. Незважаючи на актуальність теми та перспективність досліджень, взаємодія вказаних елементів та їх вплив на процеси регенерації досі недостатньо вивчений.

Одним з напрямків регенеративної медицини, що дозволяє уникнути впливу небажаних факторів, є використання аутомезоконцентрату тромбоцитів (АМК) – біотехнологічного продукту, основаного на використанні олігопептидів та факторів росту, отриманих з тромбоцитів власної крові пацієнта.

В основі АМК лежить задача отримання кріолізату тромбоцитів людини високого ступеня якості із мінімального об'єму крові пацієнта, гарантованої для достатнього клінічного ефекту.

Для отримання кріолізату тромбоцитів людини із застосуванням центрифугування крові пацієнта, заморожування у рідкому азоті, розморожування застосовується запатентована унікальна методика (патент на корисну модель u201605254). Кров пацієнта набирають у підготовлені пробірки з антикоагулянтом, етапно центрифугують. Після першого центрифугування плазму відділяють від еритроцитів та лейкоцитів, після другого – отримують на дні пробірки осад пулу тромбоцитів, який відділяють від «бідної» тромбоцитами плазми. На наступному етапі осад пропускають через фільтри та при досягненні кількості близько 1×10^9 тромбоцитів/мл, їх збирають у кріопробірку та заморожують у рідкому азоті для отримання лізат-продукту, що містить фактори росту. Перед використанням отриманий лізат-продукт розморожують при температурі 37°С, центрифугують, видаляють фібрин, що випадає в осад, а концентрат факторів росту ресуспендують у буферному розчині (**рис. 1**).

Таким чином, запатентований метод дозволяє з високим ступенем якості отримувати із мінімального об'єму крові пацієнта гарантовану для достатнього клінічного ефекту кількість аутологічних факторів росту. Використання отриманого таким методом АМК забезпечує підвищення процесу регенерації в пошкодженому органі за рахунок збереження високої концентрації тромбоцитарних факторів росту.

Рис. 1. Аутомезоконцентрат тромбоцитів виробництва компанії «Smartcell»

У порівнянні з іншими схожими біотехнологічними продуктами, даний спосіб отримання кріолізату тромбоцитів має низку переваг:

- гарантоване отримання тромбоцитарних факторів росту із заданої кількості клітин;
- кріолізат не містить синтетичних білків та факторів росту, є цілком аутологічним;
- після однократного забору крові можливо виготовити необхідну кількість індивідуалізованих препаратів кріолізату для подальшого використання у відповідності до алгоритму лікування;
- отриманий кріолізат можливо вводити різними способами - інтрадермально, внутрішньом'язово, інтраартеріально.

Мета дослідження – оцінити перші результати лікування, а саме – покращення якості життя, функціональної активності, зменшення больового синдрому у пацієнтів з патологією опорно-рухового апарату при застосуванні аутомезоконцентрату тромбоцитів.

Матеріал та методи дослідження. АМК успішно використовують у лікуванні пацієнтів ортопедо-травматологічного профілю клініки ДУ «Інститут травматології та ортопедії» НАМН України та в клініці «Virtus». Всього за останні кілька років дана методика з успіхом була застосована у 156 пацієнтів з деформуючим артрозом колінного та кульшового суглобів суглоба різної стадії, ушкодженнях сухожилків та зв'язок різної локалізації, плантарному фасциті, пошкодженні менісків, тендовагінітах та ін.

Оцінка результатів лікування у хворих проводилась на основі клінічних результатів, з використанням стандартизованих шкал та опитувальників таких як ВАШ, Lysholm, Oxford тощо відповідно до ураженого сегмента та характеру патології.

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 дослідження

Деформуючий артроз колінного суглоба

Однією з найпоширеніших проблем, з якою звертались пацієнти за допомогою – деформуючий артроз колінного та кульшового суглобів. Опубліковано ряд досліджень, які довели клінічну ефективність використання збагаченої тромбоцитами плазми в лікуванні даної нозології, в тому числі в порівнянні з гіалуроновою кислотою [27, 28]. З метою визначення ефективності лікування остеоартрозу з застосуванням АМК проведено аналіз отриманих результатів.

Середній вік пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба на початок лікування складав 43,4±8,4 роки. Хворих жіночої статі було 14, чоловічої – 10. Гонартроз 1 стадії був визначений у 11 пацієнтів, 2 стадії – у 9 пацієнтів, 3 стадії – у 4 пацієнтів (за класифікацією J.H. Kellgren та J.S. Lawrence).

Середній показник за шкалою ВАШ серед пацієнтів, що отримували лікування з використанням PRP до початку лікування становив 54 мм у пацієнтів з 1 стадією гонартрозу, 52 мм з 2 стадією та 62 мм у пацієнтів з 3 стадією гонартрозу.

У 6 пацієнтів, незалежно від стадії захворювання, відзначали помітне загострення больового синдрому за шкалою ВАШ протягом перших 2-5 днів після ін'єкції на 15% порівняно з вихідними показниками з подальшим поступовим зниженням. Позитивна динаміка спостерігалась протягом всього періоду спостереження. Регрес симптоматики спостерігався у пацієнтів через 12 міс після початку лікування, однак показники залишались нижчими за вихідні рівні (**рис. 2**)

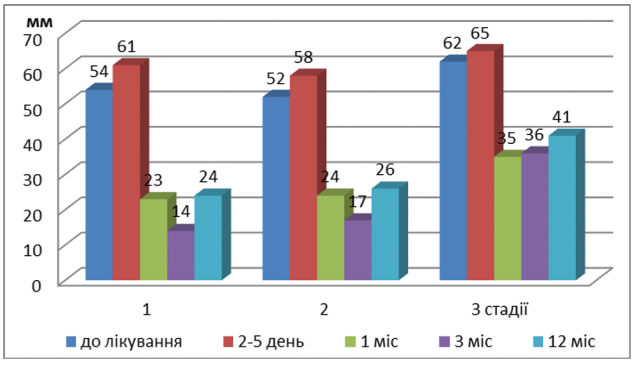

Рис. 2. Динаміка больового синдрому за ВАШ у пацієнтів з остеоартрозом колінного суглоба на етапах лікування (мм)

При оцінці функціональної здатності колінного суглоба за шкалою Oxford через 3, 6 та 12 місяців від початку лікування, стійке зростання показників відзначалось у пацієнтів з 1 та 2 стадією гонартрозу – на 43,6% та 62,1% відповідно (через рік спостереження). У пацієнтів з 3 стадією гонартрозу незначне покращення спостерігалось в короткотривалому періоді, однак через 6 місяців показники поступово знижувались та через рік склали лише 4,3%.

Епікондиліт ліктьового суглоба

Використання збагаченої тромбоцитами плазми позитивно зарекомендувало себе у лікування ентезопатій, при епікондилітах ліктьового суглобу – зокрема [29, 30]. Чисельною групою, використання АМК в якій принесло виражений позитивний ефект складали пацієнти з епікондилітом ліктьового суглоба (12 пацієнтів з медіальним та 9 з латеральним ураженням). Серед хворих переважали пацієнти молодого віку – середній вік на початок лікування складав 31,4±4,4 роки. Хворих жіночої статі було 8, чоловічої – 13. Серед причин, з якими пов'язували початок захворювання переважали заняття спортом (9 випадків), хронічне професійне перенавантаження (5 випадків), побутові навантаження (4 випадки), та 3 пацієнтів не змогли назвати видимої причини захворювання. Попереднє лікування не принесло результатів у 12 пацієнтів, мало короткочасний або недостатній ефект у 5 випадках. Ін'єкції гормональних засобів на попередніх етапах було виконано у 5 пацієнтів, «гомеопатичних» засобів у 3 випадках, однак в жодному з них не було досягнуто позитивного ефекту. Оцінка результатів лікування проводилась за шкалами ВАШ болю та функціональної здатності ліктьового суглоба Oxford.

За результатами проведеного лікування, за шкалою ВАШ було визначено виражене поліпшення у всіх пацієнтів. Через 6 тижнів після закінчення лікування, інтенсивність болю зменшилась до 23мм порівняно з вихідним значенням у 61мм. При порівнянні результатів через 3 міс оцінка болю за ВАШ складала 16 мм, тобто різниця складала майже на 74%. При оцінці функціональної здатності ліктьового суглоба за шкалою Oxford, через 3 місяці від початку лікування позитивна динаміка складала 75%. В цілому, через 6 місяців повне відновлення функції ліктьового суглоба спостерігалось у 15 пацієнтів, обмеження при високих фізичних навантаженнях залишались у 6 пацієнтів.

Пошкодження менісків колінного суглоба

Травма колінного суглоба складає майже 50% випадків від усіх пошкоджень суглобів [21, 32, 33]. Перше місце за частотою в структурі травми колінного суглоба посідає пошкодження менісків (55-85% всіх випадків травм колінного суглоба).

Розвиток та широке впровадження в практику малоінвазивних оперативних втручань значно збільшило кількість артроскопій колінного суглоба при зазначеній патології. Разом з тим, перспективи застосування регенеративних методик у пацієнтів даної групи в амбулаторних умовах дає змогу уникнути складної реабілітації пацієнтів, необхідності перебування у стаціонарі, скоротити терміни непрацездатності та суттєво знизити витрати на лікування, а головне – уникнути оперативного втручання.

Всього АМК був застосований у 31 пацієнта з пошкодженням менісків I-IIb ступеню за Stoller віком від 21 до 46 років, підтвердженими за результатами МРТ колінного суглоба. Для оцінки результатів лікування використовувались шкали ВАШ, Lysholm та Oxford.

Загострення болю за шкалою ВАШ в перші 2-4 дні після ін'єкції спостерігалось у 6 пацієнтів на 37% від вихідного рівня. Через 4-5 днів після ін'єкції всі пацієнти відзначили регресування болю. Згодом після 1 і 3 місяців спостереження спостерігалося стійке зниження больового синдрому у 62% і та 74% пацієнтів до ступеня 0-1 за ВАШ.

При оцінці функціональної здатності колінного суглоба з використанням шкали Lysholm, Oxford через 3 і 6 місяців від першої ін'єкції спостерігалося стійке збільшення показників у 23 випадках більше ніж на 58,8% (Oxford). При оцінці функціональної здатності колінного суглоба (Lysholm) після лікування було виявлено збільшення середніх показників від 70 (до лікування) до 82. Двадцять чотири пацієнти (85%) повідомили про відновлення спортивної активності до попереднього рівня. Оперативне втручання було виконано у одного пацієнта у зв'язку зі стійким больовим синдромом, що не відповідав на проведене лікування протягом 3 місяців.

Висновки

1. Головними відмінностями АМК від «традиційного PRP» є відсутність клітин та їх фрагментів, продуктів катаболізму, гарантована концентрація біологічних речовин, можливість тривалого зберігання та транспортування для зручності пацієнта без втрати якості лікування.
2. Збільшення функціональної здатності колінного суглоба через рік спостереження відзначалось у пацієнтів з 1 та 2 стадією гонартрозу – на 43,6% та 62,1%. У пацієнтів з 3 стадією гонартрозу незначне покращення спостерігалось в короткотривалому періоді, однак через 6 місяців показники поступово знижувались та через рік склали лише 4,3% порівняно з вихідним рівнем (шкала Oxford).
3. Позитивна динаміка функціональної здатності ліктьового суглоба через 3 місяці від початку лікування складала 75%. В цілому, через 6 місяців повне відновлення функції ліктьового суглоба спостерігалось у 15 пацієнтів, обмеження при високих фізичних навантаженнях залишались у 6 пацієнтів.
4. При ушкодженні менісків колінного суглоба через рік спостерігалося спостерігалось збільшення функціональної здатності у 23 випадках більше ніж на 58,8% (Oxford) та збільшення середніх показників від 70 (до лікування) до 82 балів (Lysholm), у 85% пацієнтів відновили спортивну активність до попереднього рівня.

Перспективи подальших досліджень. Планується оцінити результати лікування з застосуванням АМК тромбоцитів при окремих нозологіях та порівняння з іншими методиками.

References

1. Wong VW, Wan DC, Gurtner GC, Longaker MT. Regenerative surgery: tissue engineering in general surgical practice. *World journal of surgery*. 2012; 36(10): 2288-2299. doi: 10.1007/s00268-012-1710-1
2. Marx RE. Platelet-Rich Plasma: Evidence to Support Its Use. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*. 2004; 62(4): 489-96. doi: 10.1016/j.joms.2003.12.003
3. Anitua E, Andia I, Bruno Ardanza B. Nurden P. Nurden A.T. Autologous platelets as a source of proteins for healing and tissue regeneration. *Thromb Haemost*. 2004; 91(01): 4-15 doi: 10.1160/TH03-07-0440
4. Mariani E, Pulsatelli L. Platelet Concentrates in Musculoskeletal Medicine. *Int J Mol Sc*i. 2020 Feb; 21(4): 1328. doi: 10.3390/ijms21041328
5. Gentile P, Garcovich S. Systematic Review—The Potential Implications of Different Platelet-Rich Plasma (PRP) Concentrations in Regenerative Medicine for Tissue Repair. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug; 21(16): 5702. doi: 10.3390/ijms21165702
6. Xie X, Zhang C, Tuan RS. Biology of platelet-rich plasma and its clinical application in cartilage repair. *Arthritis Res Ther*. 2014; 16(1): 204. doi: 10.1186/ar4493
7. Gabriela Fernandes, Shuying Yang. Application of platelet-rich plasma with stem cells in bone and periodontal tissue engineering. *Bone Res*. 2016; 4: 16036. doi: 10.1038/boneres.2016.36
8. Pifer MA, Maerz T, Baker KC, Anderson K. Matrix metalloproteinase content and activity in low-platelet, low-leukocyte and high-platelet, high-leukocyte platelet rich plasma (PRP) and the biologic response to PRP by human ligament fibroblasts. *Am J Sports Med*. 2014; 42(5): 1211–1218. doi: 10.1177/0363546514524710

9. Kobayashi Y, Saita Y, Nishio H, Ikeda H, Takazawa Y, Nagao M, et al. Leukocyte concentration and composition in platelet-rich plasma (PRP) influences the growth factor and protease concentrations. *J Orthop Sci*. 2016; 21(5): 683–689. doi: 10.1016/j.jos.2016.07.009
10. Ott I, Neumann FJ, Gawaz M, Schmitt M, Schomig A. Increased neutrophil-platelet adhesion in patients with unstable angina. *Circulation J*. 1996; 94: 1239–46. doi: 10.1161/01.cir.94.6.1239
11. Mickelson JK, Lakkis NM, Villarreal-Levy G, Hughes BJ, Smith CW. Leukocyte activation with platelet adhesion after coronary angioplasty: a mechanism for recurrent disease? *J Am Coll Cardiol*. 1996; 28: 345–53. doi: 10.1016/0735-1097(96)00164-7
12. Furman MI, Barnard MR, Krueger LA, Fox ML, Shilale EA, Lessard DM, et al. Circulating Monocyte-platelet aggregates are an early marker of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2001; 38: 1002–6. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01485-1
13. Htun P, Fateh-Moghadam S, Tomandl B, Klinger K, Stellos K, Garlichs C, et al. Course of platelet activation and platelet-leukocyte interaction in cerebrovascular ischemia. *Stroke*. 2006; 37: 2283–7. doi: 10.1161/01.STR.0000236638.75591.61
14. Finsterbusch M, Schrottmaier WC, Kral-Pointner JB, Salzmann M, Assinger A. Measuring and interpreting platelet-leukocyte aggregates. *Platelets*. 2018; 29(7): 677–685. doi: 10.1080/09537104.2018.1430358
15. Joseph JE, Harrison P, Mackie IJ, Isenberg DA. Increased circulating plateletleucocyte complexes and platelet activation in patients with antiphospholipid syndrome, systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Brithsh J Haematol*. 2001; 115: 451–9. doi: 10.1046/j.1365-2141.2001.03101.x
16. Singh MV, Davidson DC, Kiebala M, Maggirwar SB. Detection of circulating platelet-monocyte complexes in persons infected with human immunodeficiency virus type-1. *J Virol Methods*. 2012; 181 (2): 170–6. doi: 10.1016/j.jviromet.2012.02.005
17. Maynard DM. Proteomic analysis of platelet alpha-granules using mass spectrometry. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007; 5(9): 1945–1955. doi: 10.1111/j.1538-7836.2007.02690.x
18. Lorenz HP, Longaker MT. Wounds: biology, pathology, and management. In book: *Essential Practice of Surgery*. Ed by J Norton. Springer; 2005. doi: 10.1007/0-387-22744-x_7
19. Blair P, Flaumenhaft R. Platelet α-granules: basic biology and clinical correlates. *Blood Reviews*. 2009; 23(4): 177–189. doi: 10.1016/j.blre.2009.04.001
20. Manne BK, Xiang SC, Rondina MT. Platelet Secretion in Inflammatory and Infectious Diseases *Platelets.* 2017 Mar; 28(2): 155–164. doi: 10.1080/09537104.2016.1240766
21. Zandim BM. Immunohistochemistry of factor VIII, histology and morphometry in equine tendon treated with platelet rich plasma, *Brasilian Journal of Veterinary Medicine*. 2013; 35(2): 169–184,
22. Duymus ME, Temel S, Ozeretal H. Comparison of the effects of platelet-rich plasma prepared in various forms on the healing of dermal wounds in rats. *Wounds.* 2016; 28(3): 99–108. PMID: 26978863
23. Souza TF, Andrade AL, Ferreira GT, Sakamoto SS, Albuquerque VB, Bonfim SR, et al. Healing and expression of growth factors (TGF-β and PDGF) in canine radial ostectomy gap containing platelet-rich plasma. *Vet Comp Orthop Traumatol.* 2012 ;25(6): 445-52. doi: 10.3415/VCOT-10-10-0146
24. Murray MM, Spindler KP, Ballard P, Welch TP, Zurakowski D, Nanney LB. Enhanced histologic repair in a central wound in the anterior cruciate ligament with a collagen-platelet-rich plasma scaffold. *J Orthop Research.* 2007; 25(8): 1007–1017. doi: 10.1002/jor.20367
25. Akeda K, Yamada J, Linn ET, Sudo A, Masuda K. Platelet-rich plasma in the management of chronic low back pain: a critical review. *J Pain Res*. 2019; 12: 753–767. doi: 10.2147/JPR.S153085
26. Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration. *Thromb Haemost.* 2011; 105(Suppl 1): S13–S33. doi: 10.1160/THS10-11-0720
27. Zhang HF, Wang CG, Li H, Huang YT, Li ZJ. Intra-articular platelet-rich plasma versus hyaluronic acid in the treatment of knee osteoarthritis: a meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2018; 12: 445–453. doi: 10.2147/DDDT.S156724
28. Gormeli G, Gormeli CA, Ataoglu B, Colak C, Aslanturk O, Ertem K. Multiple PRP injections are more effective than single injections and hyaluronic acid in knees with early osteoarthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc*. 2017; 25(3): 958–965. doi: 10.1007/s00167-015-3705-6
29. Bohlen HL, Schwartz ZE, Wu VJ, Thon SG, Finley ZJ, O'Brien MJ, et al. Platelet-Rich Plasma Is an Equal Alternative to Surgery in the Treatment of Type 1 Medial Epicondylitis. *Orthop J Sports Med*. 2020; 8(3): 2325967120908952. doi: 10.1177/2325967120908952
30. Kahlenberg CA, Knesek M, Terry MA. New Developments in the Use of Biologics and Other Modalities in the Management of Lateral Epicondylitis. *Biomed Res Int*. 2015; 2015: 439309. doi: 10.1155/2015/439309
31. Gage BE, McIlvain NM, Collins CL, Fields SK, Comstock RD. Epidemiology of 6.6 million knee injuries presenting to United States emergency departments from 1999 through 2008. *Acad Emerg Med*. 2012; 19(4): 378–385. doi: 10.1111/j.1553-2712.2012.01315.x

32. Schimmer RC, Brulhart KB, Duff C, Glinz W. Arthroscopic partial meniscectomy: a 12-year follow-up and two-step evaluation of the long-term course. *Arthroscopy: The Journal of Arthroscopic & Related Surgery*. 1998 Mar; 14(2): 136-142. doi: 10.1016/s0749-8063(98)70031-3
33. Kostohryz OA, Bezuhlyi AA, Ryhan MM, Nechyporenko RV. Ushkodzhennya khryashcha v strukturi zakrytoi travmy kolinnoho suhloba [Cartilage damage in the structure of a closed knee injury]. *Visnyk ortopediyi, travmatolohiyi ta protezuvannya*. 2014; 4: 15-18. [Ukrainian]

УДК [617.3:615.38:612.11.7]

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ АУТОМЕЗОКОНЦЕНТРАТА ТРОМБОЦИТОВ У ПАЦИЕНТОВ С ПАТОЛОГИЕЙ ОПОРНО-ДВИГАТЕЛЬНОГО АППАРАТА

Цепколенко В. А., Пшеничный Т. Е., Голюк Е. Л., Тимочук В. В., Деркач Р. В.

Резюме. Лечение с помощью аутомезоконцентрата тромбоцитов основано на применении аутологических факторов роста, а также олигопептидов, получаемых из тромбоцитов крови пациента путем сложного биотехнологического процесса.

Цель работы **-** оценить первые результаты лечения, а именно - улучшение качества жизни у пациентов с патологией опорно-двигательного аппарата при применении аутомезоконцентрата тромбоцитов.

Объект и методы. Проведен анализ результатов лечения 76 пациентов (24 пациента с деформирующим артрозом коленного сустава разной стадии, 21 пациент с эпикондилитом локтевого сустава и 31 пациент с повреждением менисков коленного сустава I-IIb степени по Stoller), проходивших лечение в клинике ГУ «Институт травматологии и ортопедии» АМН Украины и в клинике «Virtus». Для количественной и качественной оценки болевых ощущений применена визуальная аналоговая шкала боли. Для оценки степени нарушения функции и качества жизни использовались стандартизированные шкалы Lysholm, Oxford соответственно пораженному сегменту и характеру заболевания.

Результаты. При оценке функциональной способности коленного сустава положительная динамика отмечалось у пациентов с 1 и 2 стадии артроза - на 43,6% и 62,1% (через год). У пациентов с 3 стадией гонартроза незначительное улучшение наблюдалось в кратковременном периоде, однако через 6 месяцев показатели постепенно снижались и через год составили лишь 4,3% по сравнению с исходным уровнем (Oxford).

Положительная динамика функциональной способности локтевого сустава через 3 мес от начала лечения составляла 75%. В целом, через 6 месяцев полное восстановление функции локтевого сустава наблюдалось у 15 пациентов, ограничения при высоких физических нагрузках оставались у 6 пациентов.

При повреждении менисков коленного сустава через год наблюдалось увеличение функциональной активности в 23 случаях более чем на 58,8% (Oxford) и увеличение средних показателей от 70 (до лечения) до 82 баллов (Lysholm).

Выводы. Исследование показало эффективность использования аутомезоконцентрата тромбоцитов у пациентов с деформирующим артрозом и повреждении менисков коленного сустава, при эпикондилите локтевого сустава в клинически сложных случаях при неэффективности предшествующего лечения.

Ключевые слова: регенеративная медицина, аутомезоконцентрат тромбоцитов, обогащенная тромбоцитами плазма.

UDC [617.3:615.38:612.11.7]

The Platelet Automesoconcentrate in Patients with Orthopedical Pathology

Tsepkolenko V. O, Pshenychnyi T. Y., Holiuk Ye. L, Tymochuk V. V., Derkach R. V.

Abstract. The platelet automesoconcentrate is a complex biotechnological product based on autologous growth factors and oligopeptides obtained from the patient's blood platelets.

The purpose of this study was evaluation of our own first treatment results and improvement of the quality of life in patients with pathology of the musculoskeletal system after treatment with platelet automesoconcentrate.

Material and methods. We analyzed the results of 76 patients (24 patients with knee osteoarthritis, 21 patients with epicondylitis of the elbow joint and 31 patients with the knee joint meniscal lesions Stoller I-IIb), who were treated in the clinic of the State Institution "Institute of Traumatology and Orthopedics" of Academy of Medical Sciences of Ukraine and in the "Virtus" clinic. The quantitative and qualitative evaluation of pain was performed by visual analog scale score. The evaluation of dysfunction and quality of life were performed by the standardized Lysholm and Oxford scales according to the affected segment and pathology.

Results and discussion. The positive dynamics of the knee joint functional ability was observed in cases of the 1 and 2 osteoarthrosis grades by 43.6% and 62.1% (in a year). In patients with osteoarthrosis grade 3, a slight improvement was observed in a short-term period, but after 6 months received results gradually decrease and after a year, they were only 4.3% compared with the baseline level (Oxford).

The positive dynamics of the elbow joint functional ability for 3 months was 75%. In general, after 6 months, full recovery of the elbow joint function was observed in 15 patients, restrictions at high physical exertion remained in 6 patients.

In case of the knee joint menisci lesion, an increase in functional activity was observed in 23 cases by more than 58.8% (Oxford) and increased mean values from 70 (before treatment) to 82 points (Lysholm).

Conclusion. The study showed advantages of the platelets automesoconcentrate in patients with osteoarthrosis and the knee meniscal lesions, elbow joint epicondylitis, in clinically difficult cases with the ineffectiveness of previous treatment.

Keywords: regenerative medicine, platelet automesoconcentrate, platelet-rich plasma.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.168
УДК 613:614.78:613.74
Соломаха К. В., Гаркавий С. І.

ВИКОРИСТАННЯ ГІПОХЛОРИТУ НАТРІЮ ПРИ ЗНЕЗАРАЖУВАННІ ВОДИ БАСЕЙНУ СПОРТИВНОГО КОМПЛЕКСУ НАЦІОНАЛЬНОГО ТЕХНІЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ (СК НТУ)

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, Київ, Україна
kseniiasolomakha@gmail.com

У статті піднімається питання важливості санітарно-гігієнічного обстеження водних об'єктів, зокрема, басейнів та аквапарків. В Україні спостерігається зростання попиту на відвідування подібних водних комплексів, як з метою занять спортом, так і для проведення дозвілля. Фокус уваги в статті спрямований на обстеження та дослідження води басейну, що дезінфікується гіпохлоритом натрію (отриманого хімічним шляхом). Дослідження проводились протягом 10 тижнів, у тому числі серія проб води була відібрана в карантинний період, коли плавцям було заборонено відвідувати басейн, що дозволило зробити порівняльну гігієнічну оцінку впливу навантаження на стан води в басейні та ефективність дезінфекції.

Зроблено короткий огляд та характеристику гіпохлориту марки А, отриманого хімічним шляхом, його переваги та недоліки в якості дезінфектанту. В статті проведено аналіз даних, що були отримані в ході санітарно-гігієнічного обстеження басейну спортивного комплексу Національного технічного університету, зроблено їх статистичну обробку та проведено порівняння з діючими нормативними документами України та деяких інших держав.

Отримані в ході серії досліджень результати свідчать про значний вплив людини на стан води в басейні, що в черговий раз доводить важливість санітарної просвіти населення та відвідувачів басейнів і аквапарків, зокрема, необхідності прийому душу перед плаванням, після туалету тощо; навчання культурі відвідування водних об'єктів. Зокрема, статистично значима відмінність була отримана за показниками аміаку та іонами амонію (сумарно), що свідчить про вагомий вплив відвідувачів на цей параметр. А, як відомо, органічні домішки (піт, сеча, залишки косметичних засобів тощо), що потрапляють до води разом з плавцями, взаємодіють з хлором і формують хлораміни, що здатні негативно впливати на здоров'я як самих відвідувачів, так і персоналу. Потрібно враховувати це при зміні робочого навантаження на басейн та виборі дози дезінфектанту.

Ключові слова: басейн, аквапарк, гіпохлорит натрію, плавання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана на кафедрі гігієни та екології №3 Національного медичного університету імені О. О. Богомольця в рамках НДР «Гігієнічне обґрунтування медико-педагогічного та санітарно-технічного забезпечення навчально-виховного процесу на базі басейнів при освітянських закладах», № державної реєстрації 0113U004673.

Вступ. Відвідування басейнів і аквапарків є достатньо популярним способом проведення дозвілля в нашій країні. Навіть в період карантину населення обирає водні процедури, як для оздоровлення, так і для відпочинку, про що свідчать результати пошукових запитів в google (**табл. 1, рис. 1, рис. 2**). За Google Trends, бачимо, що пік запитів від користувачів припадає на літні місяці. Це обумовлено сезонним попитом на відкриті аквапарки та басейни в курортних регіонах країни, а в топ-10 пошукових запитів в категорії розваг, потрапили 4 аквапарки. Пропозиція ж закритих аквапарків в нашій країні є недостатньою, оскільки навіть в столиці наразі немає жодного функціонуючого аквапарку (лише в м. Бровари, Київської області). Що стосується басейнів, то в даній категорії пропозиція значно краща. Багато басейнів відкриті при спортивних залах, школах та університетах.

Знезаражування води, що подається до чаші басейну, – є одним з найважливіших етапів водопідготовки, оскільки забезпечує крім іншого епідеміологічну безпеку води, що використовується населенням. Основним дезінфектантом на сьогоднішній день, що використовується на заключному етапі водопідготовки є хлор та хлорвмісні продукти.

Таблиця 1 – Топ туристичних об'єктів, місць та напрямків за кількістю пошукових запитів (дані за 9 місяців 2020 року), за даними Google Maps&Search

	Міські розважальні парки та зони
1.	Парк ім. М.Т. Горького (Харків)
2.	Зоопарк (Київ)
3.	**Аквапарк (Затока)**
4.	**Аквапарк (Одеса)**
5.	Х-парк (Київ)
6.	**Аквапарк (Дніпро)**
7.	**Аквапарк (Кирилівка)**
8.	Екопарк Фельдмана (Харків)
9.	Парк Динозаврів (Буковель)
10.	Ботанічний сад ім. Гришка (Київ)

Рис. 1. Графік тренду пошукових запитів «аквапарк» за 2019-2020 рік, за даними Google Trends

Рис. 2. Графік тренду пошукових запитів «басейн» за 2019-2020 рік, за даними Google Trends

В останні роки в якості альтернативи газоподібному хлору здебільшого використовують гіпохлорит натрію.

Гіпохлорит натрію є доволі нестійкою сполукою, що легко розкладається з виділенням кисню. У воді утворює хлорноватисту кислоту (HOCl) і гіпохлорит іон у співвідношеннях, які визначаються показником pH розчину (**рис. 3**). Розчиняючись у воді гіпохлорит дисоціює на катіон натрію та аніон хлорноватистої кислоти, що можна представити наступним чином [1]:

$NaOCl \rightarrow Na^+ + Cl^-$

$OCl^- + H2O \rightarrow HOCl + OH^-$

HOCl відома як сильний дезінфектант з високою антибактеріальною активністю, через що хлорвмісні засоби й зайняли одне з лідируючих місць серед дезінфектантів масового вжитку, як в громадських, так і в приватних водних комплексах.

В середовищі з pH від 5 до 10, концентрація $HOCl^-$ в розчині вища, а розпад гіпохлориту можна описати наступним чином:

$HOCl + 2ClO^- \rightarrow ClO_3^- + 2Cl^- + H^+$

$HOCl + ClO^- \rightarrow O_2 + 2Cl^- + H^+$

Оптимальний рівень pH – 7,0-7,4, коли у воді утворюється хлорноватиста кислота (за умови концентрації вільного хлору на рівні 0,3-0,5 мг/л), що забезпечує максимальний дезінфікуючий ефект [2, 3]. За pH>7,6 дезінфекційні властивості хлору починають зменшуватись, оскільки серед форм активного хлору у воді починає переважати ClO^- (**рис. 3**), і, відповідно, також зменшується і ефективність обробки води, що тягне за собою необхідність збільшувати дозу дезінфектанту [4].

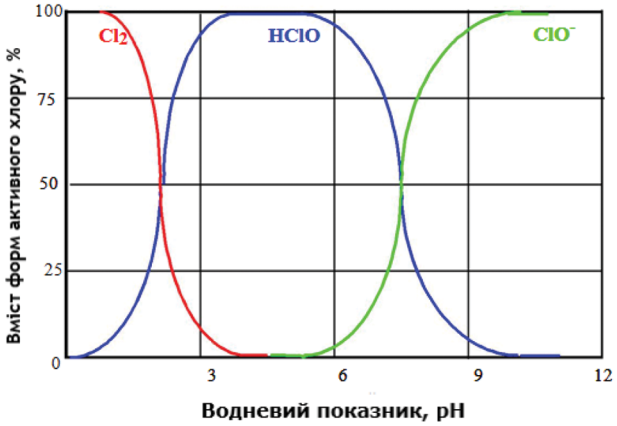

Рис. 3. Співвідношення вмісту форм активного хлору в залежності від значення pH

Серед недоліків використання гіпохлориту натрію варто відмітити високу корозійну здатність гіпохлориту, пов'язану з високими окисними властивостями, що варто враховувати в контексті вибору обладнання та комплектуючих матеріалів в басейнах та аквапарках.

Органічні домішки (піт, сеча, залишки косметичних засобів тощо), що потрапляють до води разом з плавцями, взаємодіють з хлором і формують хлораміни:

NH_2Cl – монохлорамін

$NHCl_2$ – дихлорамін

NCL_3 – трихлорамін

Концентрація хлорамінів залежить від pH, масового співвідношення хлору та органічних домішок, температури води тощо. Особливу увагу потрібно звернути на басейни, що відвідують діти, оскільки часто вони не мають достатніх навичок гігієни, або ж в силу віку не можуть постійно контролювати сечовиділення, тому, зазвичай, саме в дитячих басейнах гостро стоїть питання утворення великої кількості хлорамінів.

Мета дослідження – санітарно-гігієнічне обстеження та дослідження води басейну, що дезінфікується гіпохлоритом натрію (отриманого хімічним шляхом), під час плавання плавців та без відвідувачів (в період простою під час карантину), з метою порівняльної оцінки впливу навантаження на стан води в басейні та ефективність дезінфекції.

Матеріал та методи дослідження. В період з листопада 2019 по червень 2020 було відібрано серію проб води з басейну СК НТУ, в тому числі проби були відібрані в період карантину, за

відсутності відвідувачів, що дозволило зробити порівняння показників якості води в чаші басейну за умов завантаженості басейну відвідувачами та без, відповідно. Проведено аналіз та оцінку основних санітарно-хімічних показників води плавального басейну, зроблено статистичну обробку отриманих результатів *(IBM SPSS Statistics Base v.22.).*

Результати дослідження. Басейн, що було обрано для дослідження, має 6 доріжок довжиною по 25 метрів (ширина – 12,5м, глибина 4,5 м). В якості основного дезінфектанту в технологічній схемі водопідготовки використовується гіпохлорит марки А, що отриманий хімічним шляхом. Дослідження проводились протягом 10 тижнів, у тому числі серія проб води була відібрана в карантинний період, коли плавцям було заборонено відвідувати басейн, що дозволило зробити порівняльну гігієнічну оцінку впливу навантаження на стан води в басейні та ефективність дезінфекції. Отримані результати представлено в **табл. 2** (рівень надійності статистичної обробки – 0,95) [5, 6, 7].

Обговорення отриманих результатів. Результати отримані під час обстеження й санітарно-хімічного дослідження якості води басейну СК НТУ були проаналізовані на предмет залежності отриманих результатів від зміни навантаження на басейн (порівняли результати отримані за звичайної кількості відвідувачів та під час карантинного простою без відвідувачів) (**рис. 4**). За допомогою t-критерію Ст'юдента отримали статистично зна-

Таблиця 2 – Санітарно-хімічний аналіз води басейну СК НТУ та порівняння з деякими діючими нормативними документами

Показник	Дані з навантаженням	Дані без відвідувачів	ДСанПіН 2.2.4-171-10	СОУ 97.2-32774846-001:2014[1]	ГОСТ Р 53491.1 –2009	СанПиН 2.1.2.10-39-2002*
pH	7,56±0,16	7,39±0,22	6,5–8,5	7,0-7,6	7,2-7,6	не більше 7,8
ОВП, мВ	760,4±16,4	748±5,8	-	-	750-780	-
t °C	25,8±1,6	25,7±1,2	-	26	24-28 (26-29)****	24-26
Жорсткість загальна, ммоль-екв/л	4,35±1,01	3,83±0,3	≤7,0 (10,0)[2]	не більше 7	5,0	7,0 ммоль/л
Запах, бали	2,2±1	1,66±1,16	≤2	не більше 3	не більше 3	не більше 3
Каламутність, мг/л	0,35±0,26	0,3±0,2	≤1,0 (3,5)[2]	не більше 2	0,2-0,5	не більше 2
Кольоровість, град	3±2,24	0,3±1,0	-	не більше 5	0° - 5°	не більше 5
Хлориди, мг/л	347,6±101,2	285±36	≤250 (350)[2]	-	350	***
Аміак та іони амонію (сумарно), мг/л	1,92±1,24	1,36±1,56	≤0,5 (2,6)[2]	не більше 0,6	2,0	ГДК 2,0 мг/л**
Залишковий вільний хлор, мг/л	0,59±0,16	0,43±0,12	≤0,5	0,3-1,0	0,3-0,5	0,3-0,5
Залізо загальне, мг/л	0,27±0,16	0,12±0,06	≤0,2 (1,0)[2]	-	0,3	ГДК не більше 0,3
Сульфати, мг/л	494,6±36,4	471,6±5,78	≤250 (500)[2]	-	не більше 500	ГДК не більше 500
Перманганатна окиснюваність, мгO_2/л	4,99±0,23	4,76±0,12	-	3	0,5-1,0	5,0

Примітки: * СанПиН 2.1.2.10-39-2002 «Гигиенические требования к устройству, эксплуатации и качеству воды плавательных бассейнов» (Білорусь);

** допускається збільшення не більше, ніж в 2 рази в порівнянні с вихідним вмістом;

***допускається збільшення не більше, ніж на 200 мг/л в порівнянні з вихідним вмістом;

****для оздоровчих басейнів;

[1] – СОУ 97.2-32774846-001:2014 СТАНДАРТ «АСОЦІАЦІЇ АКВАПАРКІВ УКРАЇНИ» БАСЕЙНИ ЗАГАЛЬНІ ВИМОГИ (Україна);

[2] – норматив, зазначений у дужках, встановлюється в окремих випадках за погодженням з головним державним санітарним лікарем відповідної адміністративної території;

[3] – допускається збільшення не більше ніж 0,75 у порівнянні з вихідним рівнем

Рис. 4. Порівняння результатів санітарно-гігієнічного обстеження води басейну при відвідуванні плавцями та без них, під час карантинних обмежень (показники аміаку та іонів амонію сумарно)

чимі результати при порівнянні показників аміаку та іонів амонію (сумарно), - значення t-критерію Ст'юдента = 2,21 (p=0,0358) в воді басейну, що відвідують плавці та ні.

Зростання рівня аміаку та амоній хлориду в пробах, що були відібрані в період, коли плавці відвідували басейн, свідчить про їх значний вплив на цей показник. Органічні домішки, зокрема піт, сеча, косметичні засоби, що безумовно потрапляють до води разом з відвідувачами, підвищують рівень аміаку та іонів амонію, а, отже, і побічних продуктів дезінфекції (тригалометанів), що підтверджується в роботах багатьох науковців [8, 9, 10].

Висновки. Санітарно-гігієнічне обстеження та дослідження якості води в басейні, проведене в період з листопаду 2019 по червень 2020 року, дозволило оцінити якість води в період, коли басейн відвідують плавці та в період простою (під час карантинних обмежень). Статистично значиму різницю отримали за показниками аміаку та іонів амонію (сумарно). Це свідчить про вагомий вплив людини на стан води в басейні, що ще раз доводить важливість санітарної просвіти серед населення та відвідувачів басейнів і аквапарків зокрема, необхідності прийому душу перед плаванням, після туалету тощо; навчання культурі відвідування водних комплексів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується провести, окрім санітарно-гігієнічного обстеження басейну, ще й епідеміологічне дослідження. Дослідити, для порівняння, ще декілька водних об'єктів, провести анкетування відвідувачів басейнів та обслуговуючого персоналу.

References

1. Cherkasov SV. Gypokhloryt natryya. Svoystva, teoryya y praktyka prymenenyya [Sodium hypochlorite. Properties, theory and practice of application]. [Russian]. Available from: http://wwtec.ru/index.php?id=410
2. World Health Organization. Guidelines for safe recreational water environments. Vol 2. Swimming pool and similar environments. 2006. Available from: https://www.who.int/water_sanitation_health/publications/saferecreational-water-guidelines-2/en/
3. Health and safety in swimming pools. HSG179 (4th edition). 2018. Available from: https://www.somersetasa.org/sasa/en/News/News-Items?newsid=2743
4. Bakhyr VM, Leonov BY, Panycheva SA, Prylutskyy VY, Shomovskaya NYu. Khymycheskyy sostav y funktsyonalnye svoystva khlorsoderzhashchykh dezynfytsyruyushchykh rastvorov [Chemical composition and functional properties of chlorine-containing disinfectant solutions]. Vestnyk novykh medytsynskykh tekhnologyy. 2003; 4. [Russian]. Available from: http://www.carakurt.principics.pro/hipohlorit_Na_2.htm
5. DSanPiN 2.2.4-171-10. Gigiyenichni vymogy do vody pytnoyi, pryznachenoyi dlya spozhyvannya lyudynoyu [Hygienic requirements for drinking water intended for human consumption]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0452-10#Text
6. GOST R 53491.1–2009. Bacceyny. Podgotovka vody. Chast 1. Obshchie trebovaniya [Basseins. Water preparation. Part 1. General requirements]. [Russian]. Available from: https://meganorm.ru/Index2/1/4293819/4293819184.htm
7. SanPiN 2.1.2.10-39-2002. Gigienicheskie trebovaniya k ustroystvu, ekspluatatsii i kachestvu vody plavatelnykh basseynov [Hygienic requirements for the design, operation and water quality of swimming pools]. [Russian]. Available from: https://studylib.ru/doc/265381/sanitarnye-pravila-i-normy-2.1.2.10-39-2002
8. Kaczmarek W, Panasiuk J, Borys S, Pobudkowska A, Majsterek M. Analysis of the Kinetics of Swimming Pool Water Reaction in Analytical Device Reproducing Its Circulation on a Small Scale. *Sensors* (Basel, Switzerland). 2020; 20(17): 4820. doi: 10.3390/s20174820
9. Carter R, Joll CA. Occurrence and formation of disinfection by-products in the swimming pool environment: A critical review. *Journal of environmental sciences (China)*. 2017; 58: 19–50. doi: 10.1016/j.jes.2017.06.013
10. Tardif R, Catto C, Haddad S, Simard S, Rodriguez M. Assessment of air and water contamination by disinfection by-products at 41 indoor swimming pools. *Environmental research*. 2016; 148: 411–420. doi: 10.1016/j.envres.2016.04.011

УДК 613:614.78:613.74

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ГИПОХЛОРИТА НАТРИЯ ПРИ ОБЕЗЗАРАЖИВАНИИ ВОДЫ БАССЕЙНА СПОРТИВНОГО КОМПЛЕКСА НАЦИОНАЛЬНОГО ТЕХНИЧЕСКОГО УНИВЕРСТИТЕТА

Соломаха К. В., Гаркавый С. И.

Резюме. В статье затрагивается вопрос важности санитарно-гигиенического обследования водных объектов, в частности, бассейнов и аквапарков. В Украине наблюдается рост спроса на посещение подобных водных комплексов, как с целью занятий спортом, так и для проведения досуга. Фокус внимания в статье направлен на санитарно-гигиеническое обследование и исследование воды бассейна, которая проходит обработку гипохлоритом натрия (полученного химическим путем). Исследования проводились в течение 10 недель, в том числе серия проб воды была отобрана в карантинный период, когда пловцам было запрещено посещать бассейн, что позволило сделать сравнительную гигиеническую оценку влияния нагрузки на состояние воды в бассейне и эффективность дезинфекции.

Сделан короткий обзор и характеристика гипохлорита марки А, полученного химическим путем, его преимущества и недостатки в качестве дезинфектанта. В статье проведен анализ данных, которые были получены в ходе санитарно-гигиенического обследования бассейна спортивного комплекса Национального университета, их статистическая обработка, и сравнение с действующими нормативными документами Украины и некоторых других государств. Данные, полученные в ходе серии исследований, свидетельствуют о значительном влиянии человека на состояние воды в бассейне, что в очередной раз свидетельствует о важности санитарного просвещения населения и посетителей бассейнов и аквапарков, в частности, необходимости приема душа перед плаванием, после туалета и тому подобное; необходимости обучения культуре посещения водных объектов. В частности, статистически значимое отличие было получено по показателям аммиака и ионам аммонию (суммарно), что свидетельствует о значительном влиянии посетителей именно на этот параметр. А, как известно, органические примеси (пот, моча, остатки косметических средств, и тому подобное), которые попадают в воду вместе с купающимися, взаимодействуют с хлором и формируют хлорамины, которые способны негативно влиять на здоровье как самих посетителей, так и персонала. Нужно учитывать это при изменении рабочей нагрузки на бассейн и выборе дозы дезинфектанта.

Ключевые слова: бассейн, аквапарк, гипохлорит натрия, плавание.

UDC 613:614.78:613.74

Using Sodium Hypochlorite as the Main Disinfectant in the Swimming Pool of National Technical University Sports Complex

Solomakha K. V., Harkavyi S. I.

Abstract. This article is about the importance of sanitary and hygienic examination of water complexes, in particular, swimming pools and water parks. There is an increasing demand for visiting such water complexes in Ukraine, both for sports activities and for leisure activities. The focus of this article is on the sanitary and hygienic examination and survey of pool water, which is treated with sodium hypochlorite (obtained by chemical way).

Material and methods. The studies were carried out for 10 weeks, including a series of water samples, which were taken during the quarantine period, when swimmers were prohibited from visiting the pool. This situation made possible to make a comparative hygienic assessment of the effect of workload on the water condition in the pool and the effectiveness of disinfection.

There was also a short review and characteristics of hypochlorite A, which was obtained in chemical way, its advantages and disadvantages as a disinfectant.

The article analyzes the data obtained during the sanitary and hygienic survey of the pool of the swimming pool of the national technical university, their statistical processing, and comparison with the current regulatory documents of Ukraine and some other states. The data obtained in the course of a series of studies indicated a significant human influence on the state of water in the pool, which once again indicates the importance of health education of the population and visitors in swimming pools and water parks, in particular, the need to take a shower before swimming, after using the toilet, etc.; the need for training the right culture of visiting different water objects. Particular attention should be paid to swimming pools frequented by children, as they often do not have sufficient hygiene skills, or due to age cannot constantly monitor urination, so, as a rule, it`s an acute issue of large amounts of chloramines in swimming pools for children.

Conclusion. In particular, a statistically significant difference was obtained in terms of ammonia and ammonium ions (in total), which indicated a significant influence of visitors on this parameter. And, as you know, organic impurities (sweat, urine, cosmetics remains etc.) that get into the water together with the swimmers, react with chlorine and form chloramines, which can negatively affect the health of both the visitors and the staff. This must be taken into account while changing the workload on the pool and choosing the dose of disinfectant.

Keywords: swimming pool, waterpark, hypochlorite natrium, swimming.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.173
UDC 577.21:632.3]=111
Erfaninejad Maryam [1,2], *Zarrin Majid* [1,2]

Molecular analysis of *afl*R gene in *Aspergillus flavus* isolated from Iran

[1]Infectious and Tropical Diseases Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[2]Department of Medical Mycology, Medical School, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
mjzarrin@yahoo.co.uk

Aspergillus flavus produces the most potent carcinogens, aflatoxins, when it contaminates agricultural crops. *afl*R gene regulates aflatoxin-related genes and it has been identified in four species of *A. flavus, A. parasiticus, A. sojae* and *A. oryzae.* Contamination of agricultural commodities with aflatoxin is a grave risk to humans and animals' health. Aflatoxin related genes are clustered in a 75 kb region of genome in *A. flavus.* Investigations obviously demonstrated that aflatoxin biosynthesis needs the *aflR g*ene product and an entirely functional aflatoxin biosynthetic cluster.

The purpose of the current study was to investigate the presence of the *aflR* gene in *A. flavus*.

Material and methods. Forty-two *A. flavus* isolates including 10 references, 25 clinical and 7 environmental isolates were analyzed in this study. The isolates were identified by morphology. To characterize morphologically, the conidial arrangement, philiades, vesicles and conidiophores were observed microscopically. Using PCR, the *afl*R gene was amplified with primers *aflR*1 and *aflR*2. PCR were carried out to amplify an 800 bp DNA fragment of *afl*R gene. Some amplicons were sequenced. The sequences were searched in NCBI database and analyzed with MEGA5 software.

Results and discussion. Out of 42 *A. flavus* isolates, an 800 bp band was amplified for 35 isolates. No band was observed for seven isolates including 4 clinical and 3 environmental isolates. Data analysis demonstrated that 100% of reference strains and 84% of clinical strains produced the expected fragment while it was only 57.14% for environmental isolates. The sequences had 100% identity with *A. flavus afl*R gene which was deposited in the NCBI database.

Conclusion. In conclusion, molecular analysis of the *aflR* gene showed that this gene was not amplified from some strains of *A.flavus*; therefore, perhaps it lacks the gene or it is greatly abnormal. Additional researches are needed to verify whether the strains with lack of *aflR* gene have a loss of function in production of aflatoxin or other mechanisms of regulation exist.

Keywords: *Aspergillus flavus*, aflatoxin, *afl*R gene.

Introduction. Aflatoxins (AFs) are a highly toxic and carcinogenic metabolites produced by *Aspergillus* species especially *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus* on food and agricultural commodities. *A. flavus* is a pathogenic fungus that infects humans, animals and plants. *A. flavus* creates a variety of diseases based on the condition of immune system in hosts [1]. This fungus produces the most potent carcinogens, aflatoxins, when it contaminates agricultural crops.

Among the various types of aflatoxins, the most significant are aflatoxin B1, B2, G1, and G2.

A. flavus generates only AFB1 and AFB2, whereas the other aflatoxigenic species also produce AFG1 and AFG2 [2-4]. Contamination of different agricultural crops such as maize, peanuts, cottonseed and chillies by aflatoxins can happen as a result of infection by this fungus.

The aflatoxin B1, B2, G1 and G2 in group 1 were classified as human carcinogens by International Agency for Research on Cancer (IARC) [5,6]. Their research showed that the aflatoxin related genes were clustered in a 75 kb region of genome. *afl*R gene regulates aflatoxin-related genes and it was identified in four species of *A. flavus, A. parasiticus, A. sojae* and *A. oryzae* [7].

The purpose of this research was to clarify the presence of the *aflR* gene in *A. flavus* based on sources of the strains in Iran. Investigations clearly demonstrated that aflatoxin biosynthesis needs the *aflR g*ene product and a completely functional aflatoxin biosynthetic cluster. The current study investigated the presence of the *aflR* gene in *A. flavus*.

Material and methods

Organism. Forty-two *A. flavus* isolates including 10 references, 25 clinical and 7 environmental isolates were analyzed in this study. Reference strains were obtained from Pasture Institute of Iran. The clinical isolates were kindly provided by Dr. Hossein Zarrinfar, Dr. Sadegh *Khodavaisi and Dr. Parvin Dehghan*. The environmental isolates were recovered from soil and air. For obtaining a pure culture, the isolates were subcultured 3 times on Sabouraud dextrose agar (Merck, Germany). The isolates were identified by morphology. To characterize morphologically, the conidial arrangement, philiades, vesicles and conidiophores were observed microscopically.

DNA extraction. DNA was extracted according to Lee et al [8] method with modification. One ml of spore suspension from each isolate was transferred into an erlenmeyer flask containing 50 ml YEPD medium. The flaks were maintained at 200 rpm under agitation on a rotary shaker at 37°C for 48 hours to obtain mycelia growth. The mycelia were harvested with filtering, washed with 0.5 M ADTA and sterile dH2O and freeze-dried at -70°C for extraction of DNA. The frozen mycelia were then ground into a fine powder using a pestle and mortar.

Approximately 100 mg of mycelium powder was transferred into a 1.5 mL sterile tube and added 400 µl of lysis buffer (100 mM Tris-HCl, pH 8.0, 30 mM EDTA, pH 8.0, SDS 5% w/v).

The microtubes were incubated at 100°C for 20 minutes, and 150 µl of 3 M acetate potassium was added to each tube.

The tubes were kept in 100°C for 20 minutes, and were treated with 150 µl of 3 M acetate potassium. The suspension was incubated at -20° C for 10 minutes, and was centrifuged in 12000 rpm at 4 ° C for 10 minutes. The supernatant was transferred to a new Eppendorf tube and 250 µl Phenol-Chloroform- Isoamyl Alcohol (25:24:1, v/v) was added and it briefly was vortexed and centrifuged in 4° at 12000 rpm for 10 minutes. After transferring of the supernatant to a new microtube, an equal volume of iced-cold 2- propanol was added and kept in -20° C for 10 minutes and centrifuged at 12000 rpm for 10 minutes. The supernatant was discarded and the pellets were washed with 300 µl of 70% ethanol. The ethanol was removed and tube was dried. The DNA was dissolved in 50 µl distilled water.

PCR amplification. The PCR amplification was performed based on Somashekar et al (9) method with modification. The *afl*R gene was amplified with primers *aflR*1 (5'-AAC CGC ATC CAC AAT CTC AT-3') and *aflR*2 (5'-GGT GCA GTT CGC TCA GAA CA-3'). Amplification was performed in 50 µL reaction containing 2.2 µL $MgCL_2$, 200 µM each dNTP (dATP, dCTP, dGTP and dTTP), 2.5 U of *Taq* DNA polymerase (CinnaGen, Iran), 30 ng template DNA, 50 pmol of each primer. The PCR condition was as follow: an initial denaturation step at 94°C for 5 min followed by 30 cycles of 94°C for 30 s, 50°C for 90 s, 72°C for 100 s. PCR product was electrophoresed on a 1% agarose gel, stained with ethidium bromide in TAE buffer.

Sequencing. Several *aflR* gene products were sequenced (Bioneer Corporation, Daejeon, South Korea). The obtained sequences were searched in the National Center for Biotechnology Information *(*NCBI) database (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/). The sequences had 100% similarity with *A. flavus aflR* gene deposited in the NCBI database. The MEGA5 software (http://www.megasoftware.net) was employed for alignment of sequences.

Results. Out of 42 *A. flavus* isolates, an 800 bp band was amplified for 35 isolates using primers *aflR*1 and *aflR*2 (**Figure 1**). No band was observed for seven isolates including 4 clinical and 3 environmental isolates. Data analysis showed that 100% of reference strains and 84% of clinical strains produced the target band while it was only 57.14% for environmental isolates. The PCR products of 3 strains were sequenced and analyzed with MEGA5 software. The sequences had 100% identity with *A. flavus* aflR gene which was deposited in the NCBI database.

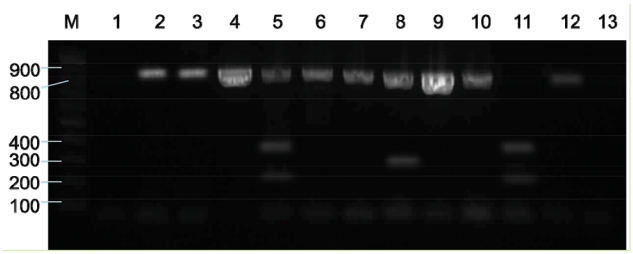

Figure1: PCR product of *aflR* gene with primers *aflR*1 and *aflR*2

Notes: Line M, 100 bp ladder; Line 1, S12; Line 2, PFCC 106-139; Line 3, PFCC 124; Line 4, PFCC 170; Line 5, PFCC 173; Line 6, Z1; Line 7, Z2; Line 8, Z6; Line 9, Z9; Line 10, Z10; Line 11, M24; Line 12, M25; Line 13, Negative control without DNA.

Discussion. Aflatoxins are a group of secondary metabolites generated commonly by *A. flavus* and *A. parasiticus.* Significant importance is related with the presence of aflatoxins in food and feed due to their carcinogenic, mutagenic and teratogenic effects. Aflatoxins were distinguished in many agricultural products and processed products. In human, acute aflatoxicosis lead to death and chronic aflatoxicosis lead to suppression of immune system and cancer [10].

The *aflR* gene, regulates aflatoxin clustered genes [7, 11]. Absence or atypical *afl*R gene would be an acceptable indicator that aflatoxin can not be produced by a strain [7]. Previous investigations have revealed that the AFLR protein be able to bind to the

promoter of each aflatoxin synthesis gene and turn on the gene expression [12, 13]. Furthermore, the *aflR* gene has a function of autoregulation [14].

In this study, the *aflR* gene was generated successfully for 35 out of the 42 tested strains of *A. flavus*. Therefore, no *aflR* PCR products were detected in 7 isolates. These results suggested that the *aflR* gene is absent or considerably dissimilar in some *A. flavus* isolates. Nucleotide analysis demonstrated 100% similarity for the *aflR* gene sequence of 3 *Aspergillus* strains. The *alfR* gene in 23 out of 34 *A. flavus* strains was amplified in Taiwan [7]. van den Broek et al in switzerland showed that 93% of *A. flavus* and 27% of *A. oryzae* isolates lack either or both *aflR* and *omt-1*genes [15].

Conclusion. In conclusion, molecular analysis of the *aflR* gene showed that this gene was not amplified from some strains of *A.flavus* including including 4 clinical and 3 environmental isolates; therefore, perhaps they lack the gene or they are greatly abnormal. Additional researches are needed to verify whether the strains with lack of *aflR* gene have a loss of function in production of aflatoxin or other mechanisms of regulation exist. The current study demonstrated the PCR amplification of aflR gene has specificity for detection and it can be used for recognition of aflatoxigenic fungi in food samples.

Prospects for further researches are detection of *aflR* gene from foods.

Acknowledgments

This work was based on an M. Sc thesis by Mrs. Maryam Erfaninejad which was supported by the Infectious and Tropical Diseases Research Center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran (Grant 92104).

References

1. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev.* 2011; 20: 156-174.
2. Khoury AE, Atoui A, Rizk T, Lteif R, Kallassy M, Lebrihi A. Differentiation between *Aspergillus flavus* and *Aspergillus parasiticus* from pure culture and aflatoxin contaminated grapes using PCR-RFLP analysis of *afl*R-*afl*J intergenic spacer. *JFST.* 2011; 76: 247-253.
3. Gallo A, Stea G, Battilani P, Logrieco A, Perrone G. Molecular characterization of an *Aspergillus flavus* populationisolated from maize during the first outbreak of aflatoxin contamination in Italy*. Phytopathol Mediterr*. 2012; 51: 198-206.
4. Magan N, Pietri A, Bertuzzi T, Battilani P. Studies on *Aspergillus* section *Flavi* isolated from maize in northern Ital. *Int J Food Microbiol*. 2007; 113: 330-338.
5. Mohankumar M, Vijayasamundeeswari A, Karthikeyan A, Mathiyazhagan S, Paranidharan V, Velazhahan R. Analysis of molecular variability among isolates of *Aspergillus flavus* by PCR-RFLP of the its regions of rRNA. *J plant prot res.* 2010; 50: 446-451.
6. Karthikeyan M, Sandosskumar R, Mathiyazhagan S., Mohankumar M, Valluvaparidasan V, Kumar S. Genetic variability and aflatoxigenic potential of *Aspergillus flavus* isolates from maize. *Arch Phytopathol Plant Protect.* 2009; 42: 83-91.
7. Lee CZ, Liou GY, Yuan GF. Comparison of the *afl*R gene sequences of strains in *Aspergillus* section *Flavi Microbiol.* 2006; 152: 161-170.
8. Lee, S B, Milgroom, M G, Taylor J W. A rapid, high yield mini-prep method for isolation of total genomic DNA from fungi. *Fungal Genet Newsl*. 1988; 35: 23–24.
9. Somashekar D, Rati ER, Chandrashekar AS. Isolation, enumeration and PCR characterization of Aflatoxigenic fungi from food and feed samples in India. *Intl J Food Microbiol*. 2004; 21: 809-813.
10. Bennett1 J W, Klich M. Mycotoxins. *Clin Microbiol Rev*.2003; 16: 497-517.
11. Masanga JO, Matheka JM, Omer RA, Ommeh SC, Monda EO, Alakonya AE. Downregulation of transcription factor *aflR* in *Aspergillus flavus* confers reduction to aflatoxin accumulation in transgenic maize with alteration of host plant architecture. *Plant Cell Rep*. 2015; 3: 1379-1387.
12. Trail F, Mahanti N, Linz J. Molecular biology of aflatoxin biosynthesis. *Microbiology*. 1995; 141: 755-765.
13. Ehrlich KC, Montalbano BG, Cary JW. Binding of the C6-zinc cluster protein, AFLR, to the promoters of aflatoxin pathway biosynthesis genes in *Aspergillus parasiticus*. *Gene*. 1999; 230: 249-257.
14. Chang PK, Ehrlich KC, Yu J, Bhatnagar D, Cleveland TE. Increased expression of *Aspergillus parasiticus aflR*, encoding a sequence-specific DNA-binding protein, relieves nitrate inhibition of aflatoxin biosynthesis. *Appl Environ Microbiol*. 1995; 61: 2372-2377.
15. van den Broek P, Pittet A, Hajjaj H. Aflatoxin genes and the aflatoxigenic potential of Koji moulds. A*ppl Microbiol Biotechnol.* 2001; 57: 192-9. PMID: 11693919. doi: 10.1007/s002530100736

УДК 577.21:632.3]=111

МОЛЕКУЛЯРНИЙ АНАЛІЗ ГЕНА *aflR,* ВИДІЛЕНИЙ З ІЗОЛЯТІВ *ASPERGILLUS FLAVUS* В Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Ерфанінеджад Мар'ям, Заррін Маджид

Резюме. При зараженні сільськогосподарських культур *Aspergillus flavus* продукуються сильні канцерогени - афлатоксини. Ураження сільськогосподарської продукції афлатоксинами становить серйозну небезпеку для здоров'я людини і тварин. Ген *aflR*, ідентифікований у чотирьох видів *A. flavus, A. parasiticus, A. sojae* та *A. Oryzae*, є регулятором інших генів, пов'язаних з афлатоксинами. Кластер генів, пов'язаних з афлатоксином, представлений в регіоні в 75 т.п.н. генома *A. flavus*. Дослідження показали, що для біосинтезу афлатоксина необхідний продукт гена *aflR*, і повністю функціональний кластер біосинтезу афлатоксина. Метою цього дослідження було вивчення наявності гена *aflR* у *A. flavus*. В даному дослідженні були проаналізовані 42 ізоляти *A. flavus*, включаючи 10 еталонних, 25 клінічних і 7 екологічних ізолятів. Ізоляти ідентифікували на підставі морфологічного аналізу. Морфологічну оцінку конідіального розташування, філіад, бульбашок і конідієносіїв виконували шляхом мікроскопії. Проводили ампліфікацію гена *aflR* за допомогою ПЛР з використанням праймерів *aflR1* та *aflR2*. Шляхом ПЛР ампліфікували фрагмент ДНК гена *aflR* в 800 п.н. Окремі амплікона секвенували. Послідовності були знайдені в базі даних NCBI, і проаналізовані за допомогою програмного забезпечення MEGA5. З 42 ізолятів *A. flavus* послідовність в 800 п.н. була ампліфікована для 35 ізолятів. Смуги не спостерігалися для семи ізолятів, включаючи 4 клінічних і 3 екологічних ізолята. Аналіз даних показав, що 100% еталонних штамів і 84% клінічних штамів продукували очікуваний фрагмент, тоді як для екологічних ізолятів цей показник становив лише 57,14%. Послідовності мали 100% ідентичність з геном *aflR A. flavus*, депонованих в базі даних NCBI. Молекулярний аналіз гена *aflR* показав, що цей ген не виявлено у деяких штамів *A. flavus*, так як, ймовірно, він або відсутній, або істотно аномальний. Додаткові дослідження необхідні для перевірки можливості втрати штамами з відсутністю гена *aflR* функції синтезу афлатоксинів або існування інших регуляційних механізмів.

Ключові слова: *Aspergillus flavus*, афлатоксин, ген *aflR*.

УДК 577.21:632.3]=111

МОЛЕКУЛЯРНЫЙ АНАЛИЗ ГЕНА *aflR,* ВЫДЕЛЕННЫЙ ИЗ ИЗОЛЯТОВ *ASPERGILLUS FLAVUS* В Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Эрфанинеджад Марьям, Заррин Маджид

Резюме. При заражении сельскохозяйственных культур *Aspergillus flavus* продуцируются сильные канцерогены - афлатоксины. Поражение сельскохозяйственной продукции афлатоксинами представляет серьезную опасность для здоровья человека и животных. Ген *aflR*, идентифицированный у четырех видов *A. flavus, A. parasiticus, A. sojae* и A. *Oryzae*, является регулятором других генов, связанных с афлатоксинами. Кластер генов, связанных с афлатоксином, представлен в регионе в 75 т.п.н. генома *A. flavus*. Исследования показали, что для биосинтеза афлатоксина необходим продукт гена *aflR* и полностью функциональный кластер биосинтеза афлатоксина. *Целью* настоящего исследования было изучение наличия гена *aflR* у *A. flavus*. В данном исследовании были проанализированы 42 изолята *A. flavus*, включая 10 эталонных, 25 клинических и 7 экологических изолятов. Изоляты идентифицировали на основании морфологического анализа. Морфологическую оценку конидиального расположения, филиад, пузырьков и конидиеносцев выполняли путем микроскопии. Проводили амплификацию гена *aflR* с помощью ПЦР с использованием праймеров *aflR1* и *aflR2*. Путем ПЦР амплифицировали фрагмент ДНК гена *aflR* в 800 п.н. Отдельные ампликоны секвенировали. Последовательности были найдены в базе данных NCBI и проанализированы с помощью программного обеспечения MEGA5. Из 42 изолятов *A. flavus* последовательность в 800 п.н. была амплифицирована для 35 изолятов. Полосы не наблюдались для семи изолятов, включая 4 клинических и 3 экологических изолята. Анализ данных показал, что 100% эталонных штаммов и 84% клинических штаммов продуцировали ожидаемый фрагмент, тогда как для экологических изолятов этот показатель составлял только 57,14%. Последовательности имели 100% идентичность с геном *aflR A. flavus*, депонированным в базе данных NCBI. Молекулярный анализ гена *aflR* показал, что этот ген не был обнаружен у некоторых штаммов *A. flavus*, так как, вероятно, он либо отсутствует, либо существенно аномален. Дополнительные исследования необходимы для проверки возможности потери штаммами с отсутствием гена *aflR* функции синтеза афлатоксинов или существования других регуляционных механизмов.

Ключевые слова: *Aspergillus flavus*, афлатоксин, ген *aflR.*

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.177
UDC 579.262.085:579.861.2:579.862. 1:579.841.11:579.842.16:616.2-053.2
Isaieva H. O.[1], Mishyna M. M.[1], Mozgova Y. A.[1],
Gonchar M. O.[1], Logvinova O. L.[1], Basiuk M. A.[2]

ABILITY OF MICROORGANISMS, CAUSING RESPIRATORY INFECTIONS IN CHILDREN, TO FORM BIOFILMS *in vitro*

[1]Kharkiv National Medical University, Ukraine
[2]Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital, Ukraine
anna1989isaeva@ukr.net

The purpose of the study was to detect ability to form biofilms by microorganisms that cause respiratory tract infections.

Materials and methods. The study involved 97 strains of microorganisms. Microorganisms were isolated from children with respiratory tract infections. All strains, isolated from patients, were able to form biofilms. There were 44 strains of *S. aureus* (from patients with pneumonia – 13 strains, from patients with other respiratory diseases – 31), 34 strains of *S. pneumoniae* (pneumonia – 27 strains, other respiratory diseases – 7), 13 strains of *K. pneumoniae* (pneumonia – 6 strains, other respiratory diseases – 7), 6 strains of *P. aeruginosa* (pneumonia – 5 strains, other respiratory diseases – 1). Children were treated at the pulmonary department and intensive care unit in Kharkiv Regional Children's Clinical Hospital.

Results and discussion. The optical density of primary biofilms formed by Gram-positive microorganisms was 1.33±0.24 Units of OD, and their secondary biofilms was 0.32±0.10 Units of OD. In patients with pneumonia optical density of primary biofilms of Gram-positive microorganisms was 1.48±0.21 Units of OD and of secondary biofilms was 0.30±0.08 Units of OD. Optical density of primary biofilms of Gram-positive microorganisms in patients with other respiratory infections was 1.18±0.15 Units of OD, of secondary biofilms was 0.35±0.12 Units of OD. The optical density of primary biofilms formed by Gram-negative microorganisms was 2.01±1.03 Units of OD, optical density of secondary biofilms was 1.06±0.42 Units of OD. In patients with pneumonia optical density of primary biofilms of Gram-negative microorganisms was 2.57±0.87 Units of OD, of secondary biofilms was 1.21±0.50 Units of OD. Optical density of primary biofilms of Gram-negative microorganisms in patients with other respiratory infections was 1.24±0.66 Units of OD, of secondary biofilms was 0.84±0.11 Units of OD.

Conclusion. Gram-negative microorganisms in general formed more massive biofilms compared with Gram-positive microorganisms. Among all microorganisms *P. aeruginosa* formed the thickest primary and secondary biofilms. Strains of *P. aeruginosa* isolated from patients with pneumonia formed the thickest primary and secondary biofilms. Strains of *S. aureus* isolated from patients with other respiratory infections formed most massive primary biofilms, strains of *K. pneumoniae* formed the hardest secondary biofilms in this group.

Keywords: biofilms, children, respiratory diseases, *S. aureus, S. pneumoniae, K. pneumoniae, P. aeruginosa.*

Research relation to the programs, plans, and department themes. The research was carried out within the framework of the initiative topic "Experimental discourse of application of a complex of antibacterial agents on the basis of detection of microbiological features of microorganisms that cause purulent-inlammatory diseases", the State Registration Number is 0120U102569.

Inroduction. A biofilm is defined as a sessile microbial community in which cells are attached to a surface or to other cells and embedded in a protective extracellular polymeric matrix [1-4]. The EPS matrix allows the microbes to function synergistically as a community by maintaining close contact via intercellular communication pathways and sharing group resources [5-7]. The formation and dispersal of biofilms is regulated by several mechanisms, including quorum sensing (QS), bis-(3'-5') cyclic diguanosine monophosphate (c-di-GMP) signaling, and regulation of small RNAs [7, 8]. The growth in a biofilm plays an important role during infection by providing a defense against several clearance mechanisms. The biofilm matrix can impede the access of certain types of immune defenses, such as macrophages, which display incomplete penetration into the biofilm matrix and "frustrated phagocytosis" [4, 9].

Biofilms growth on host tissues and medical devices act as a key mechanism of virulence for opportunistic pathogens such as *Pseudomonas aeruginosa*, staphylococcal species, and the fungi [10]. The ability of *P. aeruginosa* to form biofilms is a critical factor that allows it to cause severe and recalcitrant infections associated with significant morbidity and mortality [7, 11]. Biofilms provide *P. aeruginosa* an enormous advantage by promoting survival on artificial materials,

evasion from the immune system, and tolerance to antimicrobial therapy [7, 11-14].

The purpose of the study was to detect ability of microorganisms that cause respiratory tract infections, to form biofilms.

Materials and methods. For detection of biofilms formation 97 strains of *S. aureus, S. pneumoniae, K. pneumoniae, P. aeruginosa* were isolated from children with respiratory diseases, namely 44 strains of *S. aureus* (pneumonia – 13 strains, other respiratory diseases – 31), 34 strains of *S. pneumoniae* (pneumonia – 27 strains, other respiratory diseases – 7), 13 strains of *K. pneumoniae* (pneumonia – 6 strains, other respiratory diseases – 7), 6 strains of *P. aeruginosa* (pneumonia – 5 strains, other respiratory diseases – 1). Microorganisms were isolated and identified by routine microbiological methods [15].

Polystyrene flat-bottom 96-well plates were used for detection of biofilms formation. Night cultures of isolated microorganisms were diluted by fresh nutrient medium 1:100. Obtained suspensions in sterile conditions were inoculated in the dose of 150 μL into the wells of the plates. Plates were incubated at 28°C for 24 hours under moist conditions. Optical density of the obtained cells was detected with the aid of Multiskan photometer with wave length of 540 nm. After that, content of the wells was carefully removed and into the wells were added 150 μL of distilled water and 15 μL 1% alcohol solution of crystal violet. Wells that were filled with dye were incubated at room temperature for 45 minutes. Then the dye was carefully aspirated and wells were rinsed three times with distilled water with the aid of multi channel dropper. Into the washed wells 250 μL of ethyl alcohol was added and left for 45 minutes at room temperature. Intensity of attaining was done with photometer with wave length of 540 nm [16].

All examined patients and their parents signed an informative consent, the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association of Bioethics, standard provisions on ethics of the Ministry of Health of Ukraine №66 of February 12, 2006.

The Wilcoxon Matched Pairs Test - nonparametric method was used due to small amount of experiments. The differences were evaluated using the chi-squared test. A *P* value less than 0.05 was considered statistically significant. Means ± standard deviation of at least three independent replicates are depicted. Significance was determined using the Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks.

Results and discussion. Optical density (OD) of primary biofilms that formed microorganisms, isolated from patients was 1.46±0.56 Units of OD, OD of secondary biofilms was 0.47±0.36 Units of OD. OD of primary biofilms formed by microorganisms, isolated from patients with pneumoniae was 1.71±0.63 Units of OD, of secondary biofilms was 0.50±0.45 Units of OD. OD of primary biofilms formed by microorganisms, isolated from patients with other respiratory infections was 1.19±0.29 Units of OD, of secondary biofilms was 0.43±0.22 Units of OD.

OD of primary biofilms formed by Gram-positive microorganisms was 1.33±0.24 Units of OD, of secondary biofilms was 0.32±0.10 Units of OD. OD of primary biofilms was thicker than OD of secondary biofilms, $Z = 7.67$, $p < 0.05$. OD of primary biofilms formed by Gram-positive microorganisms in patients with pneumonia was 1.48±0.21 Units of OD, OD of secondary biofilms was 0.30±0.08 Units of OD. OD of primary biofilms was more massive than OD of secondary biofilms, $Z = 5.51$, $p < 0.05$. OD of primary biofilms formed by Gram-positive microorganisms isolated from patients with other respiratory infections was 1.18±0.15 Units of OD, of secondary biofilms was 0.35±0.12 Units of OD. OD of primary biofilms was harder than OD of secondary biofilms, $Z = 5.37$, $p < 0.05$.

Gram-negative microorganisms formed primary biofilms with OD 2.01±1.03 Units of OD, OD of secondary biofilms was 1.06 ± 0.42 Units of OD, $p = 0{,}000132$. OD of primary biofilms formed by Gram-negative microorganisms in patients with pneumonia was 2.57±0.87 Units of OD, of secondary biofilms was 1.21±0.50 Units of OD, $p = 0.003346$. OD of primary biofilms formed by Gram-negative microorganisms in patients with other respiratory infections was 1.24±0.66 Units of OD, OD of secondary biofilms was 0.84±0.11 Units of OD, $p = 0.011719$.

OD of primary biofilms formed by *S. aureus* strains was 1.29±0.17 Units of OD, OD of secondary biofilms was 0.30±0.08 Units of OD. Primary biofilms were thicker than secondary, $Z = 5.776745$, $p < 0.05$. OD of primary biofilms formed by *S. aureus* strains in patients with pneumonia was 1.46±0.12 Units of OD, of secondary biofilms was 0.26±0.04 Units of OD. Primary biofilms were more massive than secondary, $p = 0.001474$. OD of primary biofilms formed by *S. aureus* strains in patients with other respiratory infections was 1.22±0.13 Units of OD, OD of secondary biofilms was 0.31±0.08 Units of OD. Primary biofilms were harder than secondary, $p = 0.000001$.

OD of primary biofilms formed by *S. pneumoniae* strains was 1.38±0.30 Units of OD, OD of secondary biofilms was 0.35±0.12 Units of OD. Primary biofilms were thicker than secondary, $Z = 5.086213$, $p < 0.05$. OD of primary biofilms formed by *S. pneumoniae* strains in patients with pneumonia was 1.49±0.25 Units of OD, OD of secondary biofilms was 0.32± 0.08 Units of OD. Primary biofilms were more massive than secondary, $p = 0.000006$. OD of primary biofilms formed by *S. pneumoniae* strains in patients

with other respiratory infections was 1.00±0.09 Units of OD, OD of secondary biofilms was 0.49±0.15 Units of OD. Primary biofilms were harder than secondary, p = 0,017961.

OD of *K. pneumoniae* primary biofilms was 1.49±0.81 Units of OD, OD of secondary biofilms was 0.92±0.24 Units of OD. Primary biofilms were thicker than secondary, p = 0.001474. OD of *K. pneumoniae* primary biofilms in patients with pneumonia was 2.06±0.91 Units of OD, of secondary biofilms was 0.98±0.34 Units of OD. Primary biofilms were more massive than secondary, p = 0.027709. OD of *K. pneumoniae* primary biofilms in patients with other respiratory infections was 1.00±0.05 Units of OD, of secondary biofilms was 0.87±0.10 Units of OD. Primary biofilms were harder than secondary, p = 0.017961.

OD of primary biofilms formed by *P. aeruginosa* strains was 3.13±0.15 Units of OD, OD of secondary biofilms was 1.36±0.59 Units of OD. Primary biofilms were thicker than secondary, p = 0.027709. OD of primary biofilms formed by *P. aeruginosa* strains in patients with pneumonia was 3.18±0.09 Units of OD, of secondary biofilms was 1.50±0.55 Units of OD. Primary biofilms were more massive than secondary, p = 0.043115.

Comparing of primary biofilms OD using Kruskal-Wallis test among all 4 microorganisms revealed that the highest index was detected in *P. aeruginosa,* the lowest was found in *S. aureus*: H (3.97) = 20.08, p =0.0002 (**Fig. 1**).

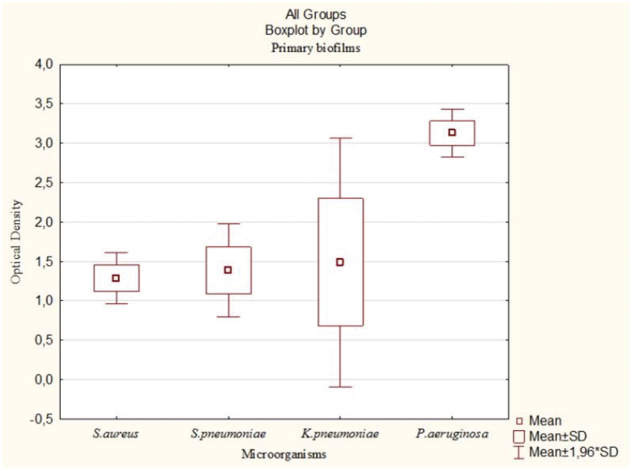

Fig. 1. Comparison of primary biofilms OD formed by microorganisms, isolated from all patients

Comparing of secondary biofilms OD among all 4 microorganisms revealed that the highest index was detected in *P. aeruginosa,* the lowest was found in *S. aureus*: H (3.97) = 48.51, p <0.05 (**Fig. 2**).

Comparison of the primary biofilms OD among all 4 microorganisms in patients with pneumonia revealed the highest index in *P. aeruginosa* with the lowest in *S. aureus*: H (3,51) = 13.29, p =0.0041 (**Fig. 3**).

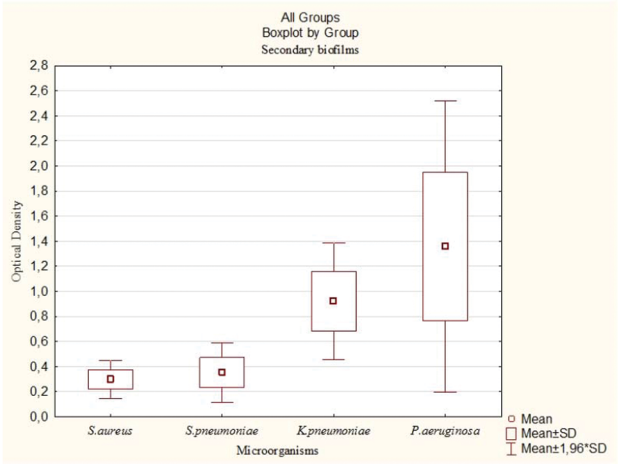

Fig. 2. Comparison of secondary biofilms OD formed by microorganisms, isolated from all patients

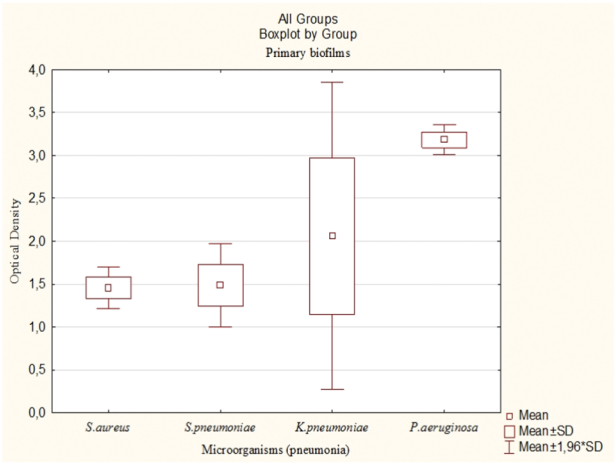

Fig. 3. Comparison of primary biofilms OD formed by microorganisms, isolated from patients with pneumonia

Comparing OD of secondary biofilms among all 4 microorganisms in patients with pneumonia revealed the highest index in *P. aeruginosa* with the lowest in *S. aureus*: H (3.51) = 27.34, p <0.05 (**Fig. 4**).

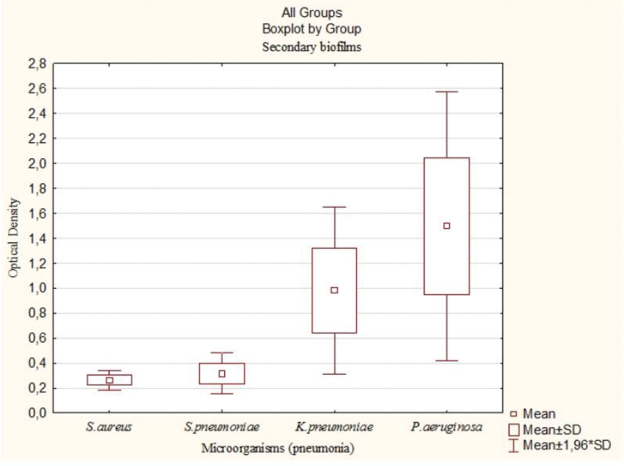

Fig. 4. Comparison of secondary biofilms OD formed by microorganisms, isolated from patients with pneumonia

Comparison of primary biofilms OD among 3 microorganisms in patients with other respiratory diseases revealed the highest index in *S. aureus* with the lowest in *K. pneumoniae*: H (2.45) = 24.53, p <0.05 (**Fig. 5**).

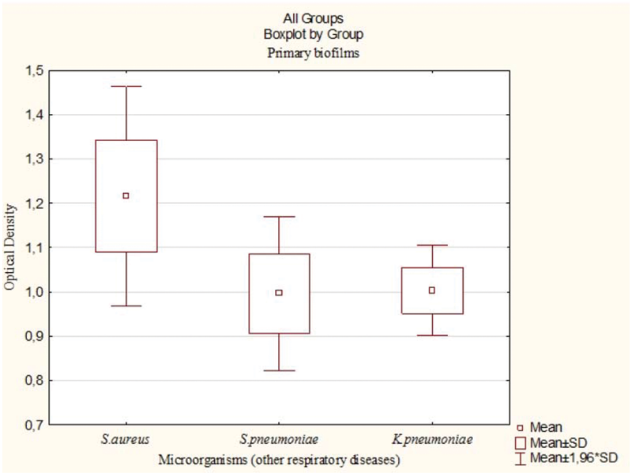

Fig. 5. Comparison of primary biofilms OD formed by microorganisms, isolated from patients with other respiratory diseases

Comparing OD of secondary biofilms among 3 microorganisms in patients with other respiratory diseases revealed the highest index in *K. pneumoniae* with the lowest in *S. aureus*: H (2.45) = 22.69, p <0.05 (**Fig. 6**).

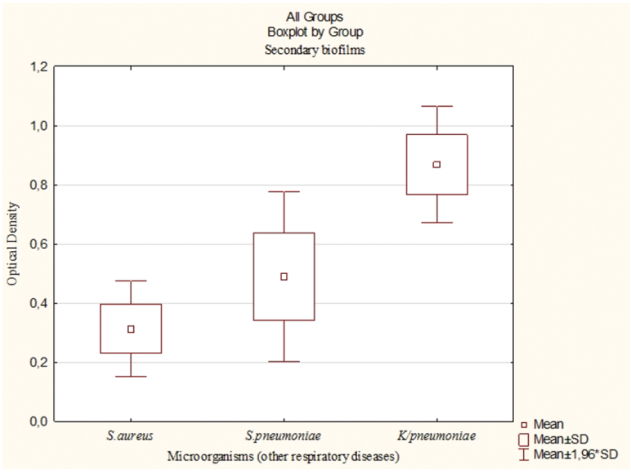

Fig. 6. Comparison of secondary biofilms OD formed by microorganisms, isolated from patients with other respiratory diseases

All isolates were able to form biofilms. Both Gram-positive and Gram-negative microorganisms formed primary biofilms that were thicker than secondary biofilms.

OD of primary and secondary biofilms of *P. aeruginosa* strains in patients with pneumonia was the highest among all microorganisms. OD of primary and secondary biofilms of *S. aureus* strains in patients with pneumonia was the lowest among all microorganisms.

On other hand, in patients with other respiratory diseases the highest OD of primary biofilms was detected in the strains of *S. aureus*, the lowest – in strains of *K. pneumoniae*. OD of secondary biofilms of *K. pneumoniae* strains in patients with other respiratory diseases was the highest among 3 microorganisms (*S. aureus, S. pneumoniae, K. pneumoniae*). OD of secondary biofilms of *S. aureus* strains in patients with other respiratory diseases was the lowest among 3 microorganisms (*S. aureus, S. pneumoniae, K. pneumoniae*).

S. aureus, like all bacteria, expresses myriad virulence factors upon entering the host environment that aid it in adhering to host tissues, proliferating inside the host, and evading the immune system. In recent years, *S. aureus* has become an emerging cause of community acquired pneumonia. Pneumonia caused by *S. aureus* is a significant cause of morbidity and mortality and can induce severe lung destruction [17].

There are several steps in the biofilm's formation: initial contact and attachment to the surface; microcolony formation; maturation and formation of the architecture of the biofilm; detachment and dispersal of the biofilms. One of the most important steps in biofilms formation is attachment. *P. aeruginosa* has several mechanisms that help this microorganism in this stage. The type V secretion system (autotransport system) plays role in biofilms formation and cellular adherence. The soluble lectins, LecA and LecB, are present in the outer membrane of *P. aeruginosa* that may participate in adhesion and play a major role in the severity of *P. aeruginosa* – induce lung bacterial load, influencing its survival and biofilms formation [18].

In the respiratory tract present barriers which prevent the establishment of infection, such as the presence of mucus, opsonins, innate immune cells, and additional factors. Activation of *P. aeruginosa* QS alters innate and adaptive responses and, along with the associated cytotoxic effects of the virulence factors, allows for the establishment of a severe lower respiratory tract infection, especially pneumonia. [19].

The severity of *P.aeruginosa* is due to its secretion of exoenzymes. Also, *P. aeruginosa* has single polar flagellum and multiple cell surface pili (type IV) that responsible for adherence to cell membranes and other surfaces [18]. Taking everything into account it can be explained why strains of *P. aeruginosa* formed the thickest primary biofilms.

Secondary biofilms in all cases were thinner than primary among and Gram-positive and Gram-negative microorganisms. It can be defined the fact that QS can inhibit production of flagella and other adhesins on the stage of the biofilm's formation, because they are thought to be strong immunogens and they stimulate formation of interleukins [20-23].

Conclusion

In the present study microorganisms causing respiratory tract infections in children were able to form more massive primary biofilms that can play a more significant role in the severity of pneumonia compared with other respiratory infections. OD of primary biofilms formed by microorganisms causing pneumonia was 1.71±0.63 Units of OD, OD of primary biofilms formed by microorganisms causing other respiratory infections was 1.19±0.29 Units of OD.

Comparing OD of primary (H (3,97) = 20.08, p=0.0002)) and secondary (H (3,97) = 48.51, p <0.05)) biofilms formed by *S. aureus*, *S. pneumoniae, K. pneumoniae, P. aeruginosa* using Kruskal-Wallis test revealed the highest index in *P. aeruginosa* and the lowest in *S. aureus*.

P. aeruginosa isolated from patients with pneumonia formed the thickest primary and secondary biofilms.

S. aureus formed most massive primary biofilms in patients with other respiratory diseases, *K. pneumoniae* formed the hardest secondary biofilms in this category of patients.

Prospects for further research. It is planned to detect susceptibility of *S. aureus*, *S. pneumoniae, K. pneumoniae, P. aeruginosa* in their biofilms form to the action of the antibacterial drugs *in vitro*.

References

1. Parsek MR, Singh PK. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis. *Annual Review of Microbiology.* 2003; 57: 677-701. doi: 10.1146/annurev.micro.57.030502.090720
2. Archer NK, Mazaitis MJ, Costerton JW, Leid J G, Powers ME, Shirtliff ME. *Staphylococcus aureus* biofilms: properties, regulation, and roles in human disease. *Virulence*. 2011; 2(5): 445-459. doi: 10.4161/viru.2.5.17724
3. Kiedrowski MR, Horswill AR. New approaches for treating staphylococcal biofilm infections. *Annals of New York Academy of Science*. 2011; 1241: 104-121. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06281.x
4. Lister JL, Horswill AR. *Staphylococcus aureus* biofilms: recent developments in biofilm dispersal. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*. 2014; 4(178). doi: 10.3389/fcimb.2014.00178
5. Flemming HC, Wingender J. The biofilm matrix. Nature *Reviews Microbiology*. 2010; 8: 623-633. doi: 10.1038/nrmicro2415
6. Gunn JS, Bakaletz LO, Wozniak DJ. What's on the outside matters: the role of the extracellular polymeric substance of gram-negative biofilms in evading host immunity and as a target for therapeutic intervention. *Journal of Biological Chemistry*. 2016; 291: 12538-12546. doi: 10.1074/jbc.R115.707547
7. Maurice NM, Bedi B, Sadikot RT. *Pseudomonas aeruginosa* Biofilms: Host Response and Clinical Implications in Lung Infections, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology*. 2018; 58(4): 428-439. doi: 10.1165/rcmb.2017-0321TR
8. Fazli M, Almblad H, Rybtke ML, Givskov M, Eberl L, Tolker-Nielsen T. Regulation of biofilm formation in *Pseudomonas* and *Burkholderia* species. *Environmental Microbiology*.2014; 16(7): 1961-1981. doi: 10.1111/1462-2920.12448
9. Scherr TD, Heim CE, Morrison JM, Kielian T. Hiding in plain sight: interplay between staphylococcal biofilms and host immunity. *Frontiers in Immunology*. 2014; 5(37). doi: 10.3389/fimmu.2014.00037
10. Boisvert AA, Cheng MP, Sheppard DC, Nguyen D. Microbial Biofilms in Pulmonary and Critical Care Diseases. *Annals of the American Thoracic Society*. 2016; 13(9): 1615-1623. doi: 10.1513/AnnalsATS.201603-194FR
11. Mulcahy LR, Isabella VM, Lewis K. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms in disease. *Microbial Ecology.*2014; 68(1): 1-12. doi: 10.1007/s00248-013-0297-x
12. Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics. *Microbiology and Molecular Biology Reviews.* 2014; 78(3): 510-543. doi: 10.1128/MMBR.00013-14
13. Tolker-Nielsen T. *Pseudomonas aeruginosa* biofilm infections: from molecular biofilm biology to new treatment possibilities. *Journal of Pathology, Microbiology and Immunology*. 2014; 138: 1-51. doi: 10.1111/apm.12335
14. Alhede M, Bjarnsholt T, Givskov M, Alhede M. *Pseudomonas aeruginosa* biofilms: mechanisms of immune evasion. *Advances in applied microbiology*. 2014; 86: 1-40. doi: 10.1016/B978-0-12-800262-9.00001-9
15. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S, Carroll KC, Chapin KC, Gilligan PH, et al. A Guide to Utilization of the Microbiology Laboratory for Diagnosis of Infectious Diseases: 2018 Update by the Infectious Diseases Society of America and the American Society for Microbiologya. *Clinical Infectious Diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America.* 2018; 67(6): e1-e94. doi: 10.1093/cid/ciy381
16. Romanova Iu M, Alekseeva, NV, Smirnova TA, Andreev AL, Didenko LV, Gintsburg AL. [Biofilms formation by different strains of *Salmonella typhimurium* in artificial systems]. *Zhurnal Microbiologii, Epidemiologii i Immunobiologii*. 2006; 4: 38-42.
17. Deinhardt-Emmer S, Haupt KF, Garcia-Moreno M, Geraci J, Forstner C, Pletz M, Ehrhardt C, Löffler B. *Staphylococcus aureus* Pneumonia: Preceding Influenza Infection Paves the Way for Low-Virulent Strains. *Toxins.* 2019; 11(12): 734. doi: 10.3390/toxins11120734

18. Al-Wrafy F, Brzozowska E, Górska S, Gamian A. Pathogenic factors of *Pseudomonas aeruginosa* – the role of biofilm in pathogenicity and as a target for phage therapy. *Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej* (online), 2016; 71(0): 78-91. doi: 10.5604/01.3001.0010.3792
19. Curran CS, Bolig T, Torabi-Parizi P. Mechanisms and Targeted Therapies for *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2018; 197(6): 708-727. doi: 10.1164/rccm.201705-1043SO
20. Costerton JW. *The Biofilm Primer* (VIII) Vol 1. Berlin: Springer, 2007. 200 p.
21. Kreft J-U. Biofilms promote altruism. *Microbiology.* 2004; 150(8): 2751-2760. doi: 10.1099/mic.0.26829-0
22. Mehta P, Goyal S, Long T, Bassler BL, Wingreen NS. Information processing and signal integration in bacterial quorum sensing. *Molecular Systems Biology.* 2009; 5: 325. doi: 10.1038/msb.2009.79
23. Gostev VV, Sidorenko SV. Bacterial biofilms and infection. *Journal of Infectology.* 2010; 2(3). doi: 10.22625/2072-6732-2010-2-3-4-15

УДК 579.262.085:579.861.2:579.862. 1:579.841.11:579.842.16:616.2-053.2

ВИЗНАЧЕННЯ ЗДАТНОСТІ МІКРООРГАНІЗМІВ, ЯКІ ВИКЛИКАЮТЬ ЗАХВОРЮВАННЯ ОРГАНІВ ДИХАННЯ У ДІТЕЙ, ФОРМУВАТИ БІОПЛІВКИ У ЕКСПЕРИМЕНТІ *in vitro*

Ісаєва Г. О., Мішина М. М., Мозгова Ю. А., Гончарь М. О., Логвінова О. Л., Басюк М. А.

Резюме. *Метою* дослідження було виявлення здатності мікроорганізмів, які викликають захворювання органів дихання у дітей, до біоплівкоутворення. Від пацієнтів було виділено 97 штамів мікроорганізмів, з них 44 штами *S. aureus* (від пацієнтів з пневмоніями – 13, від пацієнтів з іншими захворюваннями органів дихання – 31), 34 штами *S. pneumoniae* (від пацієнтів з пневмоніями – 27, від пацієнтів з іншими захворюваннями органів дихання – 7), 13 штамів *K. pneumoniae* (від пацієнтів з пневмоніями – 6, від пацієнтів з іншими захворюваннями органів дихання – 7), 6 штамів *P. aeruginosa* (від пацієнтів з пневмоніями – 5, від пацієнтів з іншими захворюваннями органів дихання – 1). Дослідження здатності мікроорганізмів до біоплівкоутворення визначали за допомогою визначення здатності штамів бактерій до адгезії на поверхні полістиролу в 96-ти лункових планшетів для імуноферментного аналізу. Визначення оптичної щільності проводилось за допомогою фотометра Multiskan при довжині хвилі 540 нм.

Оптична щільність первинних біоплівок, які формували Грампозитивні мікроорганізми була 1.33±0.24 од.ощ., вторинних – 0.32±0.10 од.ощ. У пацієнтів з пневмонією ОЩ первинних біоплівок, що формували Грампозитивні мікроорганізми була 1.48±0.21 од.ощ., а вторинних – 0.30±0.08 од.ощ. У пацієнтів з іншими захворюваннями органів дихання оптична щільність первинних біоплівок, що формували Грампозитивні мікроорганізми була 1.18±0.15 од.ощ., а вторинних – 0.35±0.12 од.ощ.

Оптична щільність первинних біоплівок, які формували Грамнегативні мікроорганізми була 2.01±1.03 од.ощ., а вторинних – 1.06±0.42 од.ощ. У пацієнтів з пневмонією оптична щільність первинних біоплівок, що формували Грамнегативні мікроорганізми була 2.57±0.87 од.ощ., а вторинних – 1.21±0.50 од. ощ. У пацієнтів з іншими захворюваннями органів дихання оптична щільність первинних біоплівок, що формували Грамнегативні мікроорганізми була 1.24±0.66 од.ощ., а вторинних – 0.84±0.11 од. ощ.

Грамнегативні мікроорганізми формували більш щільні біоплівки у порівнянні з Грампозитивними мікроорганізмами. Штами *P. aeruginosa,* виділені від пацієнтів з пневмоніями, формували найбільш масивні, як первинні, так і вторинні біоплівки.

Ключові слова: біоплівки, діти, захворювання органів дихання, *S. aureus, S. pneumoniae, K. pneumoniae, P. aeruginosa.*

УДК 579.262.085:579.861.2:579.862. 1:579.841.11:579.842.16:616.2-053.2

ОПРЕДЕЛЕНИЕ СПОСОБНОСТИ МИКРООРГАНИЗМОВ, КОТОРЫЕ ВЫЗЫВАЮТ ЗАБОЛЕВАНИЯ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ДЕТЕЙ, ФОРМИРОВАТЬ БИОПЛЕНКИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ *in vitro*

Исаева А. О., Мишина М. М., Мозговая Ю. А., Гончарь М. А., Логвинова О. Л., Басюк М. А.

Резюме. *Целью* исследования было определение способности микроорганизмов, которые вызывают заболевания органов дыхания у детей, формировать биопленки. От пациентов было выделено 97 штаммов микроорганизмов, из них 44 штамма *S. aureus* (от пациентов с пневмониями – 13, от пациентов с другими заболеваниями органов дыхания – 31), 34 штамма *S. pneumoniae* (от пациентов с пневмониями – 27, от пациентов с другими заболеваниями органов дыхания – 7), 13 штаммов

K. pneumoniae (от пациентов с пневмониями – 6, от пациентов с другими заболеваниями органов дыхания – 7), 6 штаммов *P. aeruginosa* (от пациентов с пневмониями – 5, от пациентов с другими заболеваниями органов дыхания – 1). Исследование способности микроорганизмов формировать биопленки определяли с помощью способности штаммов к адгезии на поверхности полистирола в 96-луночных планшетах. Определение оптической плотности проводили с помощью фотометра Multiskan при длине волны 540 нм.

Оптическая плотность первичных биопленок, которые формировали Грамположительные микроорганизмы была 1.33±0.24 ед.оп., вторичных – 0.32±0.10 ед.оп. У пациентов с пневмонией оптическая плотность первичных биопленок, которые формировали Грамположительные микроорганизмы была 1.48±0.21 ед.оп., а вторичных – 0.30±0.08 ед.оп. У пациентов с другими заболеваниями органов дыхания оптическая плотность первичных биопленок, которые формировали Грамположительные микроорганизмы была 1.18±0.15 ед.оп., а вторичных – 0.35±0.12 ед.оп.

Оптическая плотность первичных биопленок, которые формировали Грамотрицательные микроорганизмы была 2.01±1.03 ед.оп., а вторичных – 1.06±0.42 ед.оп. У пациентов с пневмонией ОП первичных биопленок, которые формировали Грамотрицательные микроорганизмы была 2.57±0.87 ед.оп., а вторичных – 1.21±0.50 ед.оп. У пациентов с другими заболеваниями органов дыхания ОП первичных биопленок, которые формировали Грамотрицательные микроорганизмы была 1.24±0.66 ед.оп., а вторичных – 0.84±0.11 ед.оп.

Грамотрицательные микроорганизмы формировали более плотные биопленки по сравнению с Грамположительными. Штаммы *P. aeruginosa,* выделенные от пациентов с пневмониями, формировали более массивные как первичные, так и вторичные биопленки.

Ключевые слова: биопленки, дети, заболевания органов дыхания, *S. aureus, S. pneumoniae, K. pneumoniae, P. aeruginosa.*

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.184
УДК 616. 314 – 002 - 089: 615. 281. 9
Чистякова Г. Г., Скороход Г. А., Походенько-Чудакова И. О.

АНТИБАКТЕРИАЛЬНАЯ АКТИВНОСТЬ ХЛОРГЕКСИДИНА БИГЛЮКОНАТА ПО ОТНОШЕНИЮ К БИОПЛЕНОЧНЫМ МОНОКУЛЬТУРАМ

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», Минск, Республика Беларусь

ip-c@yandex.ru

На фоне высокого процента заболеваемости кариесом растет распространенность его осложнений – пульпита, апикального периодонтита. Зубы с осложненным кариесом могут быть причиной возникновения одонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Они, являясь очагами хронической инфекции и интоксикации, оказывают неблагоприятное влияние на организм в целом. В связи с изложенным, очевидно, что определение оптимальной концентрации хлоргексидина биглюконата и экспозиции его воздействия на дентин коронковой части зуба при кариозном поражении последнего на текущий момент весьма актуально.

Цель исследования − оценить антимикробную активность хлоргексидина в различных концентрациях в отношении монокультур биопленки сформированных на шлифах образцов зубов и в П-образных 96-луночных пластиковых планшетах.

В качестве модели использовали *S. aureus*, относящийся к наиболее мощным возбудителям, образующим биопленки. Оценку антимикробной активности хлоргексидина биглюконата проводили на биопленочных культурах *S. aureus* и *E. coli,* сформированных на образцах зубов и в полистироловых пластиковых планшетах по фактору редукции.

Результаты показали, что 2,0 % раствор хлоргексидина биглюконата обладает высоким уровнем антибактериальной активности в отношении планшетных биопленочных культур *S. aureus* и *E. coli*. При его воздействии на планшетные биопленочные культуры *S. aureus* и *E. coli* в течение 30 и 60 секунд имеется достоверная разница (p=0,02). Имеются достоверные различия по эффекту чувствительности одновидовых биопленочных культур образцов зубов к воздействию указанного антисептика (p=0,007). Уровень его антибактериальной активности в отношении планшетных биопленочных культур *S. aureus* и *E. coli* значимо выше, чем у биопленочных культур *S. aureus* и *E. coli* образцов зубов (p <0,05).

Результаты обосновывают их применению в клинике, что будет способствовать уменьшению числа осложнений и повышению уровня оказания стоматологической помощи.

Ключевые слова: кариес, хлоргексидин биглюконат, антимикробная активность, биопленки.

Введение. На фоне высокого процента заболеваемости кариесом растет распространенность его осложнений – пульпита, апикального периодонтита [1, 2]. Зубы с осложненным кариесом могут быть причиной возникновения одонтогенных воспалительных процессов челюстно-лицевой области. Они, являясь очагами хронической инфекции и интоксикации, оказывают неблагоприятное влияние на организм в целом [3, 4]. Несмотря на достигнутые успехи при лечении и профилактике неосложненного кариеса, доля его осложнений сохраняет высокие значения (35% от общего числа стоматологических заболеваний Ю. М. Максимовский 2005; А. В. Митронин 2011). В Республике Беларусь данный показатель составляет 39 % в структуре стоматологической патологии (П. А. Леус, 2014). Наиболее частой причиной осложнений лечения кариеса является неполное удаление инфицированного дентина. Однако наряду с этим в специальной литературе встречается информация о том, что после препарирования глубокой кариозной полости зуба его твердые ткани остаются инфицированными (А. А. Бритова, 2007). В данной ситуации очевидна острая необходимость эффективных и доступных для врача-стоматолога антисептических средств. В связи с широким распространением заболеваний пульпы и периодонта лечение кариеса глубоких полостей приобретает особое значение в современной стоматологии, успех которого во многом зависит от эффективности воздействия на микробный фактор [5]. Стафилококки общепризнаны наиболее значимыми микроорганизмами, вызывающими у человека заболевания, ассоциированные с биопленками. Этот статус обусловлен их высокой встречаемостью в составе резидентной микрофлоры полости рта и в полимикробном пейзаже кариозной полости [6].

Матрикс биопленки, состоящий из воды, внеклеточных полимерных веществ – экзополисахаридов, протеинов, липидов, нуклеиновых и тейхоевых кислот, обладает сильными сорбционными свойствами и является биохимически активной системой, в которой происходят

разнообразные химические реакции, в том числе накапливаются ферменты, приводящие к разрушению и нейтрализации антимикробных лекарственных средств (ЛС). Таким образом, матрикс защищает микробные клетки в составе биопленки от физических и химических воздействий. По данным специальной литературы, многовидовые биопленки значительно более устойчивы к антибактериальной терапии и дезинфекции, чем одновидовые [7, 8, 9]. Ряд исследователей указывает что, одним из наиболее вероятных механизмов повышения устойчивости микроорганизмов в составе многовидовой биопленки является изменение состава экзополисахаридного матрикса, определяемого видом бактерий и условиями окружающей среды, обеспечивающими наилучшую защиту от антимикробных ЛС [8, 10, 11]. На современном уровне особое внимание уделяется препаратам и их минимальной подавляющей концентрации (МПК), обладающей как антимикробными свойствами, так и способностью эффективно разрушать и удалять поливидовые биопленки с поверхности твердых тканей зубов [8, 12, 13].

Хлоргексидин (ХГ) – антисептическое средство, активное в отношении вегетативных форм грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, грибов рода *Candida*, липофильных вирусов, золотистого стафилококка, пародонтопатогенных микроорганизмов. В зависимости от используемой концентрации проявляет бактериостатическое или бактерицидное действие. Может использоваться в разных концентрациях от 0,01 % до 5 % в виде водных или спиртовых растворов. Действие хлоргексидина основано на способности находиться в длительном контакте с отрицательно заряженными бактериями (сам он обладает сильно выраженным положительным зарядом), что приводит к разрыву клеточной мембраны, которая под влиянием препарата оказывается не способной поддерживать осмотический баланс [14, 15]. Хлоргексидин широко используется в стоматологической практике для обработки, как коронкового, так и корневого дентина. Однако имеются данные о том, что дентин и дентинные компоненты, включая коллаген, значительно снижают его антимикробное действие, вплоть до полного ингибирования [16, 17]. Результаты ряда исследователей свидетельствуют о том, что уровень антимикробной активности хлоргексидина прямо пропорционален его концентрации, с его уменьшением которой зона задержки роста микроорганизмов уменьшается [16]. В немногочисленных публикациях отмечено, что значимых различий антимикробного воздействия 0,5 % и 1 % растворов хлоргексидина на *S. aureus* и *E. coli* по зоне задержки роста не установлено [18]. В связи с изложенным выше материалом, очевидно, что определение оптимальной концентрации хлоргексидина биглюконата и экспозиции воздействия на дентин коронковой части зуба при кариозном поражении последнего на текущий момент весьма актуально [19, 20, 21].

Цель исследования − оценить антимикробную активность хлоргексидина (суспензионным и контактным методом) в различных его концентрациях в отношении монокультур биопленки сформированных на шлифах образцов зубов и в П-образных 96-луночных пластиковых планшетах.

Материал и и методы исследования. Исследования антимикробной активности хлоргексидина биглюконата проведены на базе научно-исследовательской части учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». В данной работе в качестве модели был использован один из актуальных для современной медицины возбудителей – золотистый стафилококк, который относится к наиболее мощным возбудителям, образующим биопленки. Объектами для исследования служили референтные штаммы *S. aureus* ATCC 6538 и *E. coli* ATCC 11229. Рабочие растворы хлоргексидина готовили путем разведения базового 2,0 % раствора.

Оценку антимикробной активности ХГ проводили на биопленочных культурах *S. aureus* и *E. coli,* сформированных на образцах зубов и в полистироловых пластиковых планшетах. Биопленочные бактериальные культуры формировали в П-образных лунках стерильных одноразовых 96-луночных пластиковых планшетах. В качестве тест-культур использовали эталонные штаммы *S. aureus* и *E. coli*. Суспензии эталонных 24 часовых тест-культур, выращенные на скошенном агаре, готовили смывом, осуществляемым физиологическим раствором с последующей стандартизацией по McFarland до $1{,}5 \times 10^8$ КОЕ/мл. Стандартизованные бактериальные суспензии разводили в триптиказо-соевом бульоне (ТСБ) в соотношении 1/10 и вносили по 200,0 мкл в 12 лунок вертикального ряда планшета. Последние закрывали крышками и помещали в термостат при 37°С на 48 часов для формирования биопленочных культур. После извлечения из термостата из всех лунок удаляли суспензионную культуру бактерий, сохраняя биопленочную, сформированную на их поверхности. Затем, в лунки вносили по 250,0 мкл хлоргексидина в концентрациях 0,05 %; 0,5 %; и 2,0 % (по три лунки для каждой). Оставшиеся 3 лунки данного ряда использовали в качестве контроля интактной биопленочной культуры. Через 1 минуту хлоргексидин из лунок удаляли, поверхность планшета (для предотвращения высыхания биопленочной культуры) плотно покрывали пленкой, закрывали крышкой и помещали в термостат при 37 °С на 1 час.

По истечении указанного времени планшет извлекали из термостата, во все опытные и контрольные лунки данного ряда, и в последующие ряды вносили по 200,0 мкл ТСБ. В опытных и контрольных лунках выполняли механическое ресуспендирование биопленочных культур с их дальнейшими 10-ти кратными разведениями в ТСБ последующих рядов лунок. Полученные разведения высевали на чашки с селективными средами (желточно-солевого агара (ЖСА) – для стафилококка и среды Левина – для кишечной палочки) для определения числа жизнеспособных клеток в биопленочных культурах опытных и контрольных лунок [22, 23].

Антимикробную активность оценивали по фактору редукции (RF) – определяемому по разнице количества десятичных логарифмов КОЕ/мл в опыте по сравнению с контролем [22, 24].

Для формирования биопленочных культур шлифы образцов зубов помещали в пробирки с суспензиями тест-культур *S. aureus* и *E. coli* в концентрации $1{,}0x10^6$ КОЕ/мл, приготовленными на ТСБ и выдерживали в термостате при 37 °С в течение 2 суток. После извлечения из термостата образцов со сформированной биопленочной культурой в течение 1 минуты их подвергали воздействию различных концентраций ХГ путем внесения 1,0 мл 0,05%, 0,5% и 2,0% его растворов. После этого каждый из образцов переносили в отдельную стерильную чашку Петри с удалением избытка ХГ стерильным ватным тампоном и дальнейшим высушиванием образцов в закрытой чашке в термостате при 37 °С в течение 1 часа. Затем образцы переносили из чашек в пробирки с 1,0 мл ТСБ и выдерживали в термостате при 37 °С в течение суток. После извлечения из термостата, для ресуспендирования биопленочных культур пробирки с образцами встряхивали на шуттель-аппарате, с последующим высевом ТСБ в объеме 100,0 мкл на чашки с плотной питательной средой для определения наличия жизнеспособных бактерий.

Для оценки возможного высвобождения ХГ из зубной ткани, в ТСБ с образцами, дополнительно вносили по 100,0 мкл суспензии тест-культур *S. aureus* и *E. coli* в объеме 100,0 мкл в концентрации $1{,}0x10^7$ КОЕ/мл и тщательно перемешивали. После инкубации в термостате в течение 24 часов, с целью установления наличия пролонгированного действия, по 100,0 мкл ТСБ высевали на плотные питательные среды для определения наличия жизнеспособных бактерий. Количество КОЕ/мл рассчитывали по формуле:

$$\textbf{КОЕ/мл} = n \cdot \textbf{ФДП ФР},$$

где n – число колоний на чашке с определенным разведением; ФДП – фактор посевной дозы (посевная доза 100 мкл – 0,1 мл); ФР – фактор разведения (10^n) [22].

Для качественной оценки жизнеспособных особей в биопленке, смоделированной на поверхности твердых тканей зубов, после воздействия 0,2 % раствора хлоргексидина биглюконата шлифы образцов высушивали и помещали на среды чашек Петри для стафилококка – на ЖСА, для кишечной палочки – на среды Левина с последующей инкубацией в термостате в течение суток. Фактор редукции для каждого опыта рассчитывали, как разность логарифмов числа жизнеспособных бактерий (КОЕ/мл) смывной жидкости. Средние значения и 95% доверительные интервалы оценивали на основе модели смешанных эффектов [25]. Частные сравнения (по группам и временным точкам) поводили на основании полученных моделей поведения фактора редукции с помощью t-критерия с аппроксимацией степеней свободы по Саттервейту. Все расчеты выполняли в статистическом пакете R, версия 3.6. Результаты анализа считали статистически значимыми при $p < 0{,}05$ [26].

Результаты исследования и их обсуждение. В количественном суспензионном методе для биопленочных культур *S. aureus* и *E. coli*, сформированных в П-образных лунках стерильных одноразовых 96-луночных пластиковых планшетах определены КОЕ/мл и факторы редукции (RF) числа биопленочных микробов в опыте по сравнению с контролем. Для антисептика хлоргексидина испытаны 0,05 %; 0,5 %; и 2,0 % концентрации при экспозиции 60 секунд. Результаты определения числа жизнеспособных бактерий (КОЕ/мл) в смывной жидкости интактной биопленки и после воздействия различных концентраций хлоргексидина на биопленочные культуры *S. aureus u E. coli* представлены в **таблицах 1-4**.

Таблица 1 − Количество жизнеспособных бактерий (КОЕ/мл смывной жидкости) интактной и подвергнутой воздействию различных концентраций хлоргексидина биопленочной культуры *S. aureus*

Серии исследования	Интактная культура	Воздействие ХГ		
		0,05% ХГ	0,5 % ХГ	2,0 % ХГ
1	$1{,}1x10^9$	$8{,}0x10^7$	$7{,}0x10^5$	$3{,}5x10^2$
2	$1{,}2x10^9$	$1{,}6x10^8$	$9{,}0x10^5$	$4{,}5x10^2$
3	$9{,}5x10^8$	$1{,}0x10^8$	$1{,}5x10^6$	$6{,}0x10^2$
4	$1{,}7x10^9$	$1{,}9x10^8$	$1{,}1x10^6$	$1{,}3x10^3$
5	$1{,}3x10^9$	$1{,}6x10^8$	$1{,}9x10^6$	$2{,}1x10^3$
6	$8{,}5x10^8$	$1{,}2x10^8$	$1{,}2x10^6$	$1{,}6x10^3$
7	$3{,}6x10^9$	$1{,}7x10^8$	$2{,}1x10^6$	$1{,}0x10^3$
8	$2{,}2x10^9$	$2{,}8x10^8$	$1{,}8x10^6$	$9{,}0x10^2$
9	$1{,}9x10^9$	$3{,}0x10^8$	$2{,}7x10^6$	$8{,}5x10^2$

Таблица 2 – Количество жизнеспособных бактерий (lgКОЕ/мл смывной жидкости) интактной и подвергнутой воздействию различных концентраций хлоргексидина биопленочной культуры *S. aureus*

Исследование	Интактная культура	Воздействие ХГ		
		0,05% ХГ	0,5 % ХГ	2,0 % ХГ
1	9,04	7,90	5,85	2,54
2	9,08	8,20	5,95	2,65
3	8,98	8,00	6,18	2,78
4	9,23	8,28	6,04	3,11
5	9,11	8,20	6,28	3,32
6	8,93	8,08	6,08	3,20
7	9,56	8,23	6,32	3,00
8	9,34	8,45	6,26	2,95
9	9,28	8,48	6,43	2,93

Таблица 3 – Количество жизнеспособных бактерий (КОЕ/мл смывной жидкости) интактной и подвергнутой воздействию различных концентраций хлоргексидина биопленочной культуры *E. coli*

Серии исследования	Интактная культура	Воздействие ХГ		
		0,05% ХГ	0,5 % ХГ	2,0 % ХГ
1	$2,8x10^8$	$3,8x10^6$	$1,3x10^4$	$\leq 5,0x10^1$
2	$4,6x10^8$	$2,6x10^6$	$2,4x10^4$	$\leq 5,0x10^1$
3	$2,5x10^8$	$1,5x10^6$	$2,6x10^4$	$\leq 5,0x10^1$
4	$2,2x10^8$	$1,1x10^6$	$6,0x10^3$	$\leq 5,0x10^1$
5	$1,8x10^8$	$2,0x10^6$	$9,0x10^3$	$\leq 5,0x10^1$
6	$1,2x10^8$	$1,8x10^6$	$7,5x10^3$	$\leq 5,0x10^1$
7	$5,5x10^7$	$9,5x10^5$	$2,1x10^4$	$\leq 5,0x10^1$
8	$8,5x10^7$	$1,2x10^6$	$3,1x10^4$	$\leq 5,0x10^1$
9	$9,5x10^7$	$9,0x10^5$	$1,9x10^4$	$\leq 5,0x10^1$

Таблица 4 – Количество жизнеспособных бактерий (lgКОЕ/мл смывной жидкости) интактной и подвергнутой воздействию различных концентраций хлоргексидина биопленочной культуры *E. coli*

Исследование	Интактная культура	Воздействие ХГ		
		0,05% ХГ	0,5 % ХГ	2,0 % ХГ
1	8,45	6,58	4,11	≤1,7
2	8,66	6,41	4,38	
3	8,40	6,18	4,41	
4	8,34	6,04	3,78	
5	8,26	6,30	3,95	
6	8,08	6,26	3,88	
7	7,74	5,98	4,32	
8	7,93	6,08	4,49	
9	7,98	5,95	4,28	

Интерпретируя результаты исследования, представленные в **таблицах 1, 2, 3 и 4** выявлено снижение логарифмического числа по интенсивности деления культур биопленки в зависимости от концентрации хлоргексидина биглюконата. Наиболее устойчивой к воздействию антисептика оказалась культура биопленки *S. aureus*. Однако с увеличением концентрации антисептика фаза деления клеток снижалось. При концентрации хлоргексидина 2,0 % прирост клеток принял стационарную фазу, логарифмическое число составило lg2,9КОЕ⁄мл.

При сравнении антимикробной активности хлоргексидина от его рабочей концентрации в отношении биопленочных культур установлены различные значения lgКОЕ⁄мл. Для биопленочной культуры *E. coli* при воздействии 0,05 % и 0,5 % ХГ зарегистрировано значение lg6,2КОЕ⁄мл и lg4,2КОЕ⁄мл. С увеличением концентрации возрастала депрессия деления клеток у культуры *E. coli*. После воздействия 2,0 % раствором хлоргексидина биглюконата рост культуры биопленки не отмечали. Снижение количества жизнеспособных бактерий КОЕ/мл смывов подвергнутой воздействию различных концентраций хлоргексидина биопленочной культуры *S. aureus* и *E. coli* иллюстрирует **рисунок 1**.

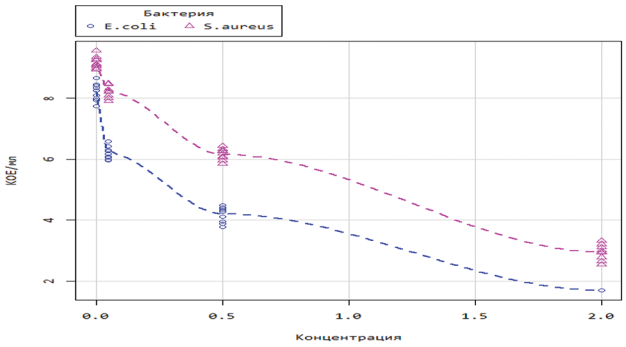

Рис. 1. Гистограмма зависимости логарифма КОЕ/мл от концентрации антисептика

Полученные результаты антимикробной активности исследованного антисептика в отношении планшетных биопленочных культур свидетельствует о различных значениях коэффициента редукции в зависимости от его концентрации. Высокую антимикробную активность проявил ХГ в 2,0 % концентрации по отношению культурам биопленки *S. aureus* и *E. coli*, фактор редукции составил 6,23 и 6,5, соответственно.

Менее выраженной антимикробной активностью характеризовался ХГ в рабочей концентрации 0,5 % по отношению культурам биопленки *S. aureus* и *E. coli*, для которой фактор редукции был 3,02 и 4,02, соответственно. Самой наименьшей антимикробной активностью характеризовался ХГ в рабочей концентрации 0,05 % по отношению к биопленочным культурам *S. aureus* и *E. coli*, для которой установлен фактор редукции 0,97 и 2,01, соответственно (**рис. 2)**.

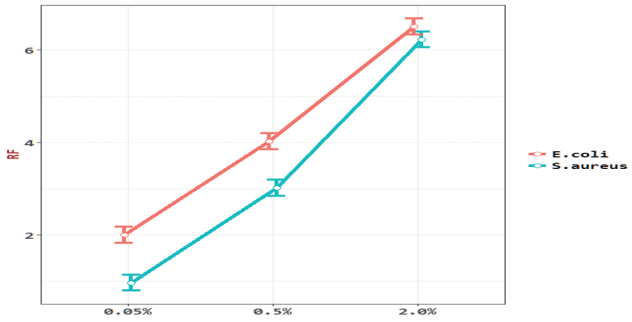

Рис. 2. Результаты антимикробной активности хлоргексидина различной концентрации на биопленочные культуры по фактору редукции

Результаты определения числа жизнеспособных бактерий (КОЕ/мл) в смывной жидкости интактной биопленки и после воздействия 2,0 % концентрации хлоргексидина в течение 30 секунд на биопленочные культуры *S. aureus u E. coli* представлены в **таблицах 5** и **6**.

Таблица 5 – Количество жизнеспособных бактерий (КОЕ/мл смывной жидкости) интактной и подвергнутой воздействию ХГ в концентрации 2,0 % с экспозицией 30 секунд планшетной биопленочной культуры *S. aureus*

Серии исследования	Интактная культура	Воздействие, ХГ 2,0%-30 сек	Lg КОЕ/мл инт. культ.	Lg КОЕ/мл Воздейст. ХГ 2,0%-30 сек	RF
1	$1,5x10^9$	$8,5x10^3$	9,2	3,9	5,2
2	$2,0x10^9$	$2,5x10^3$	9,3	3,4	5,9
3	$6,0x10^9$	$6,0x10^3$	9,8	3,8	6,0
4	$1,1x10^9$	$3,5x10^2$	9,0	2,5	6,5
5	$7,5x10^8$	$4,5x10^3$	8,9	3,7	5,2
6	$9,5x10^8$	$5,5x10^3$	9,0	3,7	5,2
7	$5,5x10^9$	$8,0x10^3$	9,7	3,9	5,8
8	$3,5x10^9$	$1,0x10^3$	9,5	3,0	6,5
9	$7,0x10^8$	$2,0x10^3$	8,8	3,3	5,5

Представленные **таблицы 5** и **6** иллюстрируют результаты антимикробной активности протестированного антисептика в отношении планшетных биопленочных культур при экспозиции 30 секунд. В ходе анализа результатов исследования было установлено, что ХГ в 2,0 % концентрации проявил высокую антимикробную активность по отношению культурам биопленки *S. aureus* и *E. coli*, фактор редукции составил 5,8 и 6,4, соответственно (p<0,001).

В ходе анализа результатов исследования было установлено, что ХГ в концентрации 2,0 % проявил высокую антимикробную активность по отношению культурам биопленки *S. aureus* и *E. coli*, фактор редукции которых представлен в **таблице 7**.

Таблица 6 – Количество жизнеспособных бактерий (КОЕ/мл смывной жидкости) интактной и подвергнутой воздействию ХГ в концентрации 2,0 % с экспозицией 30 секунд планшетной биопленочной культуры *E.coli*

Серии исследования	Интактная культура	Воздействие, ХГ 2,0%-30 сек	Lg КОЕ/мл инт. культ.	Lg КОЕ/мл Воздейст. ХГ 2,0%-30 сек	RF
1	$1,7x10^8$	≤$5,0x10^1$	8,2	1,7	6,5
2	$1,1x10^8$		8,0	1,7	6,3
3	$7,0x10^7$		7,8	1,7	6,1
4	$9,5x10^7$		8,0	1,7	6,3
5	$1,4x10^8$		8,1	1,7	6,4
6	$2,0x10^8$		8,3	1,7	6,6
7	$6,5x10^7$		7,8	1,7	6,1
8	$1,6x10^8$		8,2	1,7	6,5
9	$1,9x10^8$		8,3	1,7	6,6

Таблица 7 – Результаты антимикробной активности 2,0 % раствора хлоргексидина от экспозиции воздействия на планшетные биопленочные культуры по фактору редукции, среднее (95% ДИ)

Биопленочные культуры	Время воздействия	RF среднее, (95% ДИ)	p-value
S . aureus	30 секунд	5,8 (5,4–6,2)	<0,001
E. coli	30 секунд	6,4 (6,3–6,5)	<0,001
S. aureus	60 секунд	6,2 (6,0–6,5)	<0,001
E. coli	60 секунд	6,5 (6,3–6,7)	<0,001

При попарном сравнении воздействия 2,0 % концентрации хлоргексидина биглюконата на планшетные биопленочные культуры *S. aureus u E. coli* с экспозицией 30 и 60 секунд установлены статистически значимые различия (p=0,02).

Результаты определения числа жизнеспособных клеток интактной культуры биопленки *S. aureus u E. coli*, культивированной на образцах зубов (контроль) и после воздействия различной концентрации хлоргексидина биглюконата в течение 60 секунд представлены в **таблицах 8 и 9**.

Из **таблиц 8 и 9** следует, что интактные культуры биопленки имеют высокое логарифмическое число, которое носит стационарный характер и свидетельствует о высоком уровне жизнеспособных клеток. Результаты определения количества жизнеспособных особей биопленочных культур образцов зубов в смывах после воздействия различных концентраций хлоргексидина показывают, что антисептик характеризуется определенным уровнем антимикробной активности, находящимся в прямой зависимости от концентрации.

Выявлено снижение логарифмического числа интенсивности деления биопленочных культур

Таблица 8 – Результаты определения количества жизнеспособных микроорганизмов (КОЕ/мл) интактной культуры биопленки (контроль) в 1 мл смывов биопленки и после воздействия различной концентрации хлоргексидина

Концентрация ХГ (%)	S. aureus			Концентрация ХГ (%)	E. coli		
	1	2	3		1	2	3
контроль	$1,3x10^8$	$1,3x10^8$	$1,3x10^8$	контроль	$1,1x10^8$	$1,1x10^8$	$1,1x10^8$
0,05	$1,3x10^6$	$1,7x10^6$	$3,3x10^5$	0,05	$5,0x10^6$	$3,5x10^6$	$1,4x10^6$
0,2	$6,0x10^5$	$9,0x10^5$	$8,0x10^4$	0,2	$3,5x10^5$	$1,1x10^5$	$8,0x10^5$
0,5	$2,9x10^5$	$1,3x10^4$	$3,3x10^4$	0,5	$2,9x10^4$	$8,0x10^4$	$4,3x10^5$
2,0	$8,0x10^2$	$1,6x10^2$	$5,0x10^2$	2,0	$9,0x10^2$	$1,0x10^3$	$2,6x10^3$

Таблица 9 – Результаты определения количества жизнеспособных микроорганизмов (lgКОЕ/мл) в смывах биопленки после воздействия различных концентраций хлоргексидина

Концентрация ХГ (%)	S. aureus			Концентрация ХГ (%)	E. coli		
	Lg КОЕ/мл	Lg КОЕ/мл	Lg КОЕ/мл		Lg КОЕ/мл	Lg КОЕ/мл	Lg КОЕ/мл
контроль	8,11	8,11	8,11	контроль	8,04	8,04	8,04
0,05	6,11	6,23	5,52	0,05	5,70	6,54	6,15
0,2	5,78	5,95	4,90	0,2	5,54	5,04	4,90
0,5	5,46	4,11	4,52	0,5	4,46	4,90	5,63
2,0	2,90	2,20	2,70	2,0	2,95	3,00	3,41

S. aureus и *E. coli* в зависимости от концентрации хлоргексидина биглюконата. Наибольшая депрессия деления клеток зарегистрирована у культуры S. aureus. При воздействии 2,0 % раствором хлоргексидина биглюконата установлено среднее значение lg2,6КОЕ/мл, дальнейший рост культуры биопленки не отмечали. Наиболее устойчивой к воздействию антисептика оказалась культура биопленки E. coli логарифмическое число составило lg3,12КОЕ/мл. Однако с увеличением концентрации антисептика фаза деления клеток снижалась. При концентрации 2,0 % прирост клеток принял стационарную фазу.

Полученные результаты антимикробной активности исследованного антисептика в отношении биопленочных культур образцов зубов свидетельствуют о различных значениях коэффициента редукции в зависимости от его концентрации. Высокую антимикробную активность проявил ХГ в 2,0 % концентрации по отношению культурам биопленки *S. aureus u E. coli*, фактор редукции составил 5,51 и 4,92, соответственно. Менее выраженной антимикробной активностью характеризовался ХГ в рабочей концентрации 0,5 % по отношению культурам биопленки *S. aureus u E. coli*, для которой фактор редукции составил 3,42 и 3,04, соответственно. Наименьшей антимикробной активностью характеризовался ХГ в рабочей концентрации 0,2 % по отношению к биопленочным культурам *S. aureus u E. coli*, для которой установлен фактор редукции 2,57 и 2,88, соответственно. Самой наименьшей антимикробной активностью характеризовался ХГ в рабочей концентрации 0,05 % по отношению к биопленочным культурам *S. aureus u E. coli*, для которой установлен фактор редукции 2,16 и 1,58, соответственно (**рис. 3**).

При попарном сравнении воздействия тестируемых концентраций хлоргексидина биглюконата на биопленочные культуры образцов зубов установлены статистически значимые различия, отраженные в **таблице 10**.

Следующий аспект исследования был продиктован определением антибактериальной активности 2,0 % раствора хлоргексидина биглюконата от времени его воздействия на биопленочные культуры образцов зубов.

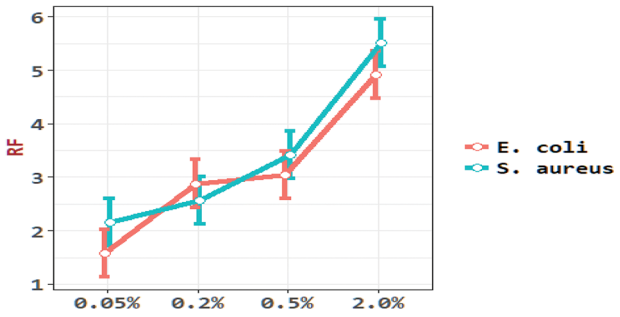

Рис. 3. Результаты антимикробной активности хлоргексидина различной концентрации на биопленочные культуры образцов зубов по фактору редукции

Таблица 10 – Результаты попарного сравнения антимикробной активности хлоргексидина различных концентраций на биопленочные культуры образцов зубов

Пары сравниваемых концентраций хлоргексидина биглюконата		p-value
0,05%	0,20%	<0,001
0,05%	0,50%	<0,001
0,05%	2,00%	<0,001
0,20%	0,50%	0,023
0,20%	2,00%	<0,001
0,50%	2,00%	<0,001

В ходе анализа результатов исследования было установлено, что ХГ в 2,0 % концентрации проявил высокую антимикробную активность по отношению культурам биопленки *S. aureus u E. coli*. Результаты фактора редукции антимикробной активности протестированного антисептика в отношении указанных биопленочных культур на образцах зубов были следующими. При экспозиции 30 секунд антимикробная активность исследуемой концентрации ХГ составила 4,9 (4,8-5,1) и 4,9 (4,8-5,0), соответственно (p<0,001). При экспозиции 60 секунд – 5,3 (5,1-5,5) и 5,0 (4,9-5,1), соответственно (p<0,001) (**рис. 4**).

Однако при попарном сравнении воздействия 2,0 % концентрации хлоргексидина биглюконата на биопленочные культуры *S. aureus u E. coli* образцов зубов с экспозицией 30 и 60 секунд установить статистически значимые различия не представилось возможным, но была констатирована тенденция к достоверному различию (p=0,086).

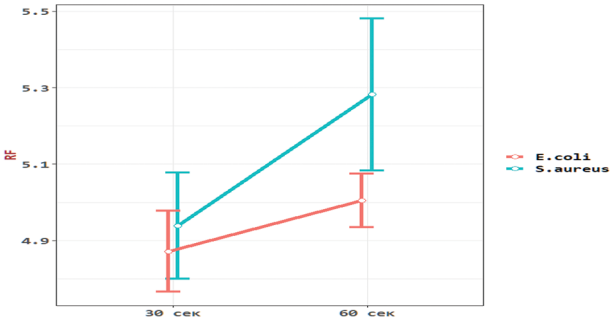

Рис. 4. Результаты антимикробной активности 2,0 % раствора хлоргексидина от времени воздействия на биопленочные культуры образцов зубов по фактору редукции

Результаты качественной оценки жизнеспособных микроорганизмов в биопленке, смоделированной на поверхности твердых тканей зубов, после воздействия 0,2 % раствором хлоргексидина биглюканата выявили зоны роста бактерий на среде ЖСА для стафилококка и на среде Левина – для кишечной палочки (**рис. 5, 6**).

Полученные данные иллюстрируют, что после обработки биопленочных культур на поверхности твердых тканей образцов зубов 1,0 % раствором хлоргексидина биглюканата зона роста бактерий на среде ЖСА для стафилококка не выявлена, но констатирована на средах Левина для кишечной палочки.

Таким образом, проведенное исследование антибактериальной активности хлоргексидина биглюконата в различных концентрациях и по времени экспозиции на планшетные культуры биопленки и культуры биопленки, культивированные на образцах зубов, позволило установить следующее.

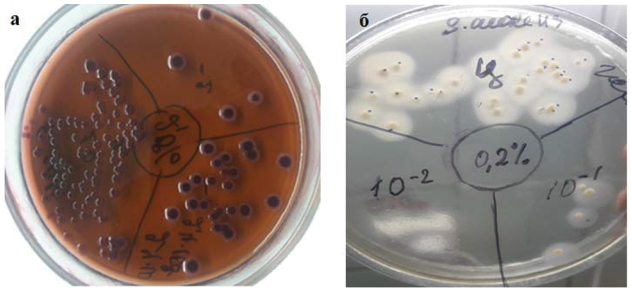

Рис. 5. Оценка антимикробной активности 0,2 % раствора хлоргексидина биглюконата к биопленочным культурам образцов зубов в 1 мл смыва:

а – количественный высев на чашечные среды Левина; б – количественный высев на чашечные среды ЖСА

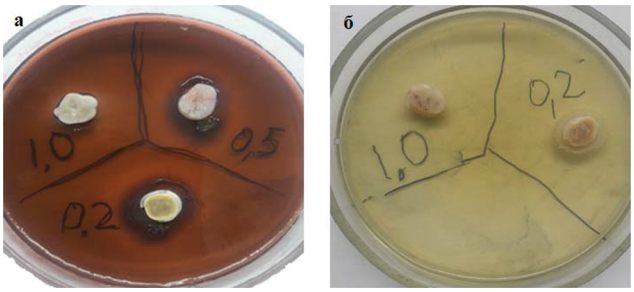

Рис. 6. Контактный метод оценки антимикробной активности раствора хлоргексидина биглюконата в различных концентрациях:

а – нанесение образцов зубов с биопленочной культурой *E. coli* после воздействия различными концентрациями хлоргексидина биглюконата на среды Левина через 24 часа; б – нанесение образцов зубов с биопленочной культурой *S. aureus* после воздействия различными концентрациями хлоргексидина биглюконата на среды ЖСА через 24 часа

Во-первых, 2,0 % раствор хлоргексидина биглюконата обладает высоким уровнем антибактериальной активности в отношении планшетных биопленочных культур *S. aureus u E. coli* (p<0,001). При воздействии 2,0 % концентрации хлоргексидина биглюконата на планшетные биопленочные культуры *S. aureus u E. coli* с экспозицией 30 и 60 секунд установлены статистически значимые различия (p=0,02). Эти результаты согласуются со сведениями Н. А. Дмитриевой и соавт. (2013) и не противоречат сообщению Д. В. Квашиной, О. В. Ковалишеной (2018) [16, 18].

Во-вторых, при воздействии 2,0 % концентрации хлоргексидина биглюконата на биопленочные культуры образцов зубов *S. aureus u E. coli* с экспозицией 30 и 60 секунд статистически значимые различия не установлены (p=0,086). Определены статистически значимые различия по эффекту чувствительности одновидовых биопленочных культур образцов зубов к воздействию 2,0 % раствора хлоргексидина биглюконата

(p=0,007). Так как в соответствии с данными специальной литературы известно, что в кариозной полости одновидовых биопленочных культур не существует [27, 28], считаем, что высокий уровень антибактериальной активности можно получить при воздействии 2,0 % раствором хлоргексидина биглюконата с экспозицией от 30 до 60 секунд. Уровень антибактериальной активности 2,0 % раствор хлоргексидина биглюконата в отношении планшетных биопленочных культур *S. aureus u E. coli* значимо выше, чем у биопленочных культур *S. aureus u E. coli* образцов зубов (p<0,05). Эти данные представляют собой принципиально новые оригинальные результаты, обладающие высоким уровнем научной новизны и имеющие как фундаментальное, так и прикладное значение.

Заключение. Поученные результаты дают основание заключить, что высокий уровень антибактериальной активности 2,0 % раствором хлоргексидина биглюконата можно получить при воздействии с экспозицией 30-60 секунд. Причем данный показатель указанного антисептического раствора по отношению планшетных биопленочных культур *S. aureus u E. coli* является достоверно более высоким, чем у биопленочных культур *S. aureus u E. coli* образцов зубов, что необходимо учитывать при использовании антисептической обработки кариозных полостей в условиях клиники.

Перспективы исследования. Полученные результаты дают основания для использования их в клинической практике с цель повышения эффективности лечения кариеса. Это будет способствовать уменьшению числа его осложнений и снижению показателя острой одонтогенной инфекции, что, с одной стороны, соответствует основному направлению медицины – профилактике, а, с другой стороны, повышает уровень оказания специализированной медицинской помощи населению в целом.

References

1. Glukhova EA, Mezhevikina GS. Kliniko-laboratornoe obosnovanie jeffektivnosti jendodonticheskogo lechenija [Clinical and laboratory substantiation of efficiency endodontic treatment]. *Sci of the Young (Eruditio Juvenium)*. 2019; 7(2): 294-300. [Russian]. doi: 10.23888/HMJ201972294-300
2. Rôças IN, Alves FRF, Rachid CTCC, Lima KC, Assunção IV, Gomes PN, et al. Microbiome of deep dentinal caries lesions in teeth with symptomatic irreversible pulpitis. *PLoS One***.** 2016; 11(5): e0154653. doi: 10.1371/journal.pone.0154653
3. Shashmurina VR, Kupreeva IV, Devlikanova LI, Lubinskaya EV, Mishutina OL. Klinicheskij opyt terapii hronicheskogo apikal'nogo periodontita [Clinical experience of chronic apical periodontitis therapy]. *Bull of the Smolensk State Med. Academ*. 2018; 17(1): 160-6. [Russian]
4. Bagul R, Chandan S, Sane VD, Patil S, Yadav D. Comparative evaluation of C-reactive protein and WBC count in fascial space infections of odontogenic origin. *J Maxillofac Oral Surg*. 2017; 16(2): 238-42. doi: 10.1007/s12663-016-0953-z
5. Zotova AS, Konnov SV, Mikailova VA. Antispetiki dlja obrabotki kornevyh kanalov, ispol'zuemye pri pul'pitah i periodontitah: raznovidnosti i osobennosti [Antispetics for root canal treatment used for pulpitis and periodontitis: varieties and features]. *Bull of Med Internet Conf*. 2016; 6(6): 1099-100. [Russian]
6. Mashima I, Nakazawa F. Interaction between *Streptococcus* spp. and *Veillonella tobetsuensis* in the early stages of oral biofilm formation. *J Bacteriol*. 2015; 197(13): 2104-11. doi: 10.1128/JB.02512-14
7. Kabanova AA, Pohodenko-Chudakova IO, Plotnikov PV. Sposoby vozdejstvija na mikrobnye bioplenki. Sovremennoe sostojanie voprosa [Effects on microbial biofilms. Current status of the issue]. *Bull of Probl in Biology and Med*. 2015; 2(125): 20-4. [Russian]
8. *Tchebotor IV, Mayanskiy AN, Mayanskiy NA. Matriks mikrobnyh bioplenok [Matrix of microbial Biofilms]. Clin Microbiol and Antimicrob Chempther. 2016; 18(1): 9-19. [Russian]*
9. Roy R, Tiwari M, Donelli G, Tiwari V. Strategies for combating bacterial biofilms: a focus on anti-biofilm agents and their mechanisms of action. *Virulence*. 2018; 9(1): 522-54. doi: 10.1080/21505594.2017.1313372
10. Borisova MI, Lazakovich DN, Sidorova NA, Savushkin AI. Bioplenkoobrazujushhaja aktivnost' i fenomen persistencii mikroorganizmov [Biofilm-forming activity and the phenomenon of microbial persistence]. *J of Biomed Technologies*. 2015; 2: 28-5. doi: 10.15393/j6.art.2015.3382
11. He J, Hwang G, Liu Y, Gao L, Kilpatrick-Liverman LT, Santarpia P, et al. l-Arginine modifies the exopolysaccharide matrix and thwarts Streptococcus mutans outgrowth within mixed-species oral biofilms. *J Bacteriol*. 2016; 198(19): 2651-61. doi: 10.1128/JB.00021-16
12. Andreeva SV, Bakhareva LI, Nokhrin DYu, Titova MV, Khaidarshina NE, Burmistrova AL. Chuvstvitel'nost' k antiseptikam bioplenochnyh form *Staphylococcus aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*, vydelennyh iz ozhogovyh ran [Susceptibility to antiseptic preparetions in biofilm-forming *Staphylococcus aureus* and *Pseudomonas aeruginosa* isolated from burn wounds]. *Clin Microbiol and Antimicrob Chempther. 2018; 20(3): 249-56.* [Russian]. doi: *10.36488/cmac.2018.3.249-256*

13. Gabe V, Zeidan M, Kacergius T, Bratchikov M, Falah M, Rayan A. Lauryl gallate activity and *Streptococcus mutans*: its effects on biofilm formation, acidogenicity and gene expression. *Molecules*. 2020; 25(16): 3685. doi: 10.3390/molecules25163685
14. Detusheva EV, Rodin VB, Slukin PV, Ershova ON, Aleksandrova IA, Kurdyumova NV, et al. Chuvstvitel'nost' nozokomial'nyh shtammov *K. pneumoniae, P. aeruginosa, A. baumannii, P. mirabilis* k antiseptiku na osnove hlorgeksidina [Susceptibility of nosocomial *K. pneumoniae, P. aeruginosa, A. baumannii, P.* mirabilis strains to a chlorhexidine-based antiseptic preparation]. *Clin Microbiol and Antimicrob Chempther. 2015; 17(1): 57-6. [Russian]*
15. Dovnar HG, Rzheuski SE. Antimicrobial activity of the gel with chlorhexidine digluconate intended for the treatment of oral candidiasis. *Vestnik VGMU*. 2017; 16(3): 91-7. [Russian]. doi: 10.22263/2312-4156.2017.3.91
16. Dmitrieva NA, Krechina E.K., Yarigina L.B., Efremova N.V. Sravnitel'noe izuchenie antimikrobnoj aktivnosti preparatov, ispol'zujushhihsja dlja antisepticheskoj obrabotki kornevyh kanalov zubov [Comparative evalution of antimicrobial activity of root canal irrigation agents]. *Stomatology*. 2013; 92(5): 9-11. [in Russian].
17. Chandki R., Nikhil V, Kalyan SS. Comparative evaluation of substantivity of two biguanides – 0,2% polyhexanide and 2% chlorhexidine on human dentin. *J Conserv Dent*. 2020; 23(1): 46–50. doi: 10.4103/JCD.JCD_256_19
18. Kvashnina DV, Kovalishena OV. Rasprostranennost' ustojchivosti mikroorganizmov k hlorgeksidinu po dannym sistematicheskogo obzora i analiza regional'nogo monitoringa rezistentnost [Prevalence of microbial resistance to chlorhexidine: a systematic review and analusis of regional monitoring]. *Fundament and Clin Med*. 2018; 3(1): 63-71. [Russian]. doi: 10.23946/2500-0764-2018-3-1-63-71
19. Pogosjan MA. Hlorgeksidin – antiseptik, ne privodjashhij k bakteriorezistentnosti [Chlorhexidine is an antiseptic that does not lead to bacterial resistance]. *Bull of Med Internet Conf*. 2015; 5(10): 1234-5. [Russian]
20. Khryanin AA, Knorring GYu. Sovremennye predstavlenija o bioplenkah [Modern concepts of microbial biofilms]. *Farmateka*. 2020; 27(6): 34-43. [Russian]. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.34-42
21. Zandona F, Soini HA, Novotny MV, Santiago E, Eckert GJ, Preisser JS, et al. A potential biofilm metabolite signature for caries activity – a pilot clinical study. *Metabolomics*. 2015; 5(1): 140. doi: 10.4172/2153-0769.1000140
22. Carev VN. *Mikrobiologija, virusologija i immunologija polosti rta: uchebnik* [Microbiology, Virology and immunology of the oral cavity: textbook]. M: GEOTAR-Media. 2016; 576. [Russian]
23. Simonova IR, Golovin SN, Veerkina LM, Bereznyak EA, Titova SV. Metody kul'tivirovanija i izuchenija bakterial'nyh bioplenok [Methods of culturing and studying bacterial biofilms]. *Bull of Higher Stud North Caucasus Reg Natural Sci*. 2017; 193(1): 73-9. [Russian]
24. Olefir YuV, Lutseva AI, Gunar OV, Sakhno NG, Grigorieva VE. Jeksperimental'naja ocenka metodov opredelenija antimikrobnoj aktivnosti preparatov hlorfillipta [Experimental evaluation of the methods for determining the antimicrobial activity of chlorophyllipt]. *The Bull of the Sci Centre for Expert Evaluation of Med Products*. 2015; 4: 47-50. [Russian]
25. Stroup W.W. *Generalized linear mixed models*. CRC Press; 2013. 547 p.
26. Zubov NN, Kuvakin VI. *Metody mnogomernogo statisticheskogo analiza dannyh v medicine: uchebnoe posobie* [Methods of multidimensional statistical data analysis in medicine: textbook]. SPb: Lithografiya Print; 2017. 348 p. [Russian]
27. Ippolitov EV, Nikolaeva EN, Tsarev VN. Bioplenka polosti rta – induktory signal'nyh sistem vrozhdennogo immuniteta [Oral biofilm: inductors of congenital immunity signal pathways]. *Stomatology*. 2017; 96(4): 58-62. [Russian]. doi: 10.17116/stomat201796458-62
28. Zhu B, Macleod LC, Kitten T, Xu P. Streptococcus sanguinis biofilm formation and interaction with oral pathogens. *Future Microbiol*. 2018; 13(8): 915-32. doi: 10.2217/fmb-2018-0043

УДК 616. 314 – 002 - 089: 615. 281. 9

АНТИБАКТЕРІАЛЬНА АКТИВНІСТЬ ХЛОРГЕКСИДИНА БІГЛЮКОНАТА ПО ВІДНОШЕННЮ ДО БІОПЛІВКОВИХ МОНОКУЛЬТУР

Чистякова Г. Г., Скороход Г. А., Походенько-Чудакова І. О.

Резюме. На тлі високого відсотка захворюваності карієсом зростає поширеність його ускладнень - пульпіта, апікального періодонтита. Зуби з ускладненим карієсом можуть бути причиною виникнення одонтогенних запальних процесів щелепно-лицевої ділянки. Будучи вогнищами хронічної інфекції та інтоксикації, вони надають несприятливий вплив на організм в цілому. У зв'язку з викладеним, очевидно, що визначення оптимальної концентрації хлоргексидина біглюконата та експозиції вплива на дентин коронкової частини зуба при каріозному ураженні останнього на поточний момент вельми актуально.

Мета дослідження – оцінити антимікробну активність хлоргексидина в різних концентраціях щодо монокультур біоплівки, сформованих на шліфах зразків зубів та в П-образних 96-лункових пластикових планшетах.

Як модель використовували *S. aureus*, що відноситься до найбільш потужних збудників, що утворюють біоплівки. Оцінку антимікробної активності хлоргексидина біглюконата проводили на біоплівкових культурах *S. aureus* і *E. coli*, сформованих на зразках зубів і в полістиролових пластикових планшетах за фактором редукції.

Результати показали, що 2,0% розчин хлоргексидина біглюконата має високий рівень антибактеріальної активності відносно планшетних біоплівкових культур *S. aureus* і *E. coli*. При його впливі на планшетні біоплівкові культури *S. aureus* і *E. coli* протягом 30 і 60 секунд є достовірна різниця (p=0,02). Є достовірні відмінності по ефекту чутливості одновидових біоплівкових культур зразків зубів до впливу зазначеного антисептика (p=0,007). Рівень його антибактеріальної активності щодо біоплівкових культур *S. aureus* і *E. coli* значимо вище, ніж у біоплівкових культур *S. aureus* і *E. coli* зразків зубів (p<0,05).

Результати обґрунтовують їх застосування в клініці, що сприятиме зменшенню числа ускладнень і підвищенню рівня надання стоматологічної допомоги.

Ключові слова: карієс, хлоргексидина біглюконат, антимікробна активність, біоплівки.

UDC 616. 314 – 002 - 089: 615. 281. 9

Antibacterial Activity of Chlorhexidine Bigluconate in Relation to Biofilm Monocultures

Chistyakova G. G., Skorokhod G. A., Pohodenko-Chudakova I. O.

Abstract. On the background of a high percentage of caries incidence, the prevalence of its complications is increasing – pulpitis, apical periodontitis. Teeth with complicated caries can cause odontogenic inflammatory processes in the maxillofacial region. Being foci of chronic infection and intoxication, they have an adverse effect on the body as a whole. In connection with the above, it is obvious that determining the optimal concentration of chlorhexidine bigluconate and exposure to the dentin of the crown part of the tooth in case of carious lesion of the latter is currently very important.

The purpose of the study was to evaluate the antimicrobial activity of chlorhexidine (by suspension and contact method) in various concentrations in relation to monocultures of biofilm formed on tooth sections and in U-shaped 96-well plastic plates.

Material and methods. In this work, one of the most relevant pathogens for modern medicine was *Staphylococcus aureus*, which was one of the most powerful pathogens that form biofilms, was used as a model. The antimicrobial activity of chlorhexidine bigluconate was evaluated on *S. aureus* and *E. coli* biofilm cultures formed on dental samples and in polystyrene plastic tablets. Antimicrobial activity was evaluated by the reduction factor was determined by the difference in the number of decimal logarithms of CFU/ml in the experiment compared to the control. The obtained data was subjected to statistical processing.

Results and discussion. The study revealed that 2.0 % solution of chlorhexidine bigluconate had a high level of antibacterial activity against tablet biofilm cultures of *S. aureus* and *E. coli*. When it was exposed to *S. aureus* and *E. coli* tablet biofilm cultures with exposures of 30 and 60 seconds, statistically significant differences were found (p=0.02). Secondly, statistically significant differences in the effect of sensitivity of single-species biofilm cultures of dental samples to the effect of antiseptic at the specified concentration were determined (p=0.007). At the same time, the level of antibacterial activity of 2.0 % chlorhexidine bigluconate solution in respect of tablet biofilm cultures of *S. aureus* and *E. coli* was significantly higher than in biofilm cultures of *S. aureus* and *E. coli* of dental samples (p<0.05).

Conclusion. The obtained results give grounds for using them in clinical practice in order to improve the effectiveness of caries treatment which will help reduce the number of complications and on the one hand, corresponds to the main direction of medicine – prevention and on the other hand, increases the level of specialized medical care provided to the population as a whole.

Keywords: caries, chlorhexidine bigluconate, antimicrobial activity, biofilms.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.194
УДК 616-006.311.03-053:519.24

***Вівчарук В. П.*[1]*, Кочина М. Л.*[2]*, Фірсов О. Г.*[3]**

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ЕФЕКТИВНОСТІ ЛІКУВАННЯ ГЕМАНГІОМИ У ДІТЕЙ

[1]Харківський національний медичний університет, Україна
[2]Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна
[3]ТОВ «АСТЕР-АЙТІ», Харків, Україна
viktoriia.doc@gmail.com

Метою роботи було розроблення та випробування моделей прогнозу ефективності лікування гемангіоми у дітей. Для розроблення моделей було використано показники 84 дітей з гемангіомою, які одержували три види лікування. Для лікування першої групи дітей (17 осіб) було застосовано пропанолол, у другій групі (15 осіб) використано тимолол, у третій групі (52 дитини) використано тимолол з компресією.

Моделі прогнозу результату лікування гемангіоми розроблено з використанням нечіткої логіки. Цінність розроблених моделей полягає у тому, що для визначення можливого результату лікування та вибору його оптимальної тактики використовуються показники, які визначаються під час первинного обстеження дитини.

Для прогнозу ефективності лікування пропонололом інформативними є термін початку лікування та показник активності гемангіоми. У якості додаткових показників використовуються термін від народження дитини до появи гемангіоми та відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові.

При використанні тимололу основними інформативними показниками для прогнозування ефективності лікування є термін від початку лікування, показник активності гемангіоми та тривалість лікування, яка може бути обрана з інтервалу від 5 до 11 місяців. У якості додаткових показників використовуються значення сироваткових маркерів апоптозу та маса тіла дитини при народженні.

При використанні тимололу з компресією для прогнозування ефективності лікування основними інформативними показниками є тривалість лікування, термін початку лікування та показник активності гемангіоми на початку лікування. Тривалість лікування може бути обрана у кожному конкретному випадку, виходячи із бажаного результату, з інтервалу 5-19 місяців. У якості додаткових показників використовуються дані про морфологічний тип гемангіоми, глибину її розповсюдження та наявність факторів, що провокують її зростання.

Середні значення помилок моделей погнозу показників, що характеризують ефективність лікування з використанням різних методів, становлять для показника активності гемангіоми 0,03-9,1%; для показника косметичного ефекту в процесі лікування – 2,2-9,4%; для показника косметичного ефекту після лікування – 0,98-5,0%.

Ключові слова: гемангіома новонароджених, методи лікування, пропранолол, тимолол, компресія, моделі прогнозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри дитячої хірургії та дитячої анестезіології Харківського національного медичного університету МОЗ України за темою «Удосконалення та розробка методів діагностики і хірургічного лікування захворювань і травм органів черевної порожнини та грудної клітки, судин верхніх та нижніх кінцівок із використанням мініінвазивних методик у пацієнтів з високим ризиком розвитку післяопераційних ускладнень», № держ. реєстрації 0116U004991.

Вступ. Гемангіома є одною з найбільш поширених доброякісних пухлин у новонароджених. Вона являє собою неопластичне проліферативне утворення, яке характеризується періодом росту (проліферації) після народження і можливою спонтанною інволюцією (регресією) [1, 2, 3]. Гемангіоми трапляються у 4-10 % новонароджених дітей переважно у дівчаток. Ризик виникнення гемангіоми підвищується у дітей з екстримально низькою

масою тіла при народженні, у дітей, народжених від матерів старшого віку, за багатоплідній вагітності та патології плаценти [4]. Множинні ураження спостерігаються майже у 20 % випадків і можуть траплятися у сполученні з ураженнями внутрішніх органів. Близько 60 % гемангіом локалізуються в косметично і життєво значущих зонах обличчя та шиї [5, 6, 7]. Поширені гемангіоми, гемангіоми з глибоким проростанням, ураженням естетичних і вітальних структур потребують прецензійної діагностики для виключення злоякісної природи, а також індивідуального підбору терапії [8, 9].

Незважаючи на підвищений інтерес до проблем лікування гемангіом і велику кількість розроблених методик, відсутні чіткі критерії вибору методу терапії та його ефективності. Різноманітність форм, локалізації і поширеності гемангіом викликає необхідність подальшого пошуку ефективних методів лікування. Однак, за сучасними даними, процент хворих з низькою ефективністю лікування залишається значним [10, 11].

Сучасним підходом до вибору ефективного методу лікування гемангіоми можуть стати методи, обрані на основі попереднього прогнозування їх результатів, що може бути здійснено шляхом використання відповідних моделей прогнозу. На основі моделей прогнозу можуть бути створені системи підтримки прийняття рішень (СППР) лікарем щодо вибору методу лікування, який дозволить отримати найкращий результат лікування гемангіоми за коротший термін.

Мета роботи – розроблення та випробування моделей прогнозу ефективності лікування гемангіоми у дітей.

Матеріал та методи дослідження. Для побудови моделей прогнозу результату лікування гемангіоми у дітей було проведено аналіз показників, які визначалися до та після лікування. У якості результатів лікування було обрано показники за шкалою активності гемангіоми (ШАГ), за візуально-аналоговою шкалою (ВАШ 1) (визначався через 3 місяця після початку лікування) та ВАШ 2 (визначався після закінчення лікування). Показник за ШАГ характеризує активність гемангіоми та в результаті успішного лікування зменшується, а показник за ВАШ визначає косметичний ефект лікування і в процесі успішного лікування збільшується.

Для розроблення моделей було використано показники 84 дітей з гемангіомою, які одержували три види лікування. У всіх дітей визначалися такі показники: вага дитини при народженні, термін появи гемангіоми, строк початку лікування, тривалість лікування, сироваткові маркери апоптозу (FasL, sFasL), клінічні показники крові, а також показники, що характеризують гемангіому (локалізація, розмір, глибіна розповсюдження, морфологічний тип).

Для лікування першої групи дітей (17 осіб) було застосовано пропранолол, у другій групі (15 осіб) використано тимолол, у третій групі (52 дитини) використано тимолол з компресією. За всіма показниками, які визначалися у дітей, за кожного з видів лікування було проведено кореляційний аналіз та визначено, які показники впливають на його результат.

Вихідні дані, одержані під час обстеження дітей з ГН та використані для розроблення моделей, оброблялися і аналізувалися із застосуванням системи комп'ютерної алгебри Scilab [12]. Інструментальний пакет нечіткої логіки sciFLT, який реалізує машину нечіткого логічного висновку Сугено в Scilab, використовувався для розробення моделей прогнозу. Нечіткі моделі в Scilab є текстовими файлами з формалізованим описом функцій приналежності (тип апроксимуючої функції з параметрами), матриці з коефіцієнтами лінійних функцій у висновках правил і типу системи нечіткого виведення (Сугено).

Для застосування вже розроблених моделей в процесі супроводу лікування гемангіоми у дітей можливості системи Scilab надлишкові, а її інтерфейс не придатний для використання користувачем, який не має відповідних практичних навичок. З цієї причини для практичного використання результатів роботи у клінічній практиці було розроблено графічний додаток для операційної системи Windows, в якій інтегрована машина нечіткого виведення Сугено з моделями, а також інтуїтивно зрозумілий інтерфейс користувача, використання якого не потребує додаткового навчання персоналу.

Програмний додаток розроблено з використанням мови програмування C # і програмної платформи Microsoft .NET Framework. Програмна реалізація машини нечіткого логічного виходу використовує вільно поширювану програмну бібліотеку Fuzzy Logic Library for Microsoft .Net (fuzzynet) [13], яка надається її автором у вигляді динамічної бібліотеки коду, що виконується, або вихідного коду на мові програмування C #.

Результати дослідження. За першим видом лікування (Г1) було виявлено значимі кореляції між показниками за ШАГ1 та ШАГ2, тобто кінцевий результат достовірно залежить від початкової активності гемангіоми. Показник за ВАШ1 достовірно корелює зі строком появи гемангіоми (СП); показник за ВАШ 2 корелює з показником за ВАШ 1, а також з показником, що відображує наявність відхілення показників клінічного аналізу крові від норми.

За другим видом лікування (Г2) виявлено достовірні зв'язки показника за ШАГ 2 з масою тіла дитини при народженні, терміном початку лікування (ПЛ), тривалістю лікування та ШАГ 1. Показник за ВАШ 1 корелює з масою дитини при народженні,

тривалістю лікування та з показником за ШАГ 2. Показник за ВАШ 2 корелює зі значенням показника sFasL 1 (на початку лікування).

За третім видом лікування (Г3) виявлено достовірні зв'язки між показником за ШАГ 2 та sFasL 1, тривалістю лікування та значенням показника за ШАГ 1. Показник за ВАШ 1 корелює з sFas 2, терміном початку лікування, тривалістю лікування та показником, що характеризує вплив факторів провокуючих ріст гемангіоми. Встановлено, що показник за ВАШ 2 залежить від морфотипу гемангіоми, глибіни її розповсюдження, терміну початку лікування та значення показника за ВАШ 1.

Таким чином, при побудові моделей прогнозу показників за ШАГ та ВАШ на етапі завершення лікування було використано показники, які достовірно корелюють з ними.

Загальна схема побудови моделей погнозу результату лікування наведена на **рис. 1**. Вихідні дані поділяються залежно від виду лікування на умовні групи Г1, Г2 і Г3. Далі для зменшення розмірності матриць навчальних даних в кожній групі проводиться відбір найбільш значущих показників. Згруповані і очищені дані служать вхідними даними для подальшого синтезу прогнозних моделей. Отримані таким чином моделі в подальшому використовуються для прогнозу результатів лікування (ШАГ 2, ВАШ 1 і ВАШ 2).

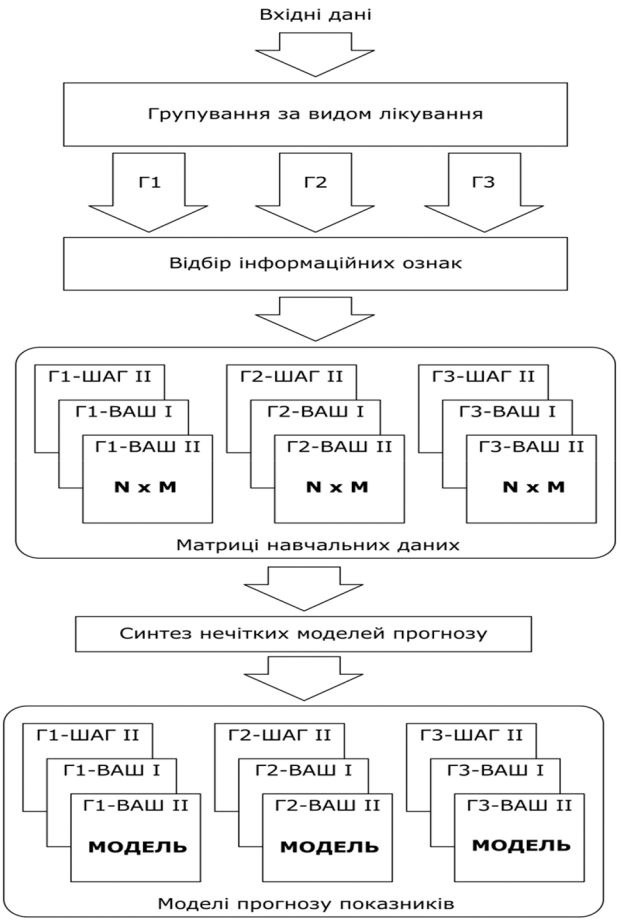

Рис. 1. Загальна схема побудови моделей прогнозу результату лікування за різними методами

Синтез моделей прогнозу результату лікування гемангіом за різними методами відбувався за однаковою схемою. Приклад цієї схеми для варіанту лікування Г2 та прогнозу показника за ШАГ 2 наведено на **рис. 2.**

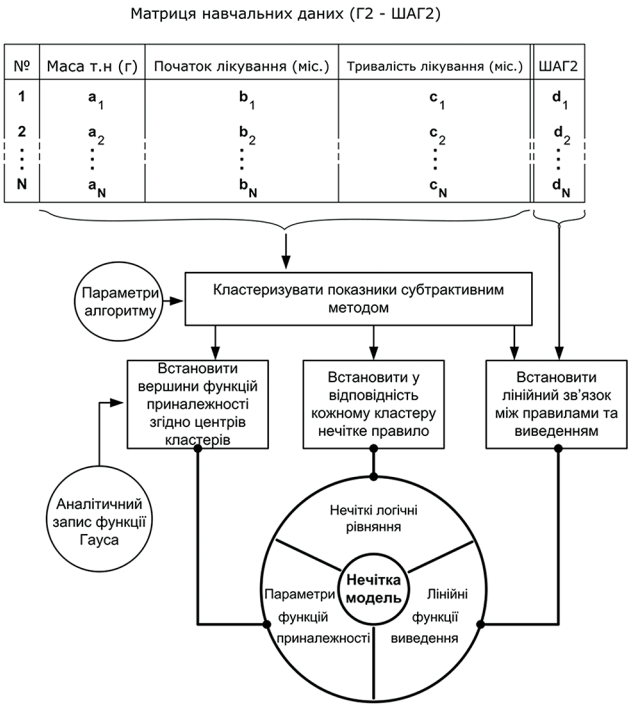

Рис. 2. Приклад синтезу нечіткої моделі прогнозу результату лікування гемангіоми (показник за ШАГ 2)

Для отримання нечітких правил і параметризації їх функцій приналежності набір вхідних даних кластеризується за субтрактивним методом за гірським алгоритмом [14]. Кожному отриманому в результаті кластеру ставиться у відповідність одне нечітке правило, а координатами центрів кластерів є вершини (максимум функції Гауса [15]) функції приналежності. Одночасно з цим розраховуються коефіцієнти лінійної функції виведення. Формальний запис системи нечіткіх рівнянь, набір координат центрів, параметрів стиснення-розтягування та лінійних рівнянь утворює модель прогнозу. На **рис. 2** наведено набір показників, за якими будується модель. До них відносяться маса дитини при народженні, строк від народження до початку лікування та тривалість лікування. За цими показниками відбувається кластеризація хворих та розрахунок відповідних параметрів функцій приналежності.

Після синтезу моделі проводиться її подальша настройка для підвищення точності. Приклад процедури налаштування моделі для другого виду лікування наведено на **рис. 3**.

Формальний запис нечіткої моделі завантажується в машину нечіткого виведення. На її вхід подаються вхідні дані з навчальної вибірки і проводиться розрахунок прогнозу вихідних показників. Далі проводиться розрахунок абсолютних значень

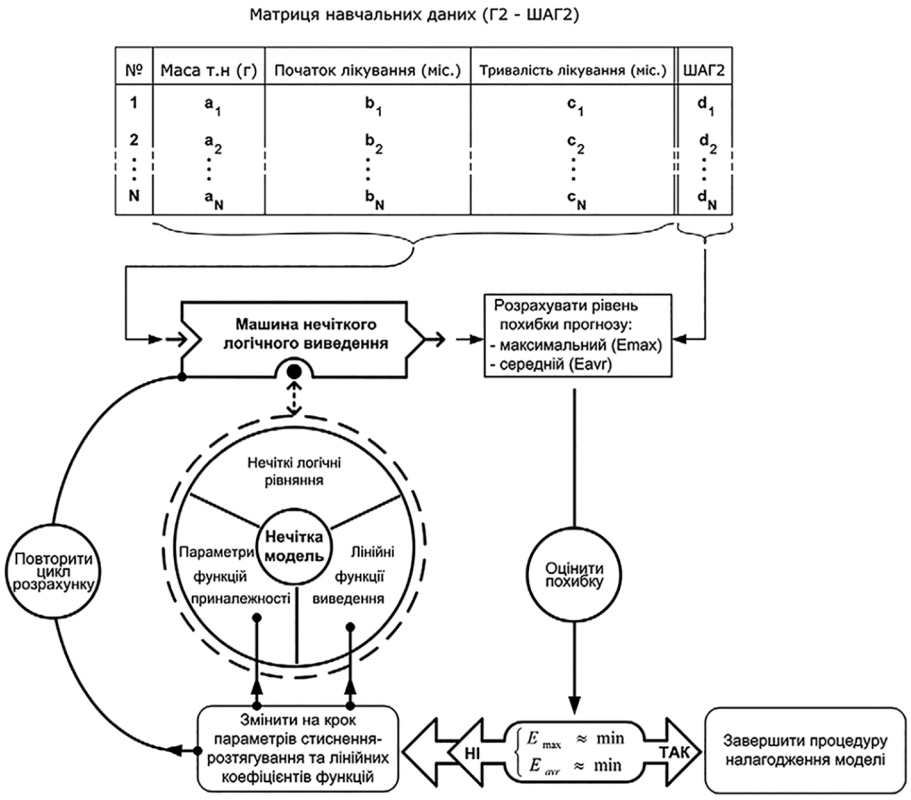

Рис. 3. Приклад процедури налаштування нечіткої моделі прогнозу

помилок прогнозу з використанням моделі і фактичних значень з навчальної вибірки. Після чого проводиться оцінка значень помилок і якщо їх рівні не є мінімальними, то проводиться зміна параметрів стиснення-розтягування функції приналежності і коефіцієнтів функції виведення.

Після цього проводиться повторний розрахунок прогнозу показників, рівня помилок і його аналіз до тих пір, поки не буде досягнуто одночасно мінімальне значення максимальної і середньої помилки. Оскільки існує ймовірність отримання неякісних моделей, які достовірно працюють тільки на навчальних даних, після процедур синтезу і налаштування моделей проводиться перевірка їх адекватності. Ця процедура складається з почергового виключення з матриці навчальних даних одного рядка з набором показників конкретної дитини і подальшого повторення процедур синтезу і налаштування моделі. Далі проводиться розрахунок результатів прогнозу з використанням нової отриманої моделі за вхідними даними за виключенням одного набору показників. Після цього аналізуються помилки прогнозу цієї моделі, і якщо їх величини незначно (менше 1%) відрізняються від величин помилок повної моделі, то процедура перевірки повторюється для наступного рядка. Таким чином проводиться перевірка кожного рядка матриці навчальних даних. Якщо в результаті процедури для всіх рядків матриці навчальних даних значення помилок прогнозу відрізняються несуттєво, то робиться висновок про адекватність отриманої моделі.

Результати оцінювання точності моделей прогнозу показників, які характеризують ефективність лікування гемангіом у дітей, наведено у **табл. 1**.

За даними **табл. 1** можна зазначити, що всі моделі мають достатню точність прогнозування показників, що дозволяє використовувати їх на етапі вибору методу лікування гемангіоми.

Для вибору індивідуалізованого та найбільш ефективного методу лікування гемангіоми у дітей розроблено систему підтримки рішення лікарем, структурна схема якої наведена на **рис. 4**.

Таблиця 1 – Середні значення помилок моделей прогнозу показників, що характеризують ефективність лікування з використанням різних методів

Метод лікування	Показник, %		
	ШАГ 2	ВАШ 1	ВАШ 2
З використанням пропранололу	7,1	2,2	3,7
З використанням тимололу	0,03	2,7	0,98
З використанням тимололу з компресією	9,1	9,4	5,0

При первинному зверненні хворого у нього визначаються інформативні показники. *Для першої моделі* лікування з використанням пропоналолу основними інформативними показниками є термн початку лікування та показник за ШАГ. У якості додаткових показників використовуються термін появи гемангіоми від народження дитини та відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові. *Для другої моделі* лікування з використанням тимололу основними інформативними показниками є термін початку лікування та показник за ШАГ. Особливе місце у цій моделі займає тривалість лікування. Для цього методу лікування тривалість лікування у середньому становить (7,1±2,2) місяця з розмахом від 5 до 11 місяців. У моделі можна змінювати термін лікування у інтервалі 5-11 місяців та обирати оптимальний, за якого будуть одержані кращі значення показників ШАГ2,

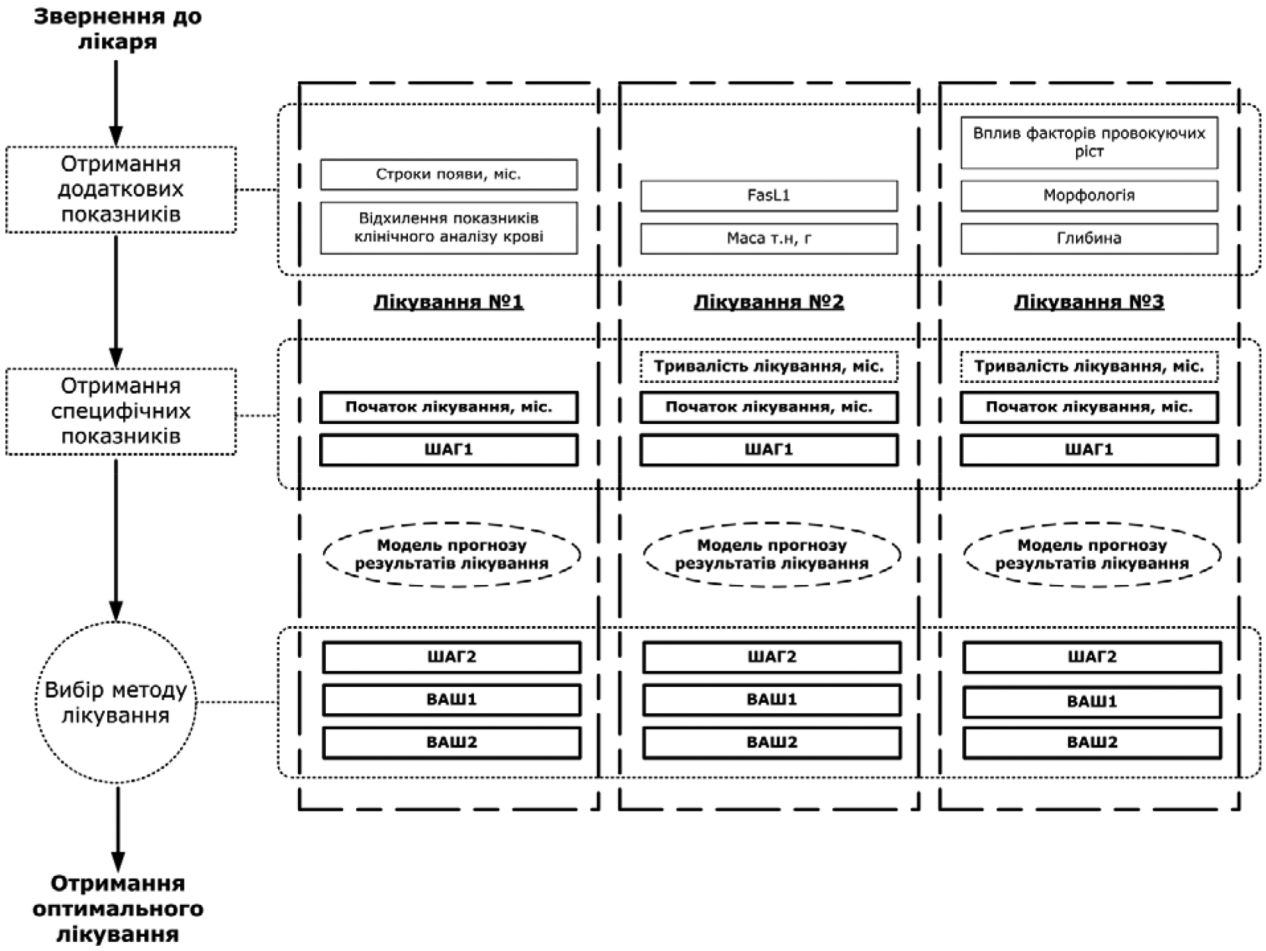

Рис. 4. Структурная схема системи підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору методу лікування гемангіоми у дітей

ВАШ1 і ВАШ2. У якості додаткових показників у цій моделі використовуються значення sFasL1 та маса тіла дитини при народженні.

Для третьої моделі лікування з використанням тимололу з компресією також основними інформативними показниками є тривалість лікування, термін початку лікування та показник за ШАГ на початку лікування (ШАГ1). Як і у попередньому випадку можна підлаштовувати показник, який визначає тривалість лікування та обирати її у кожному конкретному випадку, виходячи із бажаного результату. У середньому термін лікування за цим методом становить (8,1±2,6) місяців з розмахом від 5 до 19 місяців. У якості додаткових показників використані дані про морфологічний тип гемангіоми, глибини її розповсюдження та наявність факторів, що провокують її зростання.

Після розрахунку за всіма моделями можна за значеннями показників при зверненні за лікуванням обрати найбільш ефективне, причому задавши бажаний термін лікування.

Для прикладу наведемо результати прогнозування результатів лікування пацієнта О., віком 2 місяці, який був госпіталізований для дообстеження з приводу новоутворення лівого передпліччя і кисті. При огляді виявлене яскраво-червоне утворення, що поширюється на нижню третину лівого передпліччя і долонну поверхню лівої кисті, місцями підвищується над поверхнею шкіри до 1-2 мм, напружене, поверхня горбиста, при надавлюванні безболісне, бліднє, максимальний розмір досягає 6 см. З анамнезу відомо, що новоутворення з'явилося у віці двох тижнів і прогресивно збільшувалося за площею та товщиною. Вагітність протікала нормально, пологи фізіологічні у терміні 39 тижнів. Вага тіла дитини при народженні 3300 г. Вигодування грудне. Супутньої патології, а також судинних аномалій у родичів не відмічено. За ШВГ оцінка була 3 бали, за ШАГ – 11 балів. Показники загального клінічного аналізу крові, вміст глюкози у крові у межах норми. За даними УЗД серця у дитини наявни функціонуюче овальне вікно та аномальна хорда лівого шлуночка. Показник sFas становив 14,72 нг/мл, sFasL – 3,09 нг/мл. У зв'язку з активним ростом утворення було призначено комбіноване місцеве лікування, яке поєднувало застосування розчину тимололу малеату 0,5% по 2 краплі тричі на добу і перманентну компресію. За 1 місяць з початку проведення лікування відмічалася поява ознак регресії у вигляді посвітління забарвлення і зменшення висоти утворення. Через 3 місяці проведено оцінку утворення за ШАГ, при цьому відмічено зниження балу до 5, бал за ВАШ оцінено в 50. Показник sFas становив 11,28 нг/мл,

sFasL – 6,57 нг/мл. Загальний курс лікування тривав 7 місяців. Після завершення лікування бал за ВАШ становив 90, що відповідає відмінному результату.

На **рис. 5-7** наведено екранні форми роботи моделей прогнозу за трьох можливих видах лікування хворого О. Термін лікування у всіх випадках було обрано 7 місяців. Можна зазначити, що найкращі результати при заданому терміні лікування дає другий метод, оскільки показник за ШАГ2 дорівнює 5, за ВАШ1 – 50, за ВАШ2 – 93. Третій метод дає фактично східний результат, хоча показник за ВАШ1 дорівнює 48. Перший метод за обраний термін лікування дає гірші резуьтати. Можна зазначити, що результати прогнозування співпадають з даними, отриманими в результаті лікування пацієнта третім методом.

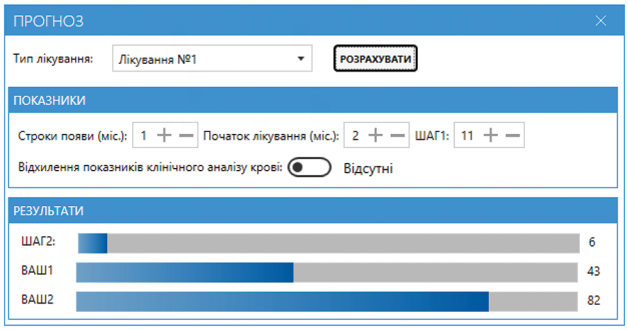

Рис. 5. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пациента О. з використанням пропонололу

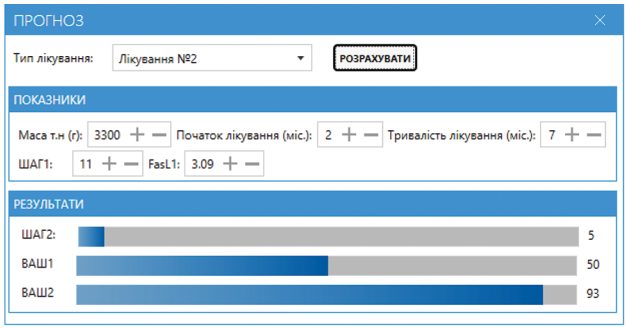

Рис. 6. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнта О. з використанням тимололу

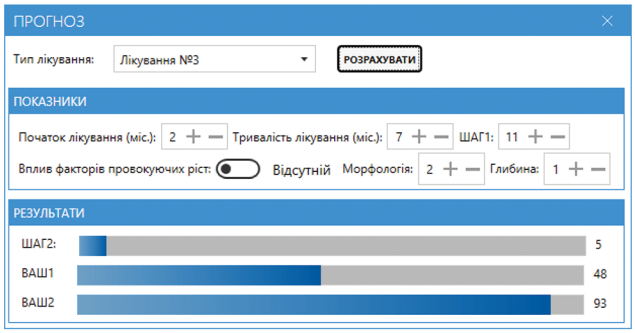

Рис. 7. Екранна форма моделі прогнозу результату лікування пацієнта О. з використанням тимололу з компресією

Обговорення результатів дослідження. За даними сучасної літератури, на вибір методу лікування гемангіом впливають такі її характеристики, як: розмір, локалізація, морфологічний тип [16, 17]. Проте, як медикаментозна, так і хірургічна моделі лікування гемангіоми варіабельні, що є проявом відсутності єдиного підходу [18, 19]. Аналіз сучасної літератури показав, що оцінка ефективності лікування, зазвичай, основана на аналізі результатів лише одного з методів, або на порівняльному аналізі двох методів лікування. Найбільш поширеним методом оцінювання є визначення змін розміру та зовнішнього виду гемангіоми [20], або використовуються дані УЗД [21]. В інших роботах ефективність лікування гемангіоми оцінюють за показниками шкал [22] .

У сучасних керівництвах щодо лікування гемангіом існують певні протеріччя, які стосуються показань, режимів, дозування препаратів і особливостей моніторингу стану хворого [23].

Встановлено, що лікування ГН в проліферативну фазу дозволяє досягнути найкращого результату [24].

За сучасними уявленнями, прогнозування перебігу гемангіоми, а також її чутливості до різних методів лікування може бути засноване на використанні сироваткових біомаркерів [25, 26], результатів клінічних спостережень окремих типів гемангіом [27, 28], особливостей її локалізації [29,30], наявності генетичних факторів [31]. Означені підходи не дозволяють індивідуалізовано

Проведені нами дослідження показали, що клінічно придатною методикою вибору лікувальної тактики у повсякденній практиці лікаря може бути методика, заснована на попередньому прогнозуванні можливого перебігу і результату лікування гемангіоми з використанням того чи іншого методу. Таке прогнозування може бути проведене з використанням розроблених нами моделей прогнозу, які враховують клініко-анамнестичні характеристики хворого з гемангіомою, визначені до початку лікування.

Таким чином, розроблені моделі прогнозу ефективності лікування ГН

дозволяють лікарю обрати найбільш ефективний метод та визначити його тривалість. Програмний модуль, який реалізує систему підтримки прийняття рішень лікарем щодо вибору оптимального методу лікування ГН, яка включає всі розроблені моделі прогнозу, може бути використаний у закладах охорони здоров'я різного рівня надання медичної допомоги. Використання модулю не потребує спеціального обладнання та додаткової підготовки медичного персоналу.

Висновки

1. Цінність розроблених моделей прогнозу полягає у тому, що для визначення можливого результату лікування та вибору його оптимальної тактики використовуються показники, які визначаються під час первинного обстеження дитини.
2. Для прогнозу ефективності лікування пропонололом інформативними є термін початку лікування та активність гемангіоми за ШАГ. У якості додаткових показників використовуються термін від народження дитини до появи гемангіоми та відхилення від нормальних значень показників клінічного аналізу крові.
3. При використанні тимололу основними інформативними показниками для прогнозування ефективності лікування є термін від початку лікування, активність гемангіоми за ШАГ та тривалість лікування, яка може бути обрана з інтервалу від 5 до 11 місяців. У якості додаткових показників використовуються значення sFasL1 та маса тіла дитини при народженні.
4. При використанні тимололу з компресією т для прогнозування ефективності лікування основними інформативними показниками є тривалість лікування, термін початку лікування та показник за ШАГ на початку лікування. Тривалість лікування може бути обрана у кожному конкретному випадку, виходячи із бажаного результату, з інтервалу 5-19 місяців. У якості додаткових показників використовуються дані про морфологічний тип гемангіоми, глибину її розповсюдження та наявність факторів, що провокують її зростання.
5. Середні значення помилок моделей прогнозу показників, що характеризують ефективність лікування з використанням різних методів, становлять для показника за ШАГ 0,03-9,1%; для показника за ВАШ1 – 2,2-9,4%; для показника за ВАШ2 - 0,98-5,0%.

Перспективою подальших досліджень є вивчення інформативності сироваткових маркерів апоптозу у дітей з гемангіомами різних морфологічних типів на різних етапах лікування.

References

1. Bota M, Popa G, Blag C, Tataru A. Infantile Hemangioma: A Brief Review. *Clujul Med*. 2015; 88(1): 23-27. doi: 10.15386/cjmed-381
2. Yu Y, Fuhr J, Boye E, Gyorffy S, Soker S, Atala A, et al. Mesenchymal stem cells and adipogenesis in hemangioma involution. *Stem Cells*. 2006; 24(6): 1605-1612. doi: 10.1634/stemcells.2005-0298
3. Lee JW, Chung HY. Vascular anomalies of the head and neck: current overview. *Arch Craniofac Surg*. 2018; 19(4): 243-247. doi: 10.7181/acfs.2018.02383
4. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2015 Oct; 1136(4): e1060-e1104. doi: 10.1542/peds. 2015-2485
5. Torres E, Rosa J, Leaute-Labreze C, Soares-de-Almeida L. Multifocal infantile haemangioma: a diagnostic challenge. *BMJ Case Rep*. 2016; 2016: bcr2016214827. doi: 10.1136/bcr-2016-214827
6. Püttgen KB. Diagnosis and management of infantile hemangiomas. *Pediatr Clin North Am*. 2014; 61(2): 383-402. doi: 10.1016/j.pcl.2013.11.010
7. Zheng JW, Zhang L, Zhou Q, Mai HM, Wang YA, Fan XD, et al. A practical guide to treatment of infantile hemangiomas of the head and neck. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2013; 6(10): 851–860.
8. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr*. 2016; 178: 24-33.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.07.054
9. Gontijo B. Complications of infantile hemangiomas. *Clin Dermatol*. 2014; 32(4): 471-476. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.02.002
10. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019; 143(1): e20183475. doi: 10.1542/peds.2018-3475
11. Wu HW, Liu C, Wang X, Zhang L, Yuan W, Zheng JW, et al. Topical application of 0.5% timolol maleate hydrogel for the treatment of superficial infantile hemangioma. *Frontiers in Oncology*. 2017; 7: 137.
12. Open source software for numerical computation. Available from: http://www.scilab.org/
13. Fuzzy Logic Library for Microsoft.Net. Available from: https://sourceforge.net/projects/fuzzynet/ Fuzzy Logic Toolbox. Access mode: http://atoms.scilab.org/toolboxes/sciFLT/0.4.7
14. Yager R, Fiiev D. *Essentials of Fuzzy Modeling and Control*. John Wiley & Sons; 1984. 388 p.
15. Shtovba SD. *Design of fuzzy systems using MATLAB*. M: Hotline-Telecom; 2007. 288 p.
16. Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77(5): 868-873.
17. Grzesik P, Wu JK. Current perspectives on the optimal management of infantile hemangioma. *Pediatric Health Med Ther.* 2017; 8, 107-116.

18. Rahman BU, Bibi A, Ghafoor A, Taimur M. A Comparison of Propranolol with Steroid in the Treatment of Hemangioma in Children In Terms Of Regression in Size. *Isra Med J*. 2018; 10(1): 8-11.
19. Frongia G, Byeon JO, Mehrabi A, Günther P. Recurrence rate of infantile hemangioma after oral propranolol therapy. *European Journal of Pediatrics*. 2020 Nov 13; 180(2): 585-590. doi: 10.1007/s00431-020-03872-5
20. Wang X, Feng W, Zhao X, Liu Z, Dong L. The Efficacy and Safety of Topical β-Blockers in Treating Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis Including 11 Randomized Controlled Trials. *Dermatology*. 2020 Oct 7; 1-11. doi: 10.1159/000510029
21. Rotter A, Samorano LP, de Oliveira Labinas GH, Alvarenga JG, Rivitti-Machado MC, Bouer M, et al. Ultrasonography as an objective tool for assessment of infantile hemangioma treatment with propranolol. *International Journal of Dermatology*. 2017; 56(2): 190-194.
22. Satterfield KR, Chambers CB. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Survey of Ophthalmology*. 2019; 64(5): 608-618.
23. MacIsaac ZM, Nayar HS, Gehris R, Mehta D, Geisler S, Grunwaldt LJ. Treatment for Infantile Hemangiomas: Selection Criteria, Safety, and Outcomes Using Oral Propranolol During the Early Phase of Propranolol Use for Hemangiomas. *J Craniofac Surg*. 2016; 27(1): 159-162.
24. Chinnadurai S, Fonnesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic interventions for infantile hemangioma: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2016; 137(2): e20153896.
25. Strub GM, Kirsh AL, Whipple ME, Kuo WP, Keller RB, Kapur RP, et al. Endothelial and circulating C19MC microRNAs are biomarkers of infantile hemangioma. *JCI insight*. 2016; 1(14): e88856. doi: 10.1172/jci.insight.88856
26. Li X, Ma C, Xu J, Gao B, Steele M, Idris A. Elevated eosinophil levels observed in infantile hemangioma patients from Kaifeng, China. *F1000Res*. 2019 Dec 16; 8: 2111. doi: 10.12688/f1000research.21608.1
27. Drolet BA, Pope E, Juern AM, Sato T, Howell B, Puttgen KB, et al. Gastrointestinal bleeding in infantile hemangioma: a complication of segmental, rather than multifocal, infantile hemangiomas. *J Pediatr*. 2012; 160(6): 1021-1026.
28. Ding A, Gong X, Li J, Xiong P. Role of ultrasound in diagnosis and differential diagnosis of deep infantile hemangioma and venous malformation. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2019; 7(5): 715-723.
29. Chang SJ, Qiao C, Chang L, Gao W, Jin Y, Ma G, et al. A 7-year follow-up study on untreated deep or mixed facial infantile hemangioma in East-Asian patients: When propranolol was not yet an option. *J Dermatol*. 2019; 46(11): 962-966.
30. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile hemangiomas: an updated review on risk factors, pathogenesis, and treatment. *Birth defects research*. 2017; 109(11): 809-815.
31. Oszajca K, Szemraj J, Wyrzykowski D, Chrzanowska B, Salamon A, Przewratil P. Single-nucleotide polymorphisms of VEGF-A and VEGFR-2 genes and risk of infantile hemangioma. *Int J Dermatol*. 2018; 57(10): 1201-1207.

УДК 616-006.311.03-053:519.24

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ГЕМАНГИОМЫ У ДЕТЕЙ

Вивчарук В. П., Кочина М. Л., Фирсов А. Г.

Резюме. *Целью работы* была разработка и апробация моделей прогноза эффективности лечения гемангиомы у детей. Для разработки моделей были использованы показатели 84 детей с гемангиомой, которые получали три вида лечения. Для лечения первой группы детей (17 человек) был использован пропанолол, во второй группе (15 человек) использован тимолол, в третьей группе (52 человека) – тимолол с компрессией.

Модели прогноза результата лечения гемангиомы разработаны с использованием нечеткой логики. Ценность разработанных моделей заключается в том, что для определения возможного исхода лечения и выбора его оптимальной тактики используются показатели, которые определяются во время первичного обследования ребенка.

Для прогноза эффективности лечения пропонололом информативными являются срок лечения и активность гемангиомы по шкале активности гемангиомы. В качестве дополнительных показателей используются срок от рождения ребенка до появления гемангиомы и отклонения от нормальных значений показателей клинического анализа крови.

При использовании для лечения тимолола основными информативными показателями для прогнозирования его эффективности являются срок от начала лечения, показатель шкалы активности гемангиомы и продолжительность лечения, которая может быть выбрана из интервала от 5 до 11 месяцев. В качестве дополнительных показателей используются значения сывороточних маркеров апоптоза и масса тела ребенка при рождении.

При использовании тимолола с компрессией для прогнозирования эффективности лечения основными информативными показателями являются длительность лечения, срок лечения и показатель шкалы активности гемангиомы в начале лечения. Продолжительность лечения может быть выбрана в каждом конкретном случае, исходя из желаемого результата, в интервале 5-19 месяцев. В качестве дополнительных показателей используются данные о морфологический тип гемангиомы, глубине ее распространения и наличии факторов, провоцирующих ее роста.

Средние значения ошибок моделей прогноза показателей, характеризующих эффективность лечения с использованием различных методов, составляют для показателя активности гемангиомы 0,03-9,1%; для показателя косметического эффекта в процессе лечения – 2,2-9,4%; для показателя косметического эффекта в конце лечения – 0,98-5,0%.

Ключевые слова: гемангиома новорожденных, методы, пропранолол, тимолол, компрессия, модели прогноза.

UDC 616-006.311.03-053:519.24

Model of Predicting the Effectiveness of Hemangioma Treatment in Children

Vivcharuk V. P., Kochina M. L., Firsov O. G.

Abstract. Hemangioma is one of the most common benign tumors in newborns. It is a neoplastic proliferative tumor characterized by a period of growth (proliferation) after birth and possible spontaneous involution (regression).

Despite the increased interest in the problems of hemangioma treatment and a large number of developed techniques, no clear criteria for choosing a therapy method and its effectiveness exist. Further search for effective treatment methods is necessary because of the variety of forms, localization and prevalence of hemangiomas.

The purpose of this work was to develop and test models for predicting the effectiveness of hemangioma treatment in children.

Material and methods. The indicators of 84 children with hemangioma who received three types of treatment were used to develop the models. Propranolol was used for the treatment of the first group of children (17 people), timolol was used in the second group (15 people), timolol with compression was used in the third group (52 children).

Results and discussion. Hemangioma treatment outcome prediction models have been developed using fuzzy logic. The value of the developed models lies in the fact that indicators that are determined during the initial examination of the child are used to determine the possible outcome of treatment and to choose its optimal tactics.

To predict the effectiveness of propranolol treatment the term of the treatment onset and the activity of hemangioma according to hemangioma severity scale are informative. Additional indicators are the period from the birth of a child to the appearance of hemangioma and deviations from the normal values of the clinical blood test indicators.

When using timolol, the main informative indicators for predicting the effectiveness of treatment are the period from the treatment onset, the activity of hemangioma according to hemangioma severity scale and the duration of treatment, which can be selected from the interval from 5 to 11 months. The sFasL1 values and the baby's birth weight are used as additional indicators.

When using timolol with compression for predicting the effectiveness of treatment, the main informative indicators are the duration of treatment, the period of the treatment onset and the indicator according to hemangioma severity scale at the beginning of treatment. The duration of treatment can be chosen in each case, based on the desired result, from the range of 5-19 months. Data on the morphological type of hemangioma, the depth of its spread and the presence of factors provoking its growth are used as additional indicators.

The average values of errors of the models of predicting indicators characterizing the effectiveness of treatment using various methods were 0.03-9.1% for the indicator according to HSS; for the indicator according to VAS1(visual analog scale) was 2.2-9.4%; for the indicator according to VAS2 was 0.98-5.0%.

Conclusion. Developed models for predicting the effectiveness of hemangioma treatment allowed the doctor choosing the most effective method and determining its duration. The software module that implements a support system for a doctor's decision making as for selecting the optimal method for treating hemangioma can be used in healthcare institutions of various levels of provision of medical aid.

Keywords: hemangioma of newborns, treatment methods, propranolol, timolol, compression, models of predicting.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.203
УДК 618.398:616-008.9

Гоман Т. І.[1], Грищенко О. В.[1], Кочина М. Л.[2], Фірсов О. Г.[3]

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ТА РЕЗУЛЬТАТУ ВАГІТНОСТІ

[1]Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна
[2]Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна
[3]ТОВ «АТЕР-АЙТІ», Харків, Україна

kochinaml@gmail.com

Мета роботи – розроблення та випробування моделей прогнозу результату вагітності за показниками лабораторних та інструментальних досліджень.

Для розроблення моделей прогнозу результату вагітності (термінові або передчасні пологи) було відібрано найбільш інформативні показники стану 83 вагітних жінок (41 – зі сприятивим результатом вагітності та 42 – з передчасними пологами та/або антенатальною загибеллю плода). Перевірка моделей проведена з використанням показників 17 вагітних (11 – з терміновими пологами і 6 – з передчасними). У всіх жінок визначалися лабораторні і інструментальні показники відповідно існуючому стандарту ведення вагітності. Для розроблення моделей погнозу терміну вагітності використано нечітку логіку.

З використанням статистичних критеріїв встановлено, що результат вагітності у жінок без наявності ознак загрози передчасних пологів пов'язаний зі значеннями показників клінічного (швидкість осідання еритроцитів) та біохімічного (вміст аспартатамінотрансферази та білірубіну) аналізів крові, біохімічних скринінгів на генетичну патологію плода (вміст естріолу, протеїн-А плазми, асоційованого з вагітністю), показників ультразвукового дослідження (швидкість кровотоку у середній мозковій артерії та правій маткова артерії). У жінок з ознаками загрози передчасних пологів інформативними показниками є вміст естріолу та білірубіну у крові, а також значення швидкості осідання еритроцитів.

Модель-А, побудована за показниками біохімічного скринінгу, має загальну точність у 84%, чутливість – 86%, а специфічність – 82%, що вказує на достатньо високу ймовірність визначення вагітних, в яких прогнозуються як термінові, так і передчасні пологи зі всієї вибірки. Модель-С, побудована за показниками допплерометрії, показала загальну точність 96,4%, 100% чутливість та 94% специфічність, що дозволяє використовувати її для прогнозування результату вагітності. Модель-АС, яка використовує результати моделей А и С, дозволяє класифікувати жінок за результатом вагітності без помилок, тобто точність, чутливість та специфічність такої об'єднаної моделі становить 100%. Модель-D прогнозу передчасних пологів у вагітних з ознаками загрози її переривання, розроблена за показниками клінічного та біохімічного аналізу крові з урахуванням концентрації естріолу, має загальну точність у 96,3%, чутливість – 100%, специфічність – 86%, що вказує на достатньо високу ймовірність визначення вагітних, в яких прогнозуються як термінові, так і передчасні пологи.

Ключові слова: вагітність, термінові і передчасні пологи, лабораторні та інструментальні показники, модель прогнозу, нечітка логіка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР кафедри перинатології, акушерства та гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти на тему «Система прогнозування, діагностики і профілактики надбаних та наслідуваних факторів акушерсько-гінекологічних ускладнень з урахуванням особливостей сполучної тканини, нейроендокринно-обмінних порушень, інфектологічних уражень і гемостазу», № держ. реєстрації 0116U002865.

Вступ. Передчасні пологи (ПП) мають безпосередній зв'язок з перинатальною захворюваністю та смертністю новонароджених, що визначає актуальність визначення прогностичних маркерів ускладненого перебігу та несприятливого результату вагітності [1, 2].

Медико-соціальна значимість ПП визначається не тільки їх стабільно високою частотою, високою перинатальною смертністю недоношених дітей, а також великими трудовими і економічними витратами, пов'язаними з їх виходжуванням [3]. Американські автори зазначають, що лікування та виходжування однієї маловагової дитини на протязі 90 днів коштує до 80 тис. американських доларів [4]. Крім цього, у недоношених дітей реєструється висока захворюваність (в середньому, 3-4 захворювання на 1 дитину), в основному пов'язана з дихальними розладами, неврологічними порушеннями, недостатністю сенсорних систем. Велика кількість цих дітей, навіть після численних реабілітаційних заходів, залишаються інвалідами дитинства [5].

До етіологічних факторів розвитку ПП відносяться: вік, багатоплідна вагітність (частота якої становить 12-27% всіх випадків ПП), паритет, ускладнений репродуктивний анамнез [6], а також захворюваннями серцево-судинної системи, хронічними захворюваннями нирок. Самовільному перериванню вагітності сприяють гіпоксичні та обмінні порушення в організмі, що приводять до виникнення ряду ускладнень вагітності (гестоз, фетоплацентарна недостатність) [7, 8, 9].

Попри велику увагу, що приділяється проблеми ПП, діагностичні тести, які використовуються для оцінювання перебігу та прогнозування результату вагітності, недостатньо чутливі. Близько половини випадків ПП не можливо спрогнозувати [10]. У даний час немає спецефічного лікування ПП, що пов'язано з їх багатофакторної природою, яка не дозволяє вирішити дану проблему одним препаратом або втручанням. Тому своєчасне виявлення загрози ПП є одним зі шляхів зниження частоти даної патології [11].

Таким чином, своєчасне прогнозування ризику ПП дозволить індивідуалізовано розробити профілактичні та лікувальні заходи щодо самовільних абортів та народження маловагових дітей.

Мета роботи – розроблення та випробування моделей прогнозу результату вагітності за показниками лабораторних та інструментальних досліджень.

Матеріал та методи дослідження. Проведені дослідження клініко-анамнестичного стану жінок при сприятливому та несприятливому перебігу та результаті вагітності дозволили виявити показники, які в них достовірно відрізняються, що дозволяє використовувати їх для побудови моделей прогнозу.

Для розроблення моделей прогнозу результату вагітності (термінові або передчасні пологі) необхідно було відібрати найбільш інформативні показники 83 вагітних жінок (41 – зі сприятивим результатом вагітності та 42 – з ПП та антенатальною загибеллю плода). *В дослідженні взяли участь*: вагітні з фізіологічним перебігом гестаційного періоду та терміновими пологами; вагітні з загрозою передчасних пологів, передчасними пологами та антенатальною загибеллю плода.

Критеріями виключення з дослідження були: наявність тяжкої екстрагенітальної патології (цукровий діабет, хронічні захворювання нирок і печінки); порушення жирового обміну; шкірні захворювання; аутоімунні захворювання; наявність аномалій розвитку статевих органів; багатоплідна вагітність; вагітність, яка настала з використанням допоміжних репродуктивних технологій, а також після стимуляції овуляції.

Всі вагітні були розділені на дві групи. До першої групи віднесено жінок без наявності ознак загрози передчасного переривання вагітності (56 вагітних), до другої – з наявністю (27 вагітних). Ознаками загрози передчасного переривання вагітності є гормональні порушення, вірусні та інфекційні захворювання (інфекційно-запальні захворювання жіночої статевої сфери, загальні інфекційні захворювання), патологія матки, **і**стміко-цервікальна недостатність, **г**енетичні відхилення, **п**атологічні стани, що розвиваються на тлі вагітності (передлежання плаценти, багатоводдя, гестоз тощо), хронічні соматичні захворювання жінки (пієлонефрит, гіпертонічна хвороба, захворювання та пороки серця).

Дані вагітних обох досліджуваних груп було використано для розроблення моделей прогнозу перебігу та результату вагітності. Для перевірки моделей прогнозу було сформовано додаткову групу з 17 вагітних (10 – зі сприятивим результатом вагітності, 7 – з передчасними пологами).

Обстеження вагітних здійснено в термін з 22 до 36 тижнів гестації при визначенні особливостей перебігу вагітності або встановленні діагнозу – загроза передчасних пологів.

Всім вагітним виконувалися загально-клінічні методи дослідження з метою визначення соматичного та акушерско-гінекологічного анамнезу, наявності скарг, а також об'єктивне та акушерське обстеження. При вивченні соматичного анамнезу звертали увагу на наявність сімейної спадковості, алергоанамнезу, професійних шкідливостей, перенесені загальні захворювання у минулому та супутню екстрагенітальну патологію. Всі дослідження виконувалися відповідно Наказу МОЗ України № 417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні».

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 пацієнтки давали письмову згоду на обробку персональних даних.

Середні значення і середні квадратичні відхилення досліджуваних показників розраховувлися за стандартними методиками. У разі необхідності (при наявності значного розкиду досліджуваних показників) розраховувалися медіани (Me) та квартилі (25%; 75%).

Достовірність відмінностей між вибірками оцінювали за допомоги непараметричних критеріїв (Мана-Уітні і χ^2 Пірсона) [12]. Використання непараметричних критеріїв зумовлене невеликими

об'ємами досліджуваних груп та відсутність нормального розподілу показників у вибірках.

Статистичний аналіз результатів досліджень проводили за допомоги пакету прикладних програм STATISTICA - 6.0.

Для побудови моделей прогнозу перебігу та результату вагітності було використано *нечітку логіку* [12, 13], нечітке логічне виведення було зроблено за нечіткою базою Такагі-Сугено [12, 13].

Результати дослідження. На **рис. 1** наведено схему процесу попереднього аналізу даних та вибору інформативних показників для розроблення моделей прогнозу перебігу та результату вагітності.

Було проаналізовано лабораторні та інструментальні показники, які визначаються у всіх вагітних за протоколом ведення вагітності. З використанням статистичних критеріїв було встановлено, що результат вагітності у жінок без наявності ознак загрози передчасного переривання вагітності пов'язаний зі значеннями показників клінічного (швидкість осідання еритроцитів – ШОЕ) та біохімічного (вміст аспартатамінотрансферази – АсАт та білірубіну) аналізів крові, біохімічних скринінгів на генетичну патологію плода (вміст естріолу, протеїн-А плазми, асоційованого з вагітністю – PAPP-A), показників УЗД (швидкість кровотоку у середній мозковій артерії – СМА, маткова артерії правій – МАП). У жінок з ознаками загрози передчасного переривання вагітності інформативними показниками є: вміст естріолу та білірубіну у крові, а також значення ШОЕ.

Таким чином, для прогнозування перебігу та результату вагітності необхідно було розробити окремі моделі для випадків наявності ознак загрози передчасного переривання вагітності та їх відсутності.

Узагальнена схема процесу синтезу моделей прогнозу терміну пологів наведена на **рис. 2**. Відібрані інформативні показники створюють матрицю навчальних даних розмірністю (n + 1) × m, де n – кількість стовпчиків показників, а m – кількість рядків наборів даних, що описують стан вагітної.

В останньому стовпчику (Y) розміщені реальні строки настання пологів, де 0 – термінові, а 1 – передчасні. Таким чином, в матриці навчальних даних компактно поєднані набори вхідних навчальних та еталонних даних.

За допомоги субтрактивної кластеризації [14] вхідний набір даних ділиться на окремі кластери, кожному з яких ставиться у відповідність одне нечітке правило, а відповідні функції приналежності апроксимуються функціями Гауса з координатами максимумів в центрах цих кластерів. Лінійні функції висновку синтезуються з використанням вхідних навчальних та еталонних даних. Набір нечітких правил, параметрів функцій приналежності

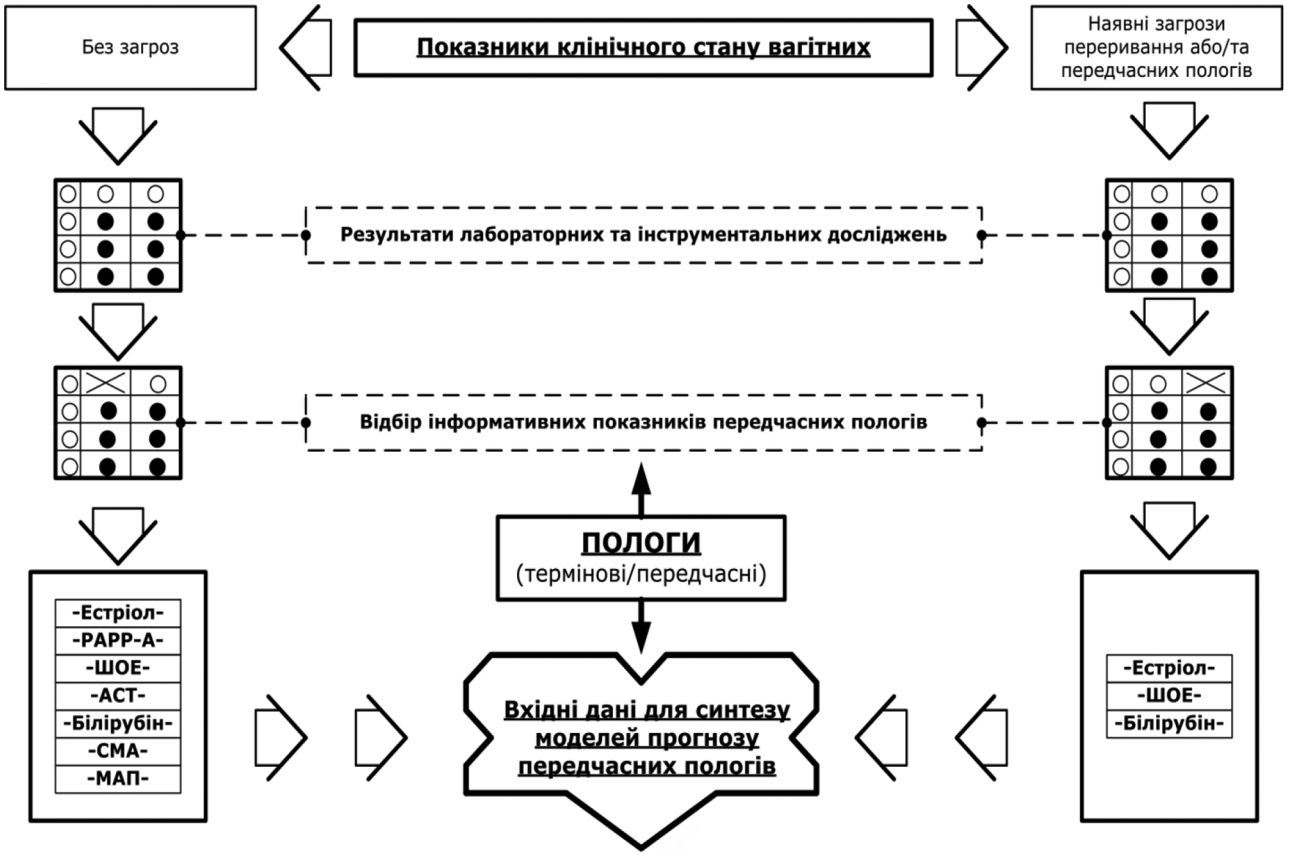

Рис. 1. Схема процесу попереднього оброблення даних для синтезу моделей прогнозу

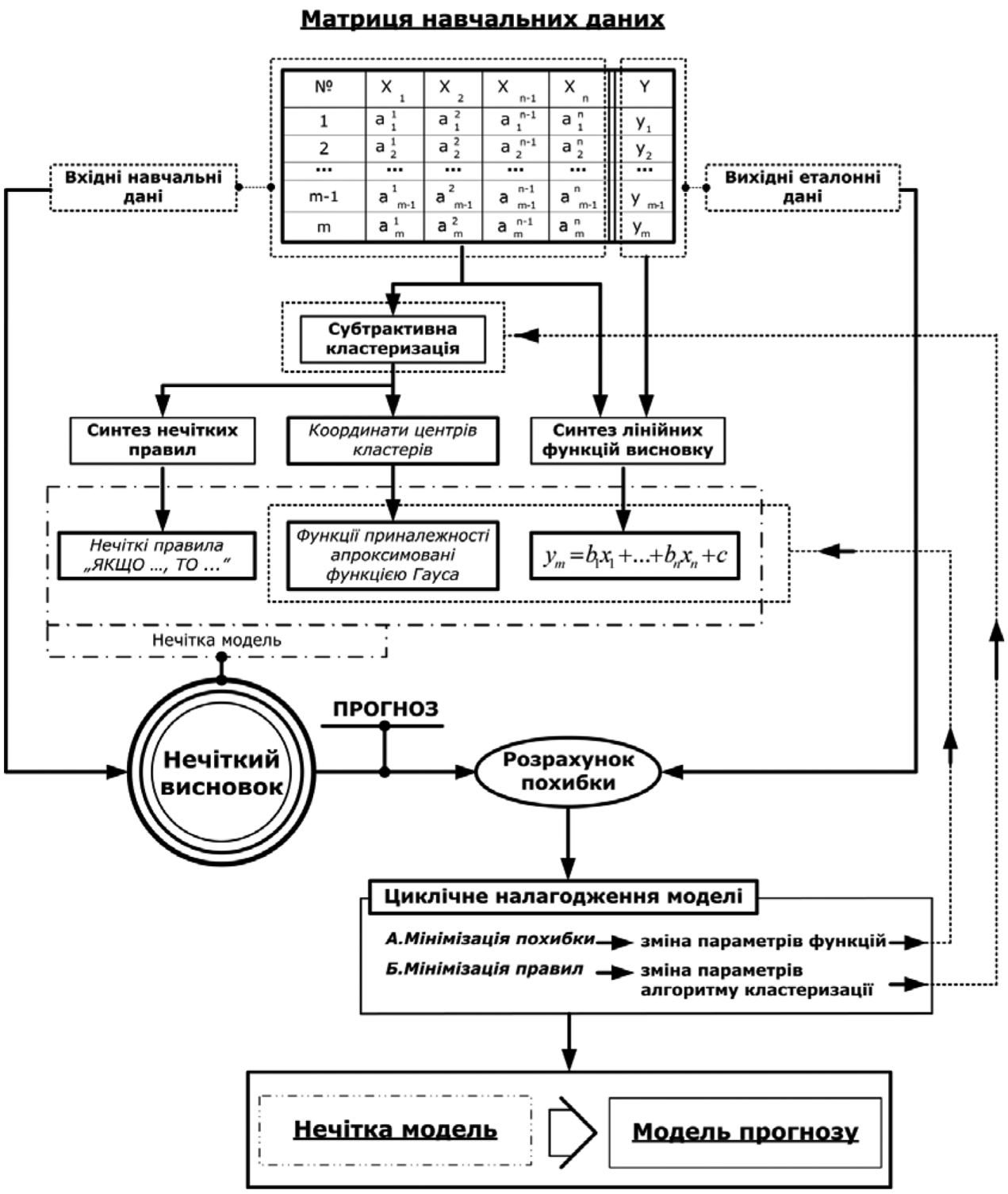

Рис. 2. Узагальнена схема процесу синтезу прогнозних моделей з використанням нечіткої логіки

та висновку формують формалізовану нечітку модель прогнозу строків настання пологів.

Для налагодження синтезованої моделі вона завантажується у стандартну машину нечіткого логічного висновку, далі на вхід машини подаються вхідні навчальні дані, а на виході машини отримують прогноз.

Результат прогнозу порівнюють зі значеннями вихідних еталонних даних (реальним терміном пологів) та розраховують похибку прогнозування.

Далі проводиться циклічне налагодження нечіткої моделі, яке складається з двох послідовних процедур. Процедура «А»: шляхом зміни значень параметрів функцій приналежності та висновку забезпечує мінімізацію значення похибки. Процедура «Б»: шляхом зміни параметрів алгоритму кластеризації, що у свою чергу змінює кількість кластерів та нечітких правил забезпечує мінімізацію кількості нечітких правил. Процедура «А» повторюється до тих пір, поки значення похибки прогнозу не

досягне свого мінімального значення. Процедура «Б» повторюється до тих пір поки не буде досягнуто мінімальної кількості нечітких правил. Після кожного циклу процедури «Б» проводиться необхідна кількість (для пошуку мінімального значення похибки) процедур «А», при цьому, якщо за зменшення кількості нечітких правил похибка прогнозу збільшується більше ніж на 1%, то процедуру «Б» зупиняють передчасно. Після процедур налагодження отримана нечітка модель може бути використана в якості прогнозної моделі.

На **рис. 3** наведено схему процесу синтезу моделей прогнозу передчасних пологів у вагітних без ознак загрози передчасного переривання вагітності. Було розроблено три моделі з використанням різних наборів показників. За даними навчальної вибірки було проведено оцінювання точності, чутливість і специфічність цих моделей. У нашому випадку чутливість моделей прогнозу визначається ймовірністю виявлення вагітних, в яких прогнозуються передчасні пологи, а специфічність - ймовірністю виявлення вагітних, в яких прогнозуються термінові пологи. Загальна точність визначається як відношення помилкових прогнозів до загальної кількості зроблених прогнозів.

Модель-А (**рис. 3**), побудована за показниками біохімічного скринінгу (вміст естріолу, протеїн-А плазми, асоційованого з вагітністю – PAPP-A), дала 9 помилкових результатів, тобто її загальна точність становить 84%. Чутливість моделі становить 86%, а специфічність – 82%, що вказує на достатньо високу ймовірність визначення вагітних, в яких прогнозуються як термінові, так і передчасні пологи зі всієї вибірки.

Модель-В (**рис. 3**), в якій використано показники біохімічного аналізу крові (вміст аспартатамінотрансферази – АсАт та білірубіну), має загальну точність 86% (було 8 помилок прогнозу). У цією моделі чутливість 68%, тобто достатньо низка ймовірність визначення вагітниї, в яких прогнозуються передчасні пологи. Специфічність моделі становить 97%, що вказує на достатньо високу ймовірність визначення вагітних, в яких прогнозуються термінові пологи.

Модель-С (**рис. 3**), побудована за показниками допплерометрії, показала загальну точність 96,4% (було 2 помилки прогнозу). Ця модель має

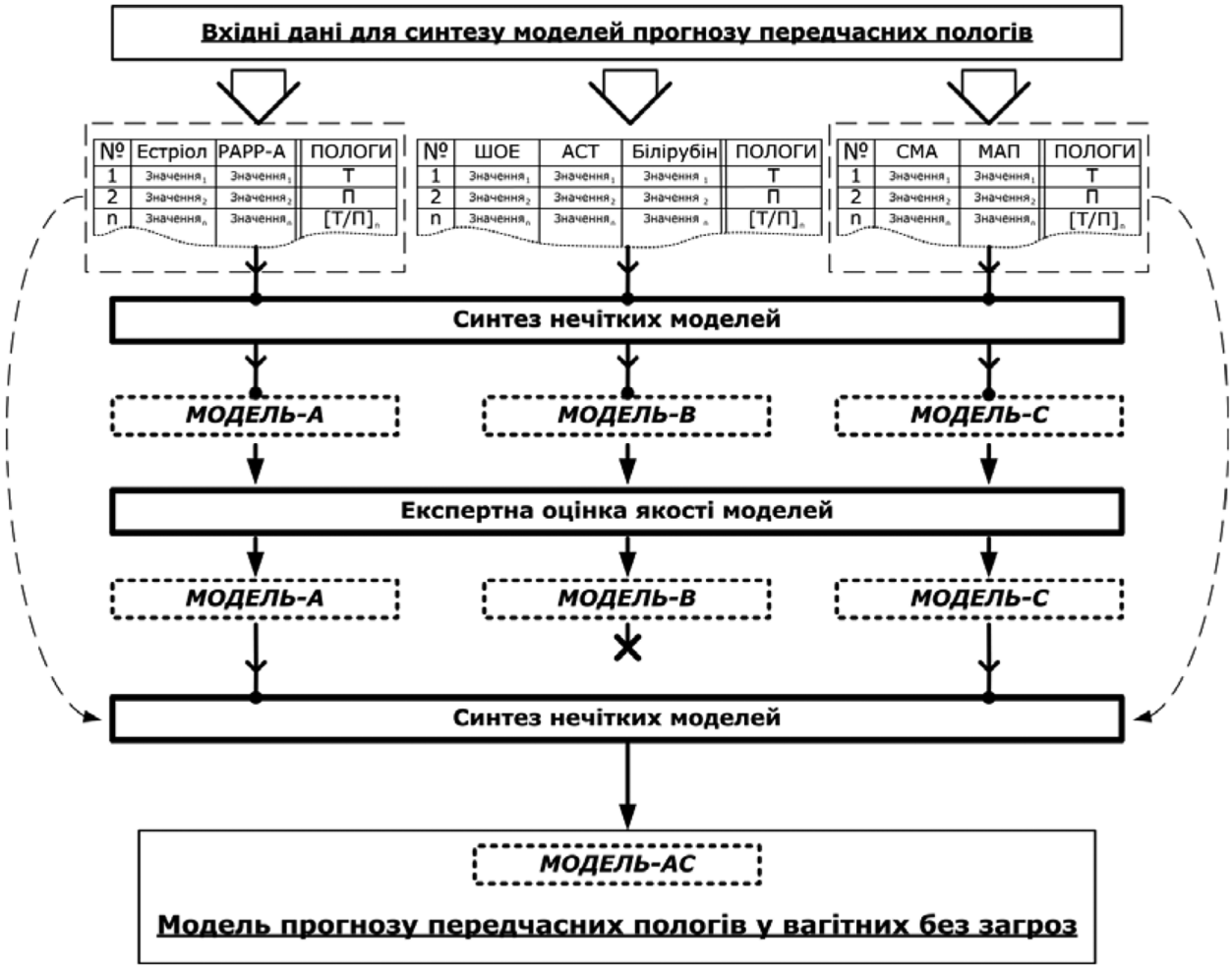

Рис. 3. Схема процесу синтезу моделей прогнозу передчасних пологів у вагітних без ознак загрози передчасного переривання вагітності

100% чутливість та 94% специфічність, що дозволяє використовувати її для прогнозування результату вагітності.

Після проведення оцінки точності моделей у кінцевому варианті було обрано моделі А та С, з використанням яких було розроблено остаточну модель прогнозу, яку названо «Модель-АС». Використання цієї моделі дозволило класифікувати жінок за результатом вагітності без помилок, тобто точність, чутливість та специфічність такої об'єднаної моделі становить 100%.

На **рис. 4** наведено схему процесу синтезу Моделей-D прогнозу передчасних пологів у вагітних з ознаками загрози переривання вагітності або/та передчасних пологів. Ці моделі синтезовано за показниками клінічного та біохімічного аналізу крові та концентрації естріолу.

Перевірка моделі-D показала загальну точність у 96,3%. Чутливість моделі становить 100%, а специфічність – 86%, що вказує на достатньо високу ймовірність визначення вагітних, в яких прогнозуються як термінові, так і передчасні пологи зі всієї вибірки.

Розроблені моделі прогнозу терміну пологів мають певні обмеження, які пов'язані зі значеннями інформативних показників навчальної вибірки.

Для моделі-А: концентрація естріолу у межах 0,4 - 4,7 МоМ, РАРР-А у межах 0,25 - 2,54 МоМ.

Для моделі-С: значення показників допплерометрії у межах СМА ПІ: 0,75 - 2,41 у.о.; СМА ІР: 0,64- 0,87 у.о.; СМА С/Д: 3,39-7,2 у.о.; МАП ПІ: 0,41- 2,48 у.о.; МАП ІР: 0,32 - 1,34 у.о.; МАП С/Д: 1,47- 7 у.о.

Для моделі D: концентрація естріола 0,55-2,96 МоМ; ШОЕ 9-50 мм/год; білірубін прямий 2,0-6,4 ммоль/л; білірубін непрямий 5,0-15,77 ммоль/л. Якщо показники вагітних виходять за межі, визначені для кожної моделі, прогнозування за ними не відбувається.

Таким чином, в результаті проведених досліджень було розроблено чотири моделі прогнозу передчасних пологів. Моделі А та С, а також Модель-АС дозволють прогнозувати термін пологів у вагітних, в яких немає явних загроз передчасних пологів. Модель- D дозволяє визначити у групі вагітних жінок з ознаками загрози передчасного переривання вагітності тих, в яких пологи можуть бути передчасними.

Для впровадження моделей прогнозу терміну пологів в практику можливості системи Scilab, в який розроблено програмний застосунок, надлишкові, а її інтерфейс не придатний для використання користувачем, який не має відповідних практичних навичок. З цієї причини для практичного використання результатів роботи у клінічній практиці було розроблено графічний застосунок для операційної системи Windows, в якій інтегрована машина нечіткого виведення Сугено з моделями, а також інтуїтивно зрозумілий інтерфейс користувача, використання якого не потребує додаткового обладнання та навчання персоналу.

Розроблені моделі прогнозу було використано для прогнозування терміну пологів за показниками вагітних, які не увійшли у навчальну вибірку. Було використано показникі 17 вагітних жінок, у 11-ти з яких були термінові пологи , у 6-ти – передчасні. У 16 жінок розрахований за моделями прогноз співпав з фактичним терміном пологів, у одної жінки значення одного з показників вийшло за межі допустимих, тому прогнозування не відбулося.

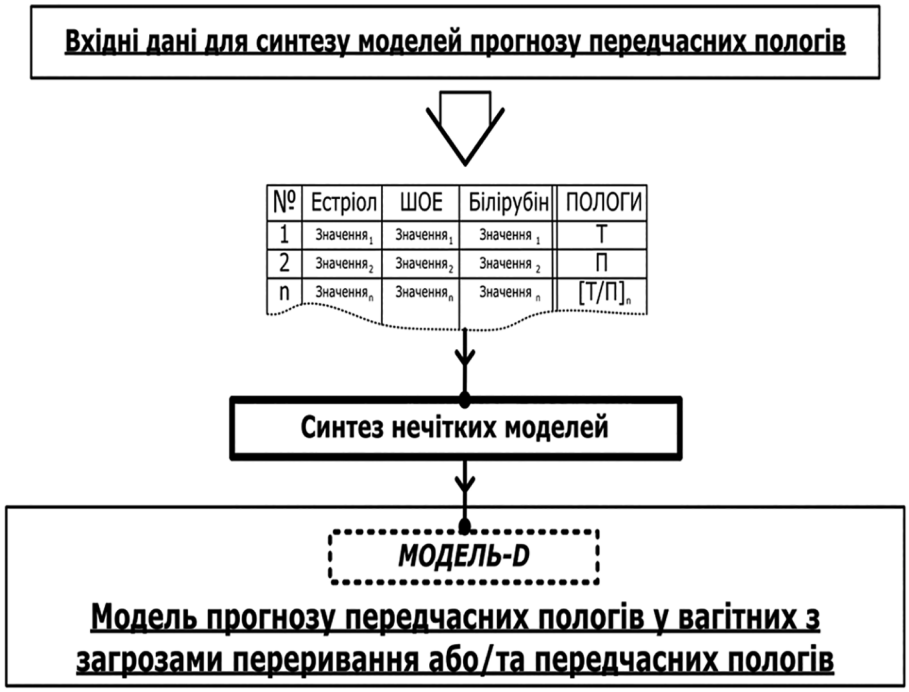

Рис. 4. Схема процесу синтезу моделей прогнозу передчасних пологів у вагітних з ознаками загрози передчасного переривання вагітності або/та передчасних пологів

Наведемо приклади роботи розроблених моделей.

Вагітна Б., 26 років; вагітність друга, пологи другі. Ознак загрози передчасного переривання вагітності або передчасних пологів не було. Акушерський анамнез не обтяжений, 1-ші пологи, термінові. Гінекологічний анамнез – ерозія шийки матки.

Супутня екстрагенітальна патологія – вегето-судинна дистонія СН 0.

На **рис. 5** наведено екранну форму роботи моделі. За результатами розрахунку у вагітної прогнозуються термінові пологи. Фактично пологі термінові. В 40 тижнів вагітності народила живу доношену дівчинку вагою 3200 г., зростом 53 см. та оцінкою стану за шкалою Апгар 8 – 9 балів.

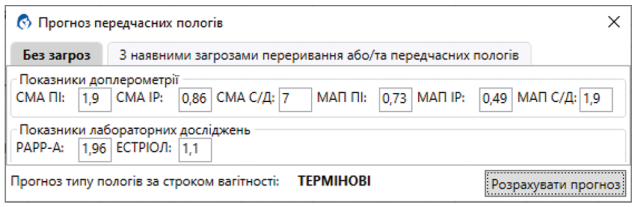

Рис. 5. Екранна форма роботи моделі прогнозу щодо результату вагітності жінки Б

Вагітна Д., 25 років. Вагітність друга, пологи другі. Перебіг вагітності ускладнився плацентарною дисфункцією, маловоддям, загрозою передчаснх пологів, анемією, кольпітом. Акушерський анамнез – перші пологи термінові. Гінекологічний анамнез – ерозія шийки матки. Супутня екстрагенітальна патологія – вегето-судинна дистонія СН 0.

На **рис. 6** наведено екранну форму роботи моделі. За результатами розрахунку у вагітної прогнозуються передчасні пологи. Фактично пологі передчасні. В 33 тижні вагітність ускладнилася передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, дистресом плоду. Народила живого недоношеного хлопчика вагою 1600 г., зростом 43 см. Оцінка стану дитини за шкалою Апгар 3-5 балів. Дитина переведена до відділення реанімації та інтенсивної терапії.

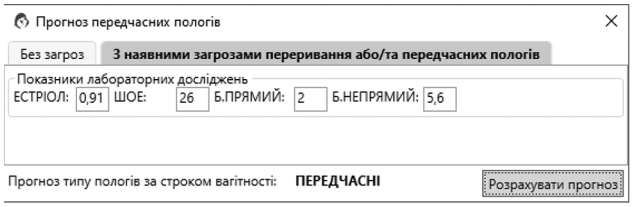

Рис. 6. Екранна форма роботи моделі прогнозу щодо результату вагітності жінки Д.

Таким чином, наведені приклади наявно демонструють можливості розроблених моделей прогнозу.

Обговорення отриманих результатів. Під час визначення ризику ПП фахівці стикаються з двома групами ознак. Перша група ознак включає скарги вагітних, підвищений тонус матки за відсутності структурних змін шийки матки. Друга друга ознак - обтяжений акушерський анамнез (невиношування попередніх вагітностей).

На сьогоднішній день існує широкий вибір методів діагностики і прогнозування ризику виникнення гестаційних ускладнень та передчасних пологів, проте кількість перинатальних втрат не знижується, що робить актуаль ним розроблення методів прогнозування ризиків передчасних пологів.

Так, запропоновано метод прогнозування передчасних пологів за урогенітальної інфекції, заснований на дослідженні епітеліальних клітин слизової оболонки цервікального каналу [15]. В цих клітинах, методом полімеразної ланцюгової реакції, в реальному часі визначають рівень експресії гена Toll-подібного рецептора 2 (TLR2) і при його збільшенні більш ніж в п’ять разів у порівнянні з його рівнем, встановленим при фізіологічній вагітності, прогнозують передчасні пологи. Треба зазначити, що метод має суттєві недоліки, які полягають у: проведенні маніпуляцій в області піхви і шийки матки, що може провокувати несвоєчасне вилиття навколоплідних вод і передчасні пологи; обмеженні можливостей його використання у жінок з урогенітальною інфекцією; необхідності визначення лабораторних норм рівня експресії TLR2 в цервікальному каналі вагітних жінок; неспецифичності, оскільки неускладнена вагітність теж може протікати на тлі урогенітальної інфекції, яка, в свою чергу, впливає на експресію TLR2 в цервікальному каналі.

За іншим методом прогнозування результату вагітності при загрозі ПП відбувається шляхом дослідження периферичної крові вагітної з 28 тижнів гестації [16]. У цьому методі до і після проведення курсу терапії, спрямованої на збереження вагітності, визначають показник кількості нітрат-іонів у периферічній крові. Якщо після лікування показник перевищує вихідне значення на 10% і більше, то прогнозують ПП. До недоліків такого методу можна віднести те, що він може бути використаний лише у третьому триместрі вагітності, потребує повторного дослідження крові вагітної після лікування, тобто прогноз потребує певного часу, якого може не вистачити у важких випадках.

У роботі [17] представлена модель прогнозування передчасних пологів з використанням показників індексу маси тіла, рівнів прогестерону, інсуліну та кортизолу. Також запропоновано метод прогнозування результату вагітності при загрозі невиношування пізніх термінів, якій здійснюється шляхом визначення в 22-33 тижні вагітності відносного змісту CD62L + нейтрофілів в периферичній крові. У випадках, коли показник дорівнює або перевищує 65%, прогнозують передчасні пологи [18].

Наведені приклади прогнозування ПП засновані на використанні додаткових показників, потребують проведення додаткових обстежень, фінансових витрат та певного часу, що підтверджує актуальність іизначення прогностичних маркерів та розроблення моделей прогнозу розвитку усклад-

нень гестаційного періоду і несприятливого результату вагітності на основі стандартних клініко-лабораторних та інструментальних методів дослідження. Це дозволить на ранньому (доклінічному) етапі проводити діагностику і прогнозування передчасних пологів у кожної вагітної жінки індивідуально, своєчасно проводити профілактичні заходи для попередження розвитку передчасних пологів.

Висновки

1. Значимість прогнозування ПП визначається їх стабільно високою частотою, високою перинатальною смертністю недоношених дітей, значними трудовими і економічними витратами, пов'язаними з їх виходжуванням, та ризиком дитячої інвалідності.
2. Більшість методів прогнозування, які використовуються в сучасному акушерстві, потребують проведення додаткових обстежень, фінансових витрат та певного часу, що знижує їх ефективність у випадках загрози передчасних пологів.
3. З використанням статистичних критеріїв встановлено, що результат вагітності у жінок без наявності ознак загрози передчасних пологів пов'язаний зі значеннями показників клінічного (ШОЕ) та біохімічного (АсАт, вміст білірубіну) аналізів крові, біохімічних скринінгів на генетичну патологію плода (естріол, PAPP-A), показників УЗД (швидкість кровотоку у СМА та МАП). У жінок з ознаками загрози ПП інформативними показниками є вміст естріолу та білірубіну у крові, а також значення ШОЕ.
4. Модель-А, побудована за показниками біохімічного скринінгу на генетичну патологію плода , має загальну точність у 84%, чутливість - 86%, а специфічність – 82%, що вказує на достатньо високу ймовірність визначення вагітних, в яких прогнозуються як термінові, так і передчасні пологи зі всієї вибірки. Модель-С, побудована за показниками допплерометрії, показала загальну точність 96,4%, 100% чутливість та 94% специфічність, що дозволяє використовувати її для прогнозування результату вагітності. Модель-АС, яка використовує результати моделей А и С, дозволяє класифікувати жінок за результатом вагітності без помилок, тобто точність, чутливість та специфічність такої об'єднаної моделі становить 100%.
5. Модель-D прогнозу передчасних пологів у вагітних з ознаками загрози її переривання або/та передчасних пологів синтезовано за показниками клінічного та біохімічного аналізу крові та концентрації естріолу. Перевірка моделі-D показала загальну точність у 96,3%, чутливість – 100%, специфічність – 86%, що вказує на достатньо високу ймовірність визначення вагітних, в яких прогнозуються як термінові, так і передчасні пологи.

Перспективою подальших досліджень є удосконалення розроблених моделей прогнозу на основі розширення меж значень показників, які використані для їх розроблення.

References

1. Beremennost' vysokogo riska — mneniye vedushchikh mirovykh ekspertov [High-risk pregnancy - the opinion of the world's leading experts]. *Akush Ginek Reproduktolog*. 2017; 2(3): 99-112. [Russian]
2. Nosenko YeN, Zhuk SI, Rutinska AV. Problemnyye voprosy bolshikh akusherskikh sindromov [Problematic issues of major obstetric syndromes]. *Zhinochiy likar*. 2017; 2(70): 2-8. [Russian]
3. Bolotna MA, Boyko VI, Babar TV. *Akusherstvo ta hinekolohiya* [Obstetrics and gynecology]. Navch posibnyk. Sumy: Sumskyi derzhavnyi universytet; 2018. 307 s. [Ukrainian]
4. Silverberg O, Park AL, Cohen E, Fell DB, Ray JG. Premature Cardiac Disease and Death in Women Whose Infant Was Preterm and Sm all for Gestational Age: A Retrospective Cohort Study. *JAMA Cardiol*. 2018; 3(3): 247-251. doi: 10.1001/jamacardio.2017.5206
5. Jung EY, Park JW, Ryu A, Lee SY, Cho SH, Park KH. Prediction of impending preterm delivery based on sonographic cervical length and different cytokine levels in cervicovaginal fluid in preterm labor. *J Obstet Gynaecol Res*. 2016; 42(2): 158-65. doi: 10.1111/jog.12882
6. Lockwood CJ, Iams J. Preterm labor and delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2015; 5: 634–647.
7. Reznichenko HI, Reznichenko NYu, Potetnya VYu, Antonyuk IL. Perspektyvy likuvannya zahrozy peredchasnykh polohiv iz zastosuvannyam sublihval'noyi formy mikronizovanoho prohesteronu [Prospects for the treatment of the threat of premature birth using a subligative form of micronized progesterone]. *Zdorov'e zhenshchyny*. 2016; 7: 28-32. [Ukrainian]
8. Sachs BP, Kobelin C, Castro C. The risk of lowering the cesarean section rate. *N Engl J Med*. 2016; 340: 54–57.
9. Pokhyl'ko VI, Traverse HM, Tsvirenko SM, Zhuk LA, Oskomenko MM. Peredchasno narodzheni dity: suchasnyy pohlyad na postnatal'nu adaptatsiyu ta stan zdorov"ya u rann'omu vitsi [Premature babies: a modern view of postnatal adaptation and health at an early age]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny.* 2016; 2(127): 22-7. [Ukrainian]
10. Dyadichkina OV, Radetskaya LYe, Zan'ko SN. Faktory riska razvitiya prezhdevremennykh rodov v Respublike Belarus' [Risk factors for the development of premature birth in the Republic of Belarus]. MiD. 2015; 3. Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/faktory-riska-razvitiya-prezhdevremennyh-rodov-v-respublike-belarus
11. Romero R, Dey SK, Fisher SJ. Preterm labor: One syndrome, many causes. *Science*. 2014 Aug 15;345(6198):760-5. doi: 10.1126/science.1251816

12. Pegat A. Nechetkoye modelirovaniye i upravleniye. V: *Adaptivnyye i intellektual'nyye sistemy* [Fuzzy modeling and control. Q: Adaptive and intelligent systems]. Per s angl. M: BINOM Laboratoriya znaniy; 2009. 798 s. [Russian]
13. Bezdec JC. Fuzzy *Models and Algorithms for Pattern Recognition and Image Processing*. NY: Springer; 2005. 785 p.
14. Yager R, Fiiev D. *Essentials of Fuzzy Modeling and Control*. John Wiley & Sons; 1984. 388 p.
15. Patent 2334233 RF, MPK G01N33/48. Sposob prognozirovaniya prezhdevremennykh rodov pri urogenital'noy infektsii [A method for predicting premature birth with urogenital infection] / Gankovskaya LV, Makarov OV, Koval'chuk LV, Bakhareva IV, Romanovskaya VV, Gankovskaya OA. (RF). zayavl 14.12.06 ; opubl 20.09.08. Byul №26. [Russian]
16. Patent 2272574 RF, MPK A61B10/00. Sposob prognozirovaniya iskhoda beremennosti pri ugrozhayushchikh prezhdevremennykh rodakh [A method for predicting the outcome of pregnancy in threatening premature birth] / Posiseyeva LV, Nazarov SB, Nazarova AO, Kuz'menko GN, Vorob'yeva YuS. (RF). zayavl 18.05.04 ; opubl 27.03.06. Byul № 9. [Russian]
17. Krut YY, Shevchenko AA, Syusyuka VG. Suchasni mozhlyvosti vyznachennya predyktoriv zahrozy peredchasnykh polohiv [Modern possibilities of determining predictors of the threat of premature birth]. *Aktual'ni pytannya pediatriyi, akusherstva ta hinekolohiyi*. 2019; 1: 160–164. [Ukrainian] doi: 10.11603/24116-4944.2019.1.10206
18. *Patent №2475752 RF*, MPK G01N33/53. Sposob prognozirovaniya iskhoda beremennosti pri ugroze nevynashivaniya pozdnikh srokov [A method for predicting the outcome of pregnancy with the threat of miscarriage] / Panova IA, Sotnikova NYu, Kroshkina NV, Pavlov AV. (RF). zayavl 26.09.11 ; opubl 20.02.13. Byul № 5. [Russian]

УДК 618.398:616-008.9

МОДЕЛЬ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТА БЕРЕМЕННОСТИ

Гоман Т. И., Грищенко О. В., Кочина М. Л., Фирсов А. Г.

Резюме. *Цель работы* – разработка и испытание моделей прогноза исхода беременности по показателям лабораторных и инструментальных исследований.

Для разработки моделей прогноза исхода беременности (срочные или преждевременные роды) были отобраны наиболее информативные показатели состояния 83 беременных женщин (41 – с благоприятным исходом беременности и 42 – с преждевременными родами и / или антенатальной гибелью плода). Проверка моделей проведена с использованием показателей 17 беременных (11 – со срочными родами и 6 – с преждевременными). У всех женщин определялись лабораторные и инструментальные показатели соответственно существующему стандарту ведения беременности. Для разработки моделей прогноза срока родов использовано нечеткую логику.

С использованием статистических критериев установлено, что исход беременности у женщин без признаков угрозы преждевременных родов связан со значениями показателей клинического (скорость оседания эритроцитов) и биохимического (содержание аспартатаминотрансферазы и билирубина) анализов крови, биохимических скринингов (содержание эстриола, протеин-А плазмы, ассоциированного с беременностью), показателей ультразвукового исследования (скорость кровотока в средней мозговой артерии и правой маточной артерии). У женщин с признаками угрозы преждевременных родов информативными показателями являются содержание эстриола и билирубина в крови, а также значение скорости оседания эритроцитов.

Модель-А, построенная по показателям биохимического скрининга, имеет общую точность в 84%, чувствительность – 86%, а специфичность – 82%, что указывает на достаточно высокую вероятность выявления во всей выборке беременных, у которых прогнозируются как срочные, так и преждевременные роды. Модель-С, построенная по показателям допплерометрии, показала общую точность 96,4%, 100% чувствительность и 94% специфичность, что позволяет использовать ее для прогнозирования исхода беременности. Модель-АС, которая использует результаты моделей А и С, позволяет классифицировать женщин по срокам родов без ошибок, то есть точность, чувствительность и специфичность такой объединенной модели составляет 100%. Модель-D прогноза преждевременных родов у беременных с признаками угрозы преждевременного прерывания беременности, разработанная по показателям клинического и биохимического анализа крови с учетом концентрации эстриола, имеет общую точность в 96,3%, чувствительность – 100%, специфичность – 86%, что указывает на достаточно высокую вероятность выявления беременных, у которых прогнозируются как срочные, так и преждевременные роды.

Ключевые слова: беременность, срочные и преждевременные роды, лабораторные и инструментальные показатели, модель прогноза, нечеткая логика.

UDC 618.398:616-008.9

Prediction Model of the Course and Outcome of Pregnancy

Homan T. I., Grishchenko O. V., Kochina M. L., Firsov O. G.

Abstract. The significance of predicting preterm births is determined by their consistently high frequency, high perinatal mortality of premature babies, significant labor and economic costs associated with their care, and the risk of child disability. Based on the analysis of modern literature, we established that most of the predictive methods used in modern obstetrics require additional examinations, financial costs and a certain amount of time, which reduces their effectiveness in cases of the threat of preterm birth.

The purpose of the work was to develop and test prediction models of the outcome of pregnancy according to the indicators of laboratory and instrumental studies.

Material and methods. The most informative indicators of the health state of 83 pregnant women (41 of them was with a favorable pregnancy outcome and 42 women were with preterm birth and / or antenatal fetal death) were selected to develop prediction models of the outcome of pregnancy (urgent or preterm birth). The models were tested using indicators of 17 pregnant women (11 with urgent birth and 6 with preterm birth). In all women, laboratory and instrumental indicators were determined in accordance with the existing standard of management of pregnancy. Fuzzy logic was used to develop prediction models of the outcome of pregnancy.

Results and discussion. Using statistical criteria showed that the outcome of pregnancy in women without signs of threat of preterm birth was associated with the values of clinical (erythrocyte sedimentation rate) and biochemical (content of aspartate aminotransferase and bilirubin) blood tests, biochemical screening (content of estriol, plasma protein-A, associated with pregnancy), indicators of ultrasound (blood flow velocity in the middle cerebral artery and right uterine artery). In women with signs of threat of preterm birth, informative indicators were the content of estriol and bilirubin in the blood, as well as the value of erythrocyte sedimentation rate.

Model-A, built on the basis of indicators of biochemical screening, had an overall accuracy of 84%, 86% of sensitivity, and 82% of specificity, which indicated a fairly high probability of identifying pregnant women, who were predicted both urgent and preterm birth from the entire sample. Model C, built on the basis of indicators of Doppler measurements, showed an overall accuracy of 96.4%, 100% of sensitivity and 94% of specificity, which allowed using it to predict the outcome of pregnancy. Model-AC, which uses the results of models A and C, allows classifying women by pregnancy without errors, i.e. the accuracy, sensitivity and specificity of such a combined model was 100%.

Model-D for predicting preterm birth in pregnant women with signs of threat of abortion and/or preterm birth was synthesized according to the indicators of clinical and biochemical blood tests, taking into account the concentration of estriol. Testing of the model-D showed an overall accuracy of 96.3%, 100% of sensitivity, and 86% of specificity, which indicates a sufficiently high probability of identifying pregnant women, who were predicted both urgent and preterm birth.

Conclusion. Using the developed prediction models will allow diagnosing and predicting preterm birth in each pregnant woman individually at an early (preclinical) stage, which contributes to the timely implementation of precaution measures to prevent the development of preterm birth.

Keywords: pregnancy, urgent and preterm birth, laboratory and instrumental indicators, prediction model, fuzzy logic.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.213
УДК 618.39:575.174.015.3]-084(043.3)

***Алієва Т. Д. К.*[1,2]**

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВПРОВАДЖЕННЯ ОПТИМІЗОВАНОЇ МОДЕЛІ ПРОФІЛАКТИКИ ГЕНЕТИЧНО ОБУМОВЛЕНИХ РЕПРОДУКТИВНИХ ВТРАТ

[1]Харківський національний медичний університет Україна
[2]Український інститут клінічної генетики, Харків, Україна
alieva_tdk@ukr.net

Метою дослідження було проаналізувати організаційні аспекти існуючої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат та запропонувати заходи для покращення моделі.

Для проведення дослідження використані методи системного підходу та аналізу, бібліосемантичний, проспективний, економічний, експертних оцінок, що передбачені паспортом спеціальності (14.02.2003) «Соціальна медицина». Період дослідження: 2008–2018 рр. Місце проведення дослідження: Харківської обласної ради «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр рідкісних (орфанних) захворювань». Проаналізовані генетичні карти архіву та власних пацієнтів, нормативно-правові акти, дані медичної статистики.

Результатом дослідження стала оптимізована модель профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат, яка враховує обстеження на рівні гомоцистеїну, фолієвої кислоти, вітаміну В12, генів MTHFR та MTRR на предмет пошуку їх поліморфізму, УЗД, профілактики з використанням дієти та вітамінотерапії, з залученням до профілактики акушерів-гінекологів, сімейних лікарів та клінічних генетиків.

За створення моделі профілактики генетично обумовлених РВ дотримано принципів доступності, безпечності, результативності, своєчасності, економічної ефективності, захисті прав і свобод (недискримінації), орієнтованості на особу, нормативно-правового підґрунтя, співпраці з іншими медичними та немедичними організаціями та установами, превентивності профілактичних дій, комплексності та різноманітності форм співпраці лікарів, які надають допомогу вагітним з обтяженим РВ анамнезом, подружнім парам, що планують вагітність, новонародженим з вадами розвитку, хромосомними, генетичними хворобами та синдромами. Ефективне та безперебійне функціонування розробленої оптимізованої забезпечується за участю механізмів «зворотного зв'язку». Дотримання запропонованої моделі надасть можливість значно знизити репродуктивні втрати у найближчі роки в Україні, за умови включення її принципів до відповідних національних програм та протоколів.

Ключові слова: генетично обумовлені репродуктивні втрати, модель профілактики, медико-соціальне обґрунтування, гарантовані медичні послуги, поліморфізм генів фолатного циклу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до планів наукових досліджень кафедри медичної генетики ХНМУ «Визначити епігенетичні основи аномалій розвитку та захворювань серцево-судинної системи» (№ державної реєстрації 0110U000650), та «Обґрунтувати принципи трирівневої профілактики спадкової патології на підставі молекулярно-генетичних досліджень» (№ державної реєстрації 0110U000650).

Вступ. Репродуктивні втрати (РВ) населення пов'язані з різноманітними причинами, з яких вагітність або не настає, або передчасно переривається, ембріон, плід або новонароджений гине. Серед захворювань та патологічних сценаріїв РВ значущими є безпліддя батьків, смертність жінок репродуктивного віку, мимовільні та медичні аборти, позаматкові і завмерлі вагітності, мертвонародження, смертність дітей до 1 року життя. Серед об'єктів організаційного впливу системи охорони здоров'я найбільше значення мають зусилля з попередження невиношування вагітності (НВ) [1–3] та вроджених вад розвитку (ВВР) плодів та новонароджених [4, 5]. Наслідки ВВР для виживання плоду та новонародженого та доношування вагітності залежать від виду та важкості ураження, а в окремих випадках – від своєчасності встановлення діагнозу, що

проводиться за допомогою біохімічних, цитогенетичних, молекулярно-генетичних тестів та ультразвукової діагностики (УЗД). Як і у інших випадках за виявлення патології вагітності, ВВР вимагають свідомого рішення про можливість збереження вагітності з урахуванням прогнозу щодо життєздатності плоду або новонародженого та загроз для життя матері. Своєчасне встановлення діагнозу ВВР робить можливим не тільки проведення медичного аборту, якщо це необхідно, але і корекцію фолатного циклу (ФЦ), з порушеннями якого Всесвітня Організація Охорони Здоров'я чітко пов'язує вади розвитку серцево-судинної системи, дефекти нервової трубки і синдром Дауна [6]. Рання діагностика порушень ФЦ проводиться за ознаками порушень обміну амінокислоти гомоцистеїну (ГЦ). Якщо діагностована гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) – проводиться вивчення генів, що кодують ферменти ФЦ, на їх поліморфізм. Для пацієнток спеціалізованих лікувально-профілактичних установ акушерського та медико-генетичного профілів з РВ в анамнезі, обстеження на рівень гомоцистеїну та на поліморфізм генів ФЦ (*C677T MTHFR* і *A66G MTRR*) разом з дієвими лікувальними впливами рекомендовані на регіональному рівні, у Локальному протоколі «Преконцепційна (первинна) профілактика генетичних дефектів», 2020 р. [7]. Досвід виконання таких рекомендацій та покращення механізмів профілактики генетично обумовлених РВ будуть вивчені у цьому дослідженні.

Необхідність розробки та впровадження організаційних засад оптимізації профілактичних механізмів предикції РВ підтверджена також міжнародними та національними деклараціями, угодами, нормативними актами, серед яких: Декларація тисячоліття ООН від 8 вересня 2000 р. [8]; Женевська декларація прав дитини від 26 вересня 1924 р.; Загальна декларація прав людини від 10 грудня 1948 р. [9]; Конвенція про захист прав людини і основоположних свобод від 4 листопада 1950 р. (ETS № 005); Конституція України [10]; Сімейний кодекс України [11]; Цивільний кодекс України [12]; Кримінальний кодекс України [13]; Закон України «Про охорону дитинства» від 26 квітня 2001 р. № 2402-III [14]; Закон України «Основи законодавства України про охорону здоров'я» від 19 листопада 1992 р. № 2801-XII; Програма подання громадянам гарантованої державою безоплатної медичної допомоги, затверджена Постановою Кабінету Міністрів України від 11 липня 2002 р. № 955 та інш. На профілактичному підході до вирішення завдання зменшення РВ наголошують також вчені, соціал-гігієністи і організатори охорони здоров'я (Вороненко Ю.В., Огнєв В.А., Лєхан В.М., Слабкий Г.О., Грузєва Т.С., Клименко В.І., Лашкул З.В., Децик О.З., Парій В.Д. та інш.), які називають профілактичний напрямок медицини є найбільш економічно доцільним та вигідним для будь-якої держави, таким, що дозволяє покращувати показники здоров'я населення, тривалість та якість життя, знижувати захворюваність, смертність, інвалідність [15–23]. З початку поточного сторіччя профілактична, або предиктивна медицина («predictive medicine»), в обов'язковому порядку містить і «предиктивне генетичне тестування» задля виявлення спадкової схильності людини до хвороб ще до появи клінічної симптоматики, вивчає фактори ризику РВ, а методи запобігання РВ розглядаються у міждисциплінарному контексті.

Метою дослідження було проаналізувати організаційні аспекти існуючої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат та запропонувати заходи для покращення моделі.

Матеріал та методи дослідження. Для проведення дослідження використані методи системного підходу та аналізу, бібліосемантичний, проспективний, економічний, експертних оцінок, що передбачені паспортом спеціальності (14.02.2003) «Соціальна медицина» [24]. Дослідження проведено на базі Комунального некомерційного підприємства Харківської обласної ради «Міжобласний спеціалізований медико-генетичний центр рідкісних (орфанних) захворювань» (КНП ХОР «МСМГЦР(О)З»), за участю фахівців Українського інституту клінічної генетики та Кафедри громадського здоров'я та управління охороною здоров'я Харківського національного медичного університету за період 2008–2018 рр.

Результати дослідження та їх обговорення. До введення страхової медицини в Україні (на проміжному етапі реформування галузі охорони здоров'я) необхідні для профілактики РВ фінансово-організаційні засади підтримуються за базовим фінансування закладів охорони здоров'я відповідно до державних медичних гарантій [25]. Система дозволяє узгодити попит на медичні послуги та інші потреби в сфері охорони здоров'я із наявними державними можливостями та ресурсами у цілому, але постійно виникає нестача коштів на окремі заходи. Закон України «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення», прийнятий 19.10.2017 р. [26], прийнятий Україною однією з останніх у Європі [27], визначає перелік медичних послуг та ліків, що за єдиними тарифами фінансує держава, дозволяє сконцентрувати ресурси на найбільш результативних та необхідних медичних послугах, до яких належать питаннями зниження РВ.

Реформування системи охорони здоров'я України у останні роки зосереджено на збільшенні ролі сімейних лікарів під час первинного обстеження пацієнтів, у тому числі вагітних, з відповідним

фінансуванням («гроші йдуть за пацієнтом»). За визначення сімейним лікарем будь-яких ризиків РВ до програми преконцепційної підготовки (ПКП) мають бути внесені додаткові рекомендацій щодо дієти, вітамінотерапії, режиму праці і відпочинку, проведення необхідних обстежень на можливі інфекції, генетично-обумовлені хвороби тощо. Жінка із загрозою НВ або ВВР має бути передана під нагляд акушерської та медико-генетичної служб. Сімейний лікар має бути добре обізнаний у питаннях сімейного анамнезу своїх пацієнтів. Налагодженість взаємодії між акушерами-гінекологами жіночих консультацій, сімейними лікарями та медико-генетичною службою визначають перспективи попередження РВ, своєчасного виявлення рідкісних (орфанних) захворювань (прогресуючі хронічні генетично-обумовлені захворювання, що зустрічаються серед населення з частотою 1:2000 та менше і загрожують смертю або інвалідністю [28]). Рідкісний характер цих захворювань має бути скомпенсований добре спланованими скринінговими генетичними дослідженнями [29], які охоплюють всі ризикові групи (зокрема жінок з обтяженим акушерським анамнезом по безпліддю, НВ та РРВ); тому, для їх своєчасної діагностики держава має виділяти усі необхідні матеріально-технічні ресурси.

Значна частина РВ пов'язана з порушеннями ФЦ, на які вказують ГГЦ та визначені варіанти поліморфізму генів *C677T MTHFR* та *A66G MTRR*. Обстеження на ГГЦ є більш розповсюдженим, дешевим та рутинно виконується за призначеннями акушерів-гінекологів, обстеження на поліморфізм генів ФЦ призначається лише генетиками. Проте профілактика клінічних проявів порушення ФЦ полягає у корекції харчування вагітної та призначення відповідної вітамінотерапії, які проводяться під контролем рівнів ГЦ, фолієвої кислоти (ФК) та вітаміну B_{12} [30–32], що, на відміну на генетичних тестів, не має високої вартості.

Запровадження профілактики порушень ФЦ за допомогою корекції харчування та вітамінотерапії вагітної, разом контролем рівнів ГЦ, ФК та вітаміну B_{12} під час дослідження було здійснено за допомогою Інформаційного листа про нововведення в системі охорони здоров'я «Спосіб профілактики репродуктивних втрат при гіпергомоцистеїнемії» [33], Локального протоколу Харківського міжобласного спеціалізованого медико-генетичного центру – центру рідкісних (орфанних) захворювань «Преконцепційна (первинна) профілактика генетичних дефектів» [7] і Патенту на корисну модель «Спосіб профілактики репродуктивних втрат при гіпергомоцистеїнемії» [34]. При наявності низькофункціональних алелей в генотипі жінок в поєднанні з ГГЦ та після попереднього визначення рівня ФК та вітаміну B_{12} в крові, пацієнткам ХМСМГЦ-ЦР(О)З призначалася кофакторна дієта з обмеженням білкових продуктів, що містять велику кількість метіоніну, вживання вітаміну B_6 по 50 мг на добу, бетаїну по 500 мг на добу курсом 1 місяць з подальшим контролем рівня ГЦ та ФК. Протягом II та III триместрів рівень ГЦ контролювали 1 раз на місяць, при виявленій ГГЦ споживання ФК продовжували протягом 1 місяця. Одночасно призначали кофакторну терапію: вітамін B_6 по 50 мг, вітамін B_{12} по 1 мг, бетаїн по 500 мг на добу, протягом 4-х тижнів, з перервою на 30 днів – до нормалізації вмісту ГЦ в крові. У разі нормалізації ГЦ вагітні в подальшому дотримувалися гіпометіонінової (кофакторної) дієти, яка узгоджується з дієтичними рекомендаціями ВООЗ [35] та містить: хліб, кондитерські, борошняні вироби (не більш ніж 150 г на день); супи на овочевих відварах або на молоці, слабкі м'ясні і рибні бульйони, з обмеженою кількістю круп та макаронних виробів; блюда з відвареного м'яса і птиці; відварену рибу 2 рази на тиждень (за виключенням червоної риби); молоко і молочні продукти у будь-якому виді (за виключенням твердого сиру і з обмеженням кисломолочного сиру до 25-30 г не частіше 2-х разів на тиждень; крупи (переважно рисову та гречану, у кількості до 30 г за прийом їжі); овочі (моркву, капусту, буряк, огірки, томати у свіжому, вареному та запеченому виді) до 300 г на добу; закуски на основі овочів зі сметаною, оливковою олією, м'ясною чи рибною гастрономією (до 100 г за прийом їжі); плоди, солодощі (свіжі, сушені, в'ялені та запечені, у тому числі курага, урюк, інжир), мед, варення, мармелад); соуси (на овочевих відварах), пряності; чай, каву (з додаванням молока), компоти, відвари; рафіновані і дезодоровані олії.

Враховуючи, що за наявністю метіонін-залежної форми ГГЦ на порушення ФЦ припадає 63 % гіпергомоцистеїнової активності комплексу вітамінів B_6, B_9 і B_{12} (кофактор реакцій ФЦ) [36], вітамінні препарати з ФК призначали під контролем її вмісту в крові. Контроль ефективності проведеної терапії здійснювався через 2 тижні від її початку (визначення рівня ГЦ, ФК і вітаміну B_{12}) в крові. Зниження рівня ГЦ, гальмування активності оксидативного стресу та поліпшення функції ендотелію артерій відбувалося одночасно, та підтвердило доцільність впровадження на державному рівні моделі профілактики генетично обумовлених РВ, яка включає визначення рівнів ГЦ, ФК та вітаміну B_{12} в крові вагітної, проведення генетичних тестів на поліморфізм генів *C677T MTHFR* і *A66G MTRR* за встановлення обтяженого РВ акушерського анамнезу, обов'язкового залучення до обстеження таких жінок клінічного генетика, проведення УЗД для визначення ВВР (**рисунок 1)**.

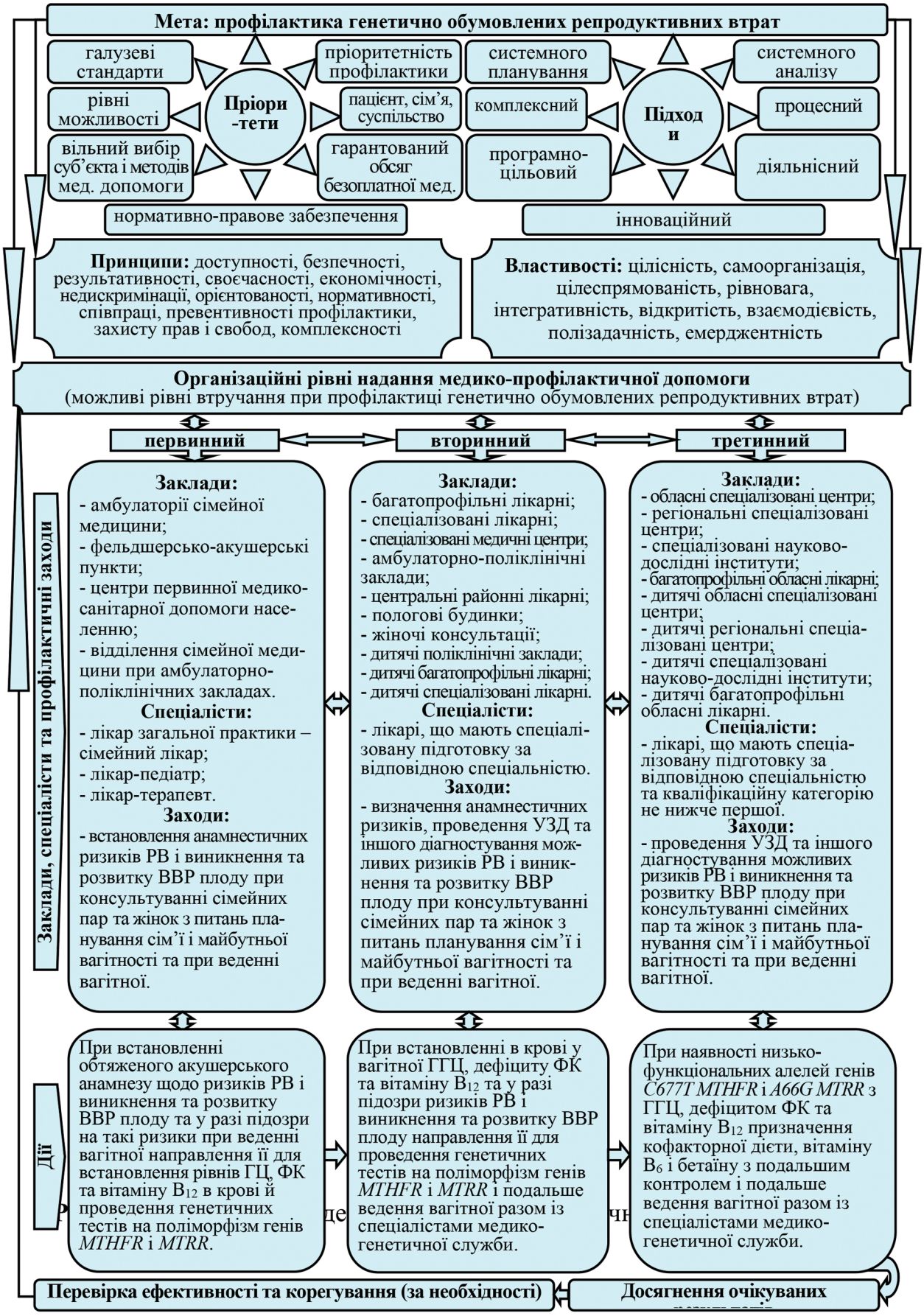

Рис. 1. Оптимізована модель профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат

Оптимізована модель профілактики РВ володіє властивостями цілісності, самоорганізації, цілеспрямованості, рівноваги, інтегративності, відкритості та взаємодієвості (внутрішні та зовнішні канали взаємодії), полізадачності та емерджентності і відповідає потребі предиктивного спрямування охорони здоров'я. Модель орієнтована на пацієнта, його сім'ю і суспільство в цілому, не перевищує гарантований обсяг безоплатної медичної допомоги, забезпечує гарантований законом вільний вибір суб'єкта медичної допомоги. Модель виконана з дотриманням галузевих стандартів у сфері охорони здоров'я, відповідає чинним нормативно-правовим актам, охоплює всі рівні надання медичної допомоги в Україні (первинний, вторинний та третинний). Задля перевірки її ефективності та дієвості запропоновані механізми «зворотного зв'язку», що надає можливість своєчасного втручання та корегування при виявленні будь-яких збоїв та розбалансувань.

За моделлю спеціалісти первинної ланки (лікар загальної практики – сімейний лікар, лікар-педіатр, лікар-терапевт) встановлюють анамнестичні ризики РВ та ВВР під час консультування з питань планування сім'ї сімейних пар та жінок, преконцепційної та прегравідарної підготовки, призначають лабораторне та інструментальне обстеження та, за необхідності, скеровують жінку до медико-генетичної служби [37]. Спеціалісти вторинної та третинної ланок визначають анамнестичні ризики РВ, проводять УЗД, визначають рівні ГГЦ, ФК та вітаміну B_{12} в крові у вагітної, проводять генетичні тести на поліморфізм генів *MTHFR* і *MTRR*, за наявності несумісних з життям або ймовірних за важкою інвалідністю ВВР пропонують своєчасне переривання вагітності [38, 39].

Висновки

1. Повноцінне функціонування системи медичних гарантій спроможне покращити стан здоров'я населення України, зокрема зменшити репродуктивні втрати, у випадку оптимального використання передбачених для цих цілей коштів. за рахунок більшого охоплення скринінговими генетичними програмами, раннього виявлення вад розвитку плоду задля своєчасного вирішення питання про доцільність збереження вагітності, лікувально-профілактичних втручань вітамінотерапією та дієтотерапією для корекції порушеного фолатного циклу, який відповідальний за більшість важких вад розвитку плоду, несумісних із життям, та за більшість випадків невиношування вагітності, асоційованих з цими вадами.
2. До «гарантованого пакету» медичних послуг мають бути включені тести на поліморфізм генів *MTHFR* та *MTRR*, відповідальних за фолатний цикл, та тестів на рівні гомоцистеїну, фолієвої кислоти та вітаміну B_{12} у крові вагітних. Такий підхід відповідає важливості завдання профілактики репродуктивних втрат. Окрім проведення вже запроваджених медико-профілактичних заходів з попередження РВ, запропонований та впроваджений на регіональному рівні алгоритм необхідно включити до національних програм та протоколів попередження РВ. Відпрацювання потребує також злагодження роботи акушерської, медико-генетичної служб та новітнього інституту сімейної медицини. Під час розробки стратегії страхової медицини України слід врахувати позитивний досвід профілактики генетично обумовлених РВ, описаний у статті.
3. Інформацію про некоштовний метод попередження генетично обумовлених репродуктивних втрат, пов'язаних із поліморфізмом генів фолатного циклу, який полягає у призначенні вітамінотерапії та дієти, одночасно із контрольними дослідженнями, слід включити до навчальних програм студентів та інтернів за фахом акушерство і гінекологія, педіатрія, клінічна генетика, загальна практика – сімейна медицина.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку пов'язані з апробацією запропонованої оптимізованої моделі профілактики генетично обумовлених репродуктивних втрат у Харківському регіоні протягом найближчих декількох років, а також у проведенні досліджень щодо інших видів поліморфних генів, зокрема генів імуномодулюючих білків (інтерлейкінів), генів фактору росту ендотелію судин та інших генів, відповідальних за репродуктивні втрати.

References

1. Tan TC, Ku CW, Kwek LK, Lee KW, Zhang X, Allen Jr JC, et al. Novel approach using serum progesterone as a triage to guide management of patients with threatened miscarriage: a prospective cohort study. *Sci Rep*. 2020; 9153(10): 1-7. doi: 10.1038/s41598-020-66155-x
2. Ruhlyada NN, Reznik VA, Libovat A, Prohorovich TI, Pahalage Chanilka P, Yakovlev AA. Akusherskie aspekty vykidysha [Obstetric aspects of miscarriage]. *Global Reproduction*. 2020; 1: 20-2. [Russian]
3. Pourakbar R, Ahmadi H, Yousef M, Aghebati-Maleki L. Cell therapy in female infertility-related diseases: Emphasis on recurrent miscarriage and repeated implantation failure. *Life Sci*. 2020; 258: 118181. doi: 10.1016/j.lfs.2020.118181

4. Mekonnen AG, Hordofa AG, Kitila TT, Sav A. Modifiable risk factors of congenital malformations in bale zone hospitals, Southeast Ethiopia: an unmatched case-control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2020; 129(20): 1-9. doi: 10.1186/s12884-020-2827-0
5. Fisher SC, Howley MM, Van Zutphen AR, Reefhuis J, Browne ML. Maternal surgery and anesthesia during pregnancy and risk of birth defects in the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2011. *Birth Defects Res,* 2020;112(2):162-74. doi: 10.1002/bdr2.1616
6. World Health Organization. Poroki razvitiya [Malformations]. 2016 Sep 7. [Internet]. [Russian]. Available from: https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies
7. Mistsevyi protokol Kharkivskoho mizhrehionalnoho spetsializovanoho medyko-henetychnoho tsentru - Genter of Rare (syritskykh) zakhvoryuvan «Prekontseptsiya (pervynna) profilaktyka henetychnykh defektiv» [Local protocol of the Kharkiv Interregional Specialized Medical-Genetic Center - the Genter of Rare (Orphan) Diseases “Preconception (primary) prevention of genetic defects”]. 2020 June; 1-23. [Ukrainian]
8. United Nations Millennium Declaration. Resolution 55/2 adopted by the UN General Assembly on 8 September 2000. [Internet]. Available from: http://www.un.org/millennium/declaration/ares552e.htm
9. Universal Declaration of Human Rights. Proclaimed by the UN General Assembly Resolution 217 A (III) in Paris on 10 December 1948 [Internet]. Available from: http://www.un.org/en/udhrbook/pdf/udhr_booklet_en_web.pdf
10. Konstytutsiya Ukrainy [Constitution of Ukraine] Document No. 254k/96-BP. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR) [Internet]. 1996; 30: 141. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254к/96-вр
11. Simeynyi kodeks Ukrainy [Family Code of Ukraine]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 2002; 21-22: 135. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2947-14
12. Tsyvilnyi kodeks Ukrainy [The Civil Code of Ukraine]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. [Ukrainian]. 2003; 40-44: 356. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/435-15
13. Criminalnyi kodeks Ukrainy [Criminal codex of Ukraine]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 2001; 25-26: 131. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14
14. Zakon Ukrainy “Pro okhoronu dytynstva” [Law of Ukraine «On Childhood Protection»]. No. 2402-III of 2001 Apr 26. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 2001; 30: 142. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2402-14
15. Guse K, Levine D, Martins S, Lira A, Gaarde J, Westmorland W, Gilliam M. Interventions using new digital media to improve adolescent sexual health: a systematic review. *J Adolesc Health*. 2012 Dec; 51(6): 535-43. PMID: 23174462. doi: 10.1016/j.jadohealth.2012.03.014
16. Voronenko YuV, Moiseenko RO, Knyazevich VM, Martyniuk VYu, Tereshchenko AV, Nazar OV. Orhanizatsiya paliatyvnoi dopomohy dityam v Ukraini - vymoha chasu [Organization of palliative care for children in Ukraine – a requirement of time]. *Modern pediatrics*. 2016; 3: 10-4. [Ukrainian]
17. Ognev VA, Chukhno IA. Sotsialne blahopoluchchya v konteksti zabezpechennya sotsialnoho rozvytku derzhavy ta okhorony zdorov’ya [Social well-being in the context of ensuring the social development of the state and public health]. *Proceedings of the First International Ukrainian-German Symposium on Public Health «Public Health in the Social and Educational Space – Challenges of the Present and Prospects for Development». Ternopil; 2019 Sep 25-26*. Ternopil: TNMU; 2019. p. 11-14. [Ukrainian]
18. Lekhan VM, Slabkyy GO. Stratehiya rozvytku okhorony zdorov’ya: ukrainskyi vymir [Healthcare Development Strategy: The Ukrainian Dimension]. *Medicine and Pharmacy News*. 2011; 383: 6-18. [Ukrainian]
19. Hruzyeva TS, Grechyshkina NV, Lytvynova LO. Hromadske zdorov’ya yak nova spetsialnist: Suchasni pidkhody do navchannya (na prykladi Universytetu Debretsen, Uhorshchyna) [Public Health as a new specialty: Modern approaches to teaching (on the example of the University of Debrecen, Hungary)]. *Ukraine. The Health of Nation.* 2017; 1(42): 166-72. [Ukrainian]
20. Klymenko VI, Kremsar' IM. Materialno-tekhnichnyi stan tsentriv pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy Zaporizkoi oblasti dlya zabezpechennya profilaktyky zakhvoryuvan systemy krovoobihu [Material and technical condition of primary health care centers of Zaporizhia region to ensure prevention of diseases of the circulatory system[. *Abstracts of the All-Ukrainian Scientific-Practical Conference (to the 50th Anniversary of the ZSMU) «Topical issues of modern medicine and pharmacy». Zaporizhia; 2018 Apr 18-25, May 30*. Zaporizhia: ZSMU; 2018. p. 14. [Ukrainian]
21. Lashkul ZV, Bobkova OV. Scientific substantiation of optimization of the model of “Youth-friendly clinics” for the prevention of adolescent morbidity associated with behavioral risk factors. *Intermedicaljournal (Slovakia)*. 2017; 1(9): 23-37.
22. Detsyk OZ, Bratsyun OP. Vyvchennya potreb patsiyentiv u protsesi paliatyvnoi dopomohy na ambulatornykh zasadakh [Study of patients’ needs in the process of palliative care at the outpatient basis]. *Bulletin of Social Hygiene and Health Protection Organization of Ukraine.* 2020; 1: 42-7. [Ukrainian]. doi: 10.11603/1681-2786.2020.1.11203

23. Pariy VD, Korotkyy OV. Pariy VD, Short OV. Formuvannya ta rozvytok pervynnoi medyko-sanitarnoi dopomohy na zasadakh zahalnoi praktyky simeynoi medytsyny v Ukraini: ohlyad literaturnykh dzherel [Formation and development of primary health care on the basis of general practice-family medicine in Ukraine: a review of literature sources]. *Ukraine. The health of the nation*. 2018; 2(49):48-53. [Ukrainian]
24. Pasport spetsialnosti 14.02.03 - Sotsialna medytsyna, zatverdzhenyi Postanovoyu Prezydiyi VAK Ukrainy №18-09 / 4 vid 2003 roku 09 kvitnya (chynnyi) [Passport of specialty 14.02.03 – Social Medicine, approved by the Resolution of the Presidium of the Higher Attestation Commission of Ukraine №18-09/4 from 2003 Apr 09 (valid)]. *Bulletin of the Higher Attestation Commission of Ukraine*. 2004; 1: 1-9. [Ukrainian]
25. Prohrama medychnykh harantiy: Vprovadzhennya v Ukraini. Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy, transformatsiyi systemy okhorony zdorov'ya [Medical guarantees program: Implementation in Ukraine. Ministry of Health Care of Ukraine, transformations of the health care system]. 12 p. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/0/3798-programa_medicnih_garantij_vprovadzenna_v_ukraini.pdf
26. Zakon Ukrainy "Pro derzhavni finansovi harantiyi medychnoi dopomohy" No 2168-VIII vid 2017 roku 19 zhovtnya (chynnyi) [Law of Ukraine «On state financial guarantees of medical care» No. 2168-VIII from 2017 Oct 19 (valid)]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 2018; 5: 31. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19
27. Ukrainskyi kontekst realizatsiyi prohramy medychnykh harantiy [Ukrainian context of implementation of the program of medical guarantees]. In: Analytical Reference of the Ministry of Health of Ukraine «The program of medical guarantees: implementation in Ukraine». [Internet]. 2017: 1-12. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/uploads/0/3798-programa_medicnih_garantij_vprovadzenna_v_ukraini.pdf
28. Zakon Ukrainy No 2801-XII vid 1992 r. 19 lystopada "Osnovy ukrainskoho zakonodavstva pro okhoronu zdorov'ya" (chynnyi) [Law of Ukraine No. 2801-XII from 1992 Nov 19 «Fundamentals of Ukrainian legislation on health care» (valid)]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. 1993; 4: 19. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2801-12
29. Jauniaux E, Bhide A. Prenatal ultrasound diagnosis and outcome of placenta previa accreta after cesarean delivery: a Systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(1): 27-36. PMID: 28268196. doi: 10.1016/j.ajog.2017.02.050
30. Baranov VS, Aylamazyan EK. Prikladnye i fundamentalnye napravleniya prenatalnoi diahnostiki [Applied and fundamental directions of prenatal diagnostics]. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases*. 2012; 61(3): 54-60. [Russian]
31. Klimkina II. *Tsitohenetichna otsinka mutahennoi nebezpeki urbanizovanikh teritoriy Ukraini* [Cytogenetic estimation of mutagenic danger of the urbanized territories of Ukraine]. Abstr. PhDr. (Biol.). K; 2003. 20 p. [Ukrainian]
32. Kirihara N, Kamitomo M, Tabira T, Hashimoto T, Taniguchi H, Maeda T. Effect of probiotics on perinatal outcome in patients at high risk of preterm birth. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018 Feb; 44(2): 241-7. PMID: 28994162. doi: 10.1111/jog.13497
33. Grechanina EYa, Grechanina YuB, Alieva TD. *Inf Lyst pro innovatsiyi v systemi okhorony zdorov'ya (№ 162-2017, № 1, Medychna henetyka) "Sposib profilaktyky reproduktyvnykh vtrat pry hiperhomotsysteyinemiyi"* [Inf Letter on Innovations in Health Care System (No.162-2017, is. 1, Medical Genetics) «Method of prevention of reproductive losses in hyperhomocysteinemia»]. K: Ukrmedpatentinform; 2017. p. 1-3. [Ukrainian]
34. *Patent* 53270 *Ukraine*, MPK G01N 33/48 (2006.01). Sposib profilaktyky reproduktyvnykh vtrat pry hiperhomotsysteyinemiyi [Method for prophylactics of reproductive losses at hyperhomocysteinemia] / Grechanina OYa, Grechanina YuB, Gusar VV, Vasilieva OV, Alieva TD. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Kharkiv National Medical University (UA). № u201005921; zayavl 17.05.10 ; opubl 27.09.10. Byul № 18. [Ukrainian]
35. Cordero AM, Crider KS, Rogers LM, Cannon MJ, Berry RJ. Optimal Serum and Red Blood Cell Folate Concentrations in Women of Reproductive Age for Prevention of Neural Tube Defects: World Health Organization Guidelines. *Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR)*. 2015 Apr 24 (weekly); 64(15): 421-423.
36. Andrianova MYu, Roytman YeV, Isaeva AM, Kolesnikova IM, Nureyev MV. Patohenetycheskoe y klynycheskoe obosnovanye kompleksnoy profylaktyky hyperhomotsysteynemyi [Pathogenetic and clinical substantiation of complex prevention of hyperhomocysteinemia]. *Arch Int Med.* 2014; 18(4): 32-8. doi: 10.20514/2226-6704-2014-0-4-32-38 [Russian]
37. Nakaz MOZ Ukrainy No 504 vid 2018 r. 19 bereznya "Pro zatverdzhennya Poryadku nadannya pervynnoi medychnoi dopomohy" [Order of the Ministry of Health Care of Ukraine No. 504 from 2018 Mar 19 «About the statement of the Order of rendering of primary medical care»]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0348-18
38. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy №1881 vid 2018 roku vid 19 zhovtnya "Pro zatverdzhennya Sfery nadannya vtorynnoi (spetsializovanoi) medychnoi dopomohy, yaka povynna nadavatysya multydystsyplinarnymy likarnyamy intensyvnoi terapiyi pershoho ta druhoho rivniv, ta Zminy do Poryadku rehionalizatsiyi

perynatalnoi dopomohy" [Order of the Ministry of Health Care of Ukraine No. 1881 from 2018 Oct 19 «About the statement of Scope of rendering of secondary (specialized) medical care which should be provided by multidisciplinary intensive care hospitals of the first and second levels, and Changes to the Order of regionalization of perinatal care»]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1292-18

39. Nakaz Ministerstva okhorony zdorov'ya Ukrainy No 586 vid 2020 r. 28 lyutoho "Pro zatverdzhennya Poryadku napravlennya patsiyentiv do zakladiv okhorony zdorov'ya ta fizychnykh osib - pidpryyemtsiv, yaki u vstanovlenomu zakonom poryadku otrymaly litsenziyu na zdiysnennya hospodarskoi diyalnosti z medychnoi praktyky ta nadannya medychnoi dopomohy vidpovidnoho typu" [Order of the Ministry of Health Care of Ukraine No. 586 from 2020 Feb 28 «About the statement of the Order of referral of patients to health care institutions and physical persons – businessmen who in the order established by the law received the license for carrying out economic activity on medical practice and render medical care of the corresponding type»]. Information of the Verkhovna Rada of Ukraine (VVR). [Internet]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1292-18

УДК 618.39: 575.174.015.3]-084(043.3)

МЕДИКО-СОЦИАЛЬНОЕ ОБОСНОВАНИЕ ВНЕДРЕНИЯ ОПТИМИЗИРОВАННОЙ МОДЕЛИ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ПОТЕРЬ

Алиева Т. Д. К.

Резюме. *Целью исследования* было проанализировать организационные аспекты существующей модели профилактики генетически обусловленных репродуктивных потерь и предложить меры по улучшению модели.

Для проведения исследования использованы методы системного подхода и анализа, библиосемантический, проспективный, экономический, экспертных оценок, которые предусмотрены паспортом специальности (14.02.2003) «Социальная медицина». Период исследования: 2008–2018 гг. Место проведения исследования: «Межобластной специализированной медико-генетический центр – центр редких (орфанных) заболеваний» Харьковского областного совета. Проанализированы генетические карты архива и собственных пациентов, нормативно-правовые акты, данные медицинской статистики.

Результатом исследования стала оптимизированная модель профилактики генетически обусловленных репродуктивных потерь, которая учитывает обследование беременных с репродуктивными потерями в анамнезе на уровни гомоцистеина, фолиевой кислоты, витамина B_{12}, генов *MTHFR* и *MTRR* на предмет поиска их полиморфизма, УЗИ, профилактику с использованием диеты и витаминотерапии, с привлечением к профилактике акушеров-гинекологов, семейных врачей и клинических генетиков.

При создании модели профилактики генетически обусловленных РО соблюдены принципы доступности, безопасности, результативности, своевременности, экономической эффективности, защиты прав и свобод (недискриминации), ориентированности на человека, нормативно-правовые основы, сотрудничества с другими медицинскими и немедицинским организациями и учреждениями, превентивности профилактических действий, комплексности и разнообразия форм сотрудничества врачей, оказывающих помощь беременным с отягощенным репродуктивными потерями анамнезом, супружеским парам, планирующим беременность, новорожденным с пороками развития, хромосомными, генетическими болезнями и синдромами. Эффективное и бесперебойное функционирование разработанной оптимизированной модели обеспечивается с участием механизмов «обратной связи». Соблюдение предложенной модели позволит значительно снизить репродуктивные потери в ближайшие годы в Украине, при условии включения ее принципов в соответствующие национальные программы и протоколы.

Ключевые слова: генетически обусловленные репродуктивные потери, модель профилактики, медико-социальное обоснование, гарантированные медицинские услуги, полиморфизм генов фолатного цикла.

UDC 618.39: 575.174.015.3] -084 (043.3)

Medical and Social Justification of the Implementation of the Optimized Model of Prevention of Genetically Determined Reproductive Losses

Alieva T. D. K.

Abstract. Among the objects of organizational influence of the health care system on reproductive losses, miscarriages and congenital malformations (birth defects) are the most important. Diagnosis of most genetic, chromosomal diseases and malformations of the embryo and fetus is performed using biochemical, cytogenetic, molecular genetic tests and ultrasound diagnostic. Many clinical geneticists focus on birth defects and miscarriages associated with folate cycle disorders related with the greatest number of reproductive losses.

We studied levels of homocysteine, folic acid and vitamin B_{12} in pregnant blood and polymorphic genes *C677T MTHFR* and *A66G MTRR* considered due to folate cycle disorders.

The purpose of the study was to analyze the organizational aspects of the existing model for the prevention of genetically determined reproductive losses and to propose measures to improve the model.

Material and methods. The methods of system approach and analysis, bibliosemantic, prospective, economic, expert assessments provided by the specialty passport (14.02.2003) "Social Medicine" were used for the research. Research period: 2008–2018. Place of research: "Interregional Specialized Medical and Genetic Center – Center for Rare (Orphan) Diseases" of Kharkiv Regional Council. Genetic maps of the archive and own patients, normative-legal acts, data of medical statistics were analyzed.

Results and discussion. The study suggested an optimized model for the prevention of genetically determined reproductive losses, which took into account examinations for homocysteine, folic acid, vitamin B_{12} levels, *MTHFR* and *MTRR* genes to find their polymorphism, ultrasound, prevention using diet and vitamin therapy, involving gynecologists, family physicians and clinical geneticists.

The principles of accessibility, safety, effectiveness, timeliness, cost-effectiveness, protection of rights and freedoms (non-discrimination), personal orientation, legal basis, cooperation with other medical and non-medical organizations and institutions, prevention character, complexity and variety of forms of physician's cooperation who provide care to pregnant with reproductive losses in anamnesis, couples planning a pregnancy, newborns with birth defects, chromosomal, genetic diseases and syndromes. The efficient and uninterrupted operation of the developed optimized system is ensured with the participation of "feedback" mechanisms. Adherence to the proposed model will provide an opportunity to significantly reduce reproductive losses in the coming years in Ukraine, provided that its principles are included in the relevant national programs and protocols.

Keywords: genetically determined reproductive losses, model of prevention, medical and social substantiation, guaranteed medical services, polymorphism of folate cycle genes.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СТОМАТОЛОГІЯ

DOI: 10.26693/jmbs06.01.222
УДК 616.314 – 026.14/233.13-352
Дирик В. Т., Шкребнюк Р. В., Виноградова О. М.

ПОРУШЕННЯ МІСЦЕВОГО ІМУНІТЕТУ РОТОВОЇ ПОРОЖНИНИ У ПРАЦІВНИКІВ АГРОПРОМИСЛОВИХ ВИРОБНИЦТВ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ ЗА ВПЛИВУ ПЕСТИЦИДІВ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна
olenka.vynogradova@gmail.com

Серед стоматологічних захворювань чільне місце займають хвороби пародонта, поліетіологічність і поліпатогенність яких складають різні за характером ланки: патологічні процеси на рівні всього організму, його клітин і середовищ, тканин пародонта, біохімічно реактивних субстратів. До групи ризику захворювань тканин пародонта закономірно відносять працівників аграрних підприємств, які у процесі роботи зазнають впливу профпатогенів різної природи, інтенсивності та тривалості дії. Безперервне надходження в організм агропромислових ксенобіотиків створює хімічне навантаження, зумовлює виникнення у макроорганізмі явищ токсичної гіпоксії, анемії, дисбаланс у імунній системі, сприяє активації явищ ендогенної інтоксикації, що у свою чергу проектується на тканини пародонта, зумовлюючи зростання захворюваності та ускладнення перебігу запально-дистрофічних захворювань зубоутримуючих тканин.

Метою даного дослідження стало вивчення стану місцевого імунітету ротової порожнини у працівників агропромислових виробництв з генералізованим пародонтитом за впливу пестицидів.

Об'єкт та методи. Для з'ясування змін місцевого імунітету у ротовій та ясенній рідині 39 хворих на генералізований пародонтит, що не зазнають негативного впливу чинників тепличних господарств (порівняльна група) та 81 працівника агропромислових виробництв (41 осіб відкритого (I основна група) та 40 осіб закритого ґрунтів (II основна група), що зазнавали впливу пестицидів) визначали концентрації лізоциму, sIgA, IgA та IgG. Отримані значення порівнювали з даними у 31 стоматологічно здорової людини, не контактуючих з пестицидами (контрольна група).

Результати. За результатами досліджень з'ясовано, що при генералізованому пародонтиті спостерігаються виражені зміни в місцевих імунних механізмах ротової порожнини. Однак, найбільш виразні порушення були відзначені у хворих на ГП, що працюють в умовах закритого та відкритого ґрунтів за впливу пестицидів, причому у досліджуваних, що зазнавали токсичної дії хімікатів в умовах закритого ґрунту, ця тенденція носила більш інтенсивний характер.

Висновки. Доведено, що у працівників ТГ, контактуючих з пестицидами в умовах відкритого та закритого ґрунтів, спостерігаються значні порушення у системі місцевого імунітету, що характеризувалось зменшенням рівнів імуноглобулінів A, G, sIgA та лізоциму у ротовій та ясенній рідинах.

Ключові слова: працівники агропромислового комплексу, пестициди, генералізований пародонтит, місцевий імунітет.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології факультету післядипломної освіти Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Екологія та пародонт. Взаємозв'язок захворювань пародонта та загальносоматичної патології. Дисфункції скронево-нижньощелепового суглобу», № державної реєстрації 0114U000112.

Вступ. Серед стоматологічних захворювань чільне місце займають хвороби пародонта, поліетіологічність і поліпатогенність яких складають різні за характером ланки: патологічні процеси на рівні всього організму, його клітин і середовищ; тканин пародонта, біохімічно реактивних субстратів [1, 2].

Суттєвий вплив несприятливих чинників довкілля на стан органів і систем людини підтверджує тенденція до зростання частоти захворювань пародонта у промислово розвинутих країнах, яка у різних вікових групах сягає від 80 % до 100 % [3, 4].

У цьому зв'язку, до групи ризику захворювань тканин пародонта закономірно відносять працівників аграрних підприємств, які у процесі роботи зазнають впливу профпатогенів різної природи,

інтенсивності та тривалості дії. Безперервне надходження в організм агропромислових ксенобіотиків створює хімічне навантаження, зумовлює виникнення у макроорганізмі явищ токсичної гіпоксії, анемії, дисбаланс у системі загального та місцевого імунітету, сприяє активації явищ ендогенної інтоксикації, що у свою чергу проектується на тканини пародонта, зумовлюючи зростання захворюваності та ускладнення перебігу запально-дистрофічних захворювань зубоутримуючих тканин [5, 6, 7].

Одним із найважливіших факторів, які визначають у сьогоденні благополуччя та рівновагу в системі «людина-довкілля», є пестициди. Це зумовлено їх особливостями як хімічних забруднювачів, що свідомо і цілеспрямовано вносить людина у довкілля. Головними серед цих особливостей є постійне та надмірне розсіювання на великих територіях; висока біологічна активність як до шкідників, так і до людини та інших живих організмів; здатність зберігатися в довкіллі та циркулювати у його об'єктах; метаболізуватися у біологічних об'єктах та трансформуватися в довкіллі з утворенням токсичніших і небезпечніших, порівняно з вихідними, сполук; здатність обумовлювати розвиток віддалених ефектів [8, 9].

Сучасний технічний прогрес характеризується всебічною хімізацією народного господарства, зокрема широким застосуванням хімічних засобів захисту рослин. Без пестицидів не обходиться практично жодне господарство, що вирощує технічні та продовольчі культури, не залежно від форми власності та системи землекористування. Ці препарати застосовують у сільському господарстві як фунгіциди та протруювачі для боротьби з грибковими захворюваннями (фітофторозом, сухою плямистістю, пероноспорозом, паршою), при вирощуванні картоплі, цукрового буряку, люцерни, хмелю, винограду, яблук, огірків, цибулі та томатів [10, 11].

За джерелами літератури вітчизняних та закордонних авторів, в умовах сучасного агропромислового виробництва, на організм працюючих впливає комплекс шкідливих стимулів: хімічні речовини, вібрація, шум, температура, підвищена вологість, тощо. Названі фактори призводять до напруження адаптивних та захисно-компенсаторних механізмів [12, 13, 14].

Тому **метою** даного **дослідження** стало вивчення стану місцевого імунітету у працівників агропромислових виробництв з генералізованим пародонтитом за впливу пестицидів.

Матеріали та методи дослідження. Для з'ясування змін місцевого імунітету у ротовій та ясенній рідині 39 хворих на генералізований пародонтит, що не зазнають негативного впливу чинників тепличних господарств (порівняльна група) та 81 працівника агропромислових виробництв (41 осіб відкритого (I основна група) та 40 осіб закритого ґрунтів (II основна група), що зазнавали впливу пестицидів) визначали концентрації лізоциму, sIgA, IgA та IgG. Отримані значення порівнювали з даними у 31 стоматологічно здорової людини, не контактуючих з пестицидами (контрольна група).

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів досліджень проведена статистична обробка отриманих даних з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою персонального комп'ютера Pentium II з застосуванням пакета статистичних програм «Statgraphic 2.3» і «Microsoft Excel 2000». Статистичну обробку отриманих результатів проводили, обчислюючи середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (б), середню похибку (m). Ступінь достовірності (p) отриманих результатів визначали за t-критерієм [15].

Результати дослідження та їх обговорення. У результаті проведених досліджень встановлено, що у осіб з інтактним пародонтом вміст лізоциму у ротовій рідині складав 489,0±8,61 мкг/мл (**табл. 1**).

У хворих на ГП порівняльної групи концентрація лізоциму у ротовій рідині дорівнювала 412,26±7,72 мкг/мл, що було на 15,61 % нижче стосовно даних у контролі, $p < 0,01$. У пацієнтів з ГП, що зазнавали впливу пестицидів, працюючи на відкритих та закритих ґрунтах, рівень лізоциму у ротовій рідині зі значеннями 382,13±7,26 мкг/мл та 368,16±7,28 мкг/мл був на 21,89 % та на 24,54 %, відповідно, нижче, ніж у досліджуваних з інтактним пародонтом, $p < 0,01$. Звертало увагу, що вміст лізоциму у ротовій рідині у пацієнтів I та II основних груп був на 7,31 %, $p_1 < 0,05$ та на 10,70 %, $p_1 < 0,01$, нижче, ніж у пацієнтів порівняльної групи, але не відрізнявся між собою, $p_2 > 0,05$.

Вміст sIgA у ротовій рідині у досліджуваних з ГП був значно нижчим, ніж у осіб з інтактним пародонтом: на 17,0 % у порівняльній, $p < 0,05$, на 37,25 % у пацієнтів I основної та на 46,08 % у хворих II основної групи, $p < 0,01$. При цьому, у працюючих на відкритих ґрунтах, значення проаналізованого показника було на 24,41 %, $p_1 < 0,05$ та у робітників закритих ґрунтів на 35,04 %, $p_1 < 0,01$ нижче

Таблиця 1 – Показники місцевого імунітету у хворих на генералізований пародонтит у групах дослідження

Показники		Інтактний пародонт (n=31)	Порівняльна група (n=39)	I основна група (n=41)	II основна група (n=40)
Ротова рідина	лізоцим (мкг/мл)	489,0±8,61	412,26±7,72*	382,13±7,26*,°°	368,16±7,28*,°
	sIgA (г/л)	0,306±0,016	0,254±0,018**	0,192±0,015*,°°	0,165±0,014*,°
	IgA (г/л)	0,220±0,005	0,238±0,004**	0,186±0,004*,°	0,159±0,003*,°,▪
	IgG (г/л)	0,434±0,006	0,477±0,003*	0,392±0,005*,°	0,362±0,006*,°,▪
Ясенна рідина	лізоцим (мкг/мл)	413,30±10,24	372,25±10,48**	360,19±11,24*	310,05±10,28*,°,▪
	sIgA (г/л)	0,532±0,022	0,448±0,025**	0,396±0,028*	0,233±0,027*,°,▪
	IgA (г/л)	0,350±0,005	0,389±0,011*	0,302±0,009*,°	0,224±0,008*,°,▪
	IgG (г/л)	2,80±0,02	2,96±0,03*	2,61±0,03*,°	2,30±0,02*,°,▪

Примітки: * p <0,01; ** p <0,05 – достовірність відмінностей у порівнянні з даними у осіб з інтактним пародонтом; ° p_1 <0,01; °° p_1 <0,05 – достовірність відмінностей стосовно даних порівняльної групи; ▪ p_2 <0,01 – достовірна різниця відмінностей стосовно даних I основної групи.

стосовно значень у порівнянні. У той же час, значення вмісту sIgA у ротовій рідині у досліджуваних I та II основної груп не відрізнялись статистичною значущістю, p_2 >0,05.

Вміст імуноглобулінів A, G у ротовій рідині у групах дослідження носив неоднорідний характер. Так, у пацієнтів порівняльної групи, хворих на ГП, досліджували зростання значень вмісту імуноглобулінів у порівнянні з даними у людей з інтактним пародонтом: IgA – на 8,18 %, p <0,05 та IgG – на 9,90 %, p <0,01. У працюючих в умовах шкідливих чинників ТГ, вміст імуноглобулінів у ротовій рідині знижувався: у I основній групі – IgA на 15,45 % та IgG на 9,68 %, p <0,01 та у II основній групі – IgA на 27,73 % та IgG – на 16,51 %, p <0,01, стосовно значень у осіб з інтактним пародонтом.

У пацієнтів з генералізованим пародонтитом визначали зменшення рівня лізоциму у ясенній рідині стосовно даних у досліджуваних з інтактним пародонтом: на 9,94 %, p <0,05 у порівняльній, на 12,85 % у I основній та на 25,0 % у II основній групах, p <0,01. У той же час, у працюючих на відкритих ґрунтах вміст лізоциму у ясенній рідині не відрізнявся від даних у хворих на ГП порівняльної групи, p_1 >0,05. У робітників, що працювали в умовах закритого ґрунту за впливу пестицидів, вміст лізоциму у ясенній рідині був на 16,71 % нижче стосовно даних у порівнянні, p_1 <0,01. Привертало увагу, що у хворих на ГП II основної групи вмісту лізоциму у ясенній рідині був на 13,92 % нижче, ніж у досліджуваних I основної групи, p <0,01.

Динаміка змін концентрації sIgA у ясенній рідині носила аналогічний характер: у хворих на ГП усіх груп дослідження відзначали зменшення його концентрації стосовно даних у осіб з інтактним пародонтом – на 15,79 % у порівняльній, p <0,05, на 25,56 % у I основній та на 56,20 % у II основній групах, p <0,01. При цьому, у результаті проведених досліджень, не виявлено статистично значущої різниці між даними цього показника у осіб порівняльної та I основної груп, p_1 >0,05. Натомість, у хворих на ГП II основної групи вміст sIgA був на 48,0 % та на 41,17 % нижче стосовно даних у порівняльній та I основній групах, p_1, p_2 <0,01.

Концентрація імуноглобулінів у хворих на ГП порівняльної групи носила тенденцію до підвищення стосовно даних у осіб з інтактним пародонтом – по IgA на 11,14 % та по IgG – на 5,71 %, p <0,01. У хворих на ГП, що зазнавали негативного впливу чинників агропромислових виробництв вміст імуноглобулінів у ясенній рідині, навпаки, знижувався та був у I основній групі по IgA на 13,72 % та по IgG на 6,79 % нижче стосовно даних у контролі, p <0,01. У пацієнтів II основної групи концентрація IgA та IgG була на 36,0 % та на 17,86 %, відповідно, нижче стосовно даних у людей з інтактним пародонтом, p <0,01. Звертало увагу, що у пацієнтів I основної групи, що працювали в умовах відкритого ґрунту за впливу пестицидів, вміст IgA та IgG був на 22,37 % та на 11,82 %, відповідно нижче, ніж у хворих на ГП порівняльної групи, p_1 <0,01. У той же час, у пацієнтів II основної групи концентрація у ясенній рідині IgA та IgG була на 42,42 % та на 22,30 % відповідно нижче, ніж у хворих на ГП порівняльної групи, p_1 <0,01. При цьому, у пацієнтів II основної групи, вміст у ясенній рідині IgA та IgG був на 25,83 % та на 11,88 % відповідно нижче, ніж у осіб з ГП I основної групи, p_2 <0,01.

Отримані дані щодо змін місцевого імунітету ротової порожнини при генералізованому пародонтиті узгоджуються з даними інших дослідників, зокрема, Борисенко А.В. та співавт. та Кононової О.В. [16, 17]. Можна стверджувати, що тканини ротової порожнини є мішенями для впливу екзота ендогених пошкоджуючих факторів, які зумовлюють не тільки медичну, а й соціальну проблему, тому що збереження професійного здоров'я за

рахунок прогресивних технологій, скорочення захворюваності, у тому числі, стоматологічної, є одним із основних завдань суспільства.

Висновки. Встановлено, що при генералізованому пародонтиті спостерігаються виражені зміни в місцевих імунних механізмах ротової порожнини. Доведено, що у працівників ТГ, контактуючих з пестицидами в умовах відкритого та закритого ґрунтів, спостерігаються значні порушення у системі місцевого імунітету, що характеризувалось зменшенням рівнів імуноглобулінів A, G, sIgA та лізоциму у ротовій та ясенній рідинах.

Перспективи подальших досліджень. Результати досліджень свідчать про те, що існують так звані професійні ксенобіотики, які зумовлюють розвиток низки захворювань, зокрема стоматологічних, що робить актуальним подальше вивчення клініки, патогенезу та лікування стоматологічних захворювань у працівників різних галузей сучасного виробництва. У подальших дослідженнях планується вивчення мікробіооценозів ротової порожнини у працівників агропромислових виробництв за впливу пестицидів.

References

1. Hasyuk NV, Yeroshenko HA, Paliy OV. Suchasni uyavlennya pro etiolohiyu ta patohenez khvorob parodonta [Modern ideas about the etiology and pathogenesis of periodontal disease]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2013; 2: 207-211. [Ukrainian]
2. Chen FM. Periodontal Tissue Engineering and Regeneration: Current Approaches and Expanding Opportunities. Review. *Tissue Eng. Part B*. 2010; 14: 591−596.
3. Dobrovolskiy LA, Belnisova IH. Teoreticheskie i metodolohicheskie aspekty svyazi mezhdu zahryazneniem vozdukha i sotsialno-ekonomicheskimi faktorami v kontekste zdorovya naseleniya [Theoretical and methodological aspects of the relationship between air pollution and socio-economic factors in the context of public health]. *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2008; 4: 25–29. [Russian]
4. Nyvad B, Takashi N. Integrated hypothesis of dental caries and periodontal disease. *J Oral Microbiol*. 2020; 12(1): 1710953. doi: 10.1080/20002297.2019.1710953
5. Tada A, Miura H. The Relationship between Vitamin C and Periodontal Diseases: A Systematic ReviewInt *J Environ Res Public Health.* 2019 Jul; 16(14): 2472. PMCID: PMC6678404. doi: 10.3390/ijerph16142472
6. Zerbino DD. Ekolohichni khvorobi: postanovka problemi [Ecological diseases: problem statement]. *Mistetstvo likuvannya*. 2009; 1: 65–68. [Ukrainian]
7. Kalyaganov PI Troshin VV, Smetanina OI. Vliyanie neblagopriyatnykh usloviy truda khimicheskikh proizvodstv na sostoyanie zdorovya rabochikh starshikh vozrastnikh grupp [The influence of unfavorable working conditions of chemical industries on the health of workers of older age groups]. *Meditsina truda i promyshlennaya ekologiya*. 2009; 6: 13−18. [Russian]
8. Hihiyenichna klasifikatsiya pestitsidiv za stupenem nebezpeki DSanPiN 8.8.1.002-98 [Hygienic classification of pesticides according to the degree of danger DSanPiN 8.8.1.002-98]. *Zb vazhlivikh ofitsiynikh materialiv z sanitarnikh i protiepidemichnikh pitan. Kiyiv*. 2010; 9(1): 189−234. [Ukrainian]
9. Moskalenko VF, Pelo IM, Omelchuk ST. Hihiyenichna otsinka umov pratsi pri zastosuvanni bakovikh sumishey pestitsidiv [Hygienic assessment of working conditions when using tank mixtures of pesticides]. *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2013; 3 (36): 9−19. [Ukrainian]. doi: 10.33573/ujoh2013.03.009
10. Katalog pestitsidov [Catalog of pesticides]. PPDB. [Ukrainian]. Available from: http://www.rupest.ru
11. Conclussion on the peer review of the pesticide risk assessment of the active substance tembotrione. *Europian food safety authority (EFSA)*. 2013; 11(3): 3131. doi: 10.2903/j.efsa.2013.3131
12. Mladenović M, Arsić B, Stanković N, Ragno R. The Targeted Pesticides as Acetylcholinesterase Inhibitors: Comprehensive Cross-Organism Molecular Modelling Studies Performed to Anticipate the Pharmacology of Harmfulness to Humans In Vitro. *Molecules*. 2018 Sep; 23(9): 2192. PMCID: PMC6225315. doi: 10.3390/molecules23092192
13. Mwabulambo S, Mrema E, Ngowi A, Mamuya S. Health Symptoms Associated with Pesticides Exposure among Flower and Onion Pesticide Applicators in Arusha Region. *Ann Glob Health*. 2018; 84(3): 369–379. PMCID: PMC6748213. doi: 10.29024/aogh.2303
14. Valcke M, Levasseur M-E, Soares da Silva A. Pesticide exposures and chronic kidney disease of unknown etiology: an epidemiologic review. *Environ Health*. 2017; 16: 49. doi: 10.1186/s12940-017-0274-9
15. Vukolov EA. *Osnovy statisticheskoho analiza. Praktikum po statisticheskim metodam i issledovaniyu operatsiy s ispolzovaniem paketov «Statistica», «Excel»* [Fundamentals of statistical analysis. Workshop on statistical methods and research of operations using packages «Statistica», «Excel»]. M: Forum; 2008. 464 s. [Russian]. doi: 10.33295/1992-576X-2019-1-34-37

16. Borisenko AV, Kolenko YuH, Timokhina TO. Porushennya mistsevoho imunitetu ta tsitokinovoho statusu u khvorikh na heneralizovaniy parodontit [Violation of local immunity and cytokine status in patients with generalized periodontitis]. *Suchasna stomatolohiya*. 2019; 1: 34-37. [Ukrainian]
17. Kononova OV. Pokazniki klitinnoi lanki imunitetu u khvorikh na heneralizovaniy parodontit v umovakh psikhoemotsiynoho stresu [Indicators of cellular immunity in patients with generalized periodontitis under psycho-emotional stress]. *Suchasna stomatolohiya*. 2019; 1: 42-45. [Ukrainian] doi: 10.33295/1992-576X-2019-1-42-45

УДК 616.314 – 026.14/233.13-352

НАРУШЕНИЕ МЕСТНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ РТА У РАБОТНИКОВ АГРОПРОМЫШЛЕННЫХ ПРОИЗВОДСТВ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ ПРИ ВОЗДЕЙСТВИИ ПЕСТИЦИДОВ

Дырык В. Т., Шкребнюк Р. В., Виноградова О. М.

Резюме. Среди стоматологических заболеваний ведущее место занимают болезни пародонта, полиэтиологичность и полипатогенность которых составляют различные по характеру звенья: патологические процессы на уровне всего организма, его клеток и сред, тканей пародонта, биохимически реактивных субстратов.

В группу риска заболеваний тканей пародонта закономерно относят работников аграрных предприятий, которые в процессе работы подвергаются воздействию профпатогенов различной природы, интенсивности и продолжительности действия. Непрерывное поступление в организм агропромышленных ксенобиотиков создает химическую нагрузку, обуславливает возникновение в макроорганизме явлений токсической гипоксии, анемии, дисбаланс в иммунной системе, способствует активации явлений эндогенной интоксикации, что, в свою очередь проецируется на ткани пародонта, вызывая рост заболеваемости и осложнение течения воспалительно-дистрофических заболеваний зубоудерживающих тканей.

Целью данного исследования стало изучение состояния местного иммунитета полости рта у работников агропромышленных производств с генерализованным пародонтитом при воздействии пестицидов.

Объект и методы. Для выяснения изменений местного иммунитета в полости и десневой жидкости 39 больных генерализованным пародонтитом, которые не испытывают негативного влияния факторов тепличных хозяйств (сравнительная группа) и 81 работника агропромышленных производств (41 человек открытого (I основная группа) и 40 человек закрытого грунтов (II основная группа), что подвергались воздействию пестицидов) определяли концентрации лизоцима, sIgA, IgA и IgG. Полученные значения сравнивали с данными 31 стоматологически здорового человека, не контактирующих с пестицидами (контрольная группа).

Результаты. По результатам исследований установлено, что при генерализованном пародонтите наблюдаются выраженные изменения в местных иммунных механизмах ротовой полости. Однако наиболее выраженные нарушения были отмечены у больных генерализованным пародонтитом, работающих в условиях закрытого и открытого грунтов при воздействии пестицидов, причем у работников, испытывавших токсическое воздействие химикатов в условиях закрытого грунта, эта тенденция носила более интенсивный характер.

Выводы. Доказано, что у работников тепличных хозяйств, контактирующих с пестицидами в условиях открытого и закрытого грунтов, наблюдаются значительные нарушения в системе местного иммунитета, характеризующиеся уменьшением уровней иммуноглобулинов A, G, sIgA и лизоцима в ротовой и десневой жидкостях.

Ключевые слова: работники агропромышленного комплекса, пестициды, генерализованный пародонтит, местный иммунитет.

UDC 616.314 – 026.14/233.13-352

Violation of Local Immunity of the Oral Cavity in Agro-Industrial Workers with Generalized Periodontitis under the Influence of Pesticides

Dyryk V. T., Shkrebniyuk R. V., Vynogradova O. M.

Summary. Among dental diseases, periodontal diseases occupy a prominent place. The polyetiology and polypathogenicity of periodontal diseases are different in nature: pathological processes at the level of the whole organism, its cells and environments, periodontal tissues, biochemically reactive substrates. The significant impact of adverse environmental factors on the state of human organs and systems is confirmed by the tendency to increase the incidence of periodontal disease in industrialized countries, which in different age groups ranges from 80% to 100%.

Pesticides are one of the most important factors determining the well-being and balance of the human-environment system today. This is due to their characteristics as chemical pollutants, which deliberately and purposefully contributes to the environment pollution. The main among these features are constant and excessive scattering over large areas; high biological activity on pets, as well as on humans and other living organisms; the ability to persist in the environment and circulate in its objects; metabolized in biological objects and transformed into the environment with the formation of more toxic and dangerous, compared to the original, compounds; the ability to cause the development of long-term effects.

The group of risk of periodontal tissue diseases naturally includes employees of agricultural enterprises, who in the process of work are exposed to occupational pathogens of different nature, intensity and duration of action. Continuous intake of agro-industrial xenobiotics creates a chemical load, causes the occurrence of toxic hypoxia, anemia, imbalance in the immune system, promotes the activation of endogenous intoxication, which in turn is projected on the periodontal tissues, and disease of tooth-retaining tissues.

The purpose of our research was to study the state of local immunity of the oral cavity in agro-industrial workers with generalized periodontitis under the influence of pesticides.

Material and methods. To determine the changes in local immunity in the oral and gingival fluid we determined the concentrations of lysozyme, sIgA, IgA and IgG in 39 patients with generalized periodontitis who were not adversely affected by greenhouse factors (comparative group) and 81 agricultural workers (41 people in open (I main group) and 40 people in closed soils) II main group), exposed to pesticides). The obtained values were compared with data in 31 dentistically healthy people not in contact with pesticides (control group).

Results and discussion. The obtained results showed that generalized periodontitis marked changes in the local immune mechanisms of the oral cavity. However, the most pronounced violations were observed in patients with generalized periodontitis working in closed and open soils under the influence of pesticides, and in subjects who were exposed to toxic effects of chemicals in closed soil, this trend was more intense.

Conclusion. The study results proved that agro-industrial workers in contact with pesticides in open and closed soils have significant disturbances in the local immune system, which was characterized by a decrease in the levels of immunoglobulins A, G, sIgA and lysozyme in oral and gingival fluids.

Keywords: agro-industrial workers, pesticides, generalized periodontitis, local immunity.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.228
УДК 616.314.2-089.23-77-042.2-053.2
Дорошенко С. І., Зражевська А. Ю., Савонік С. М.

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВИКОРИСТАННЯ ЗНІМНИХ ТА НЕЗНІМНИХ АПАРАТІВ-ПРОТЕЗІВ ДЛЯ ЗАМІЩЕННЯ ДЕФЕКТІВ ЗУБНИХ РЯДІВ У ДІТЕЙ В ПЕРІОД ЗМІННОГО ПРИКУСУ

ПВНЗ «Київський медичний університет», Київ, Україна
shermanchuk@ukr.net

Встановлено, що у більшості пацієнтів превалювали дефекти зубних рядів на верхній щелепі – у 30 осіб (63,8%). Частіше зустрічались дефекти зубних рядів у бічних ділянках – у 32 осіб (68,1%). Найбільша кількість дефектів зубних рядів були малої протяжності – 29 (61,7%). Для відновлення цілісності зубного ряду пацієнтам I групи було виготовлено 29 знімних апаратів-протезів зі штучними зубами, з яких 9 (31,0%) для заміщення дефектів зубних рядів фронтальної ділянки та 20 (69,0%) – для бічних. Для заміщення дефекту зубного ряду та збереження місця в зубній дузі пацієнтам II групи було виготовлено 18 незнімних апаратів-протезів, з яких 6 (33,3%) апаратів власної конструкції для заміщення дефектів зубних рядів у фронтальній ділянці та 12 (66,7%) – опорні кільця з розпіркою для бічних.

У осіб II групи з дефектами зубних рядів, які були заміщені незнімною апаратурою існує чіткий взаємозв'язок між наявністю ортодонтичної апаратури та станом гігієни порожнини рота. Негативну динаміку змін показників гігієнічного індексу Федорова-Володкіної у пацієнтів з незнімними апаратами-протезами можна пояснити погіршенням умов для гігієни порожнини рота через конструктивні особливості апаратів та неможливістю самостійно зняти апарат. Тому використання незнімних апаратів потребує додаткових гігієнічних заходів.

Знімні апарати майже не впливають на стан гігієни порожнини рота, але працюють менш прогнозовано за рахунок зменшення часу їх активної дії в порожнині рота. У разі відмови носити знімні протези та апарати-протези, у дітей досить швидко розвиваються вторинні зубощелепні деформації, які з часом стають більш стійкими, а патологічні зміни більш вираженими. У пацієнтів I групи через 6 місяців після початку лікування знімними апаратами-протезами виявлено вкорочення дефектів зубних рядів у фронтальній ділянці на 1,3±1,1 мм та у боковій ділянці на 1,2±0,9 мм. Негативні зміни показників довжини дефекту зубного ряду у пацієнтів I групи до початку лікування та через 6 місяців по'язані виключно з безвідповідальним ставленням до лікування. Не всі пацієнти даної групи повноцінно носили знімні апарати-протези, а деякі з них не носили взагалі.

Ключові слова: дефекти зубних рядів у дітей, вторинні зубощелепні деформації у дітей, знімні апарати-протези, незнімні апарати-протезу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом тем науково-дослідних робіт «Диференційований підхід у виборі методу лікування дефектів зубних рядів фронтальної ділянки у дітей та підлітків» (№ державної реєстрації 0116U008918) та «Особливості клініки, діагностики, профілактики та лікування вторинних зубощелепних деформацій у дітей» (№ державної реєстрації 0116U008917).

Вступ. Дослідження багатьох науковців свідчать про високий рівень поширеності зубощелепних аномалій як у дітей, так і в дорослих [1, 2]. Водночас, багато авторів звертають увагу на зростання поширеності дефектів зубних рядів (ДЗР) та вторинних зубощелепних деформацій (ВЗЩД) саме у молодому віці, причиною яких стає зниження висоти клінічних коронок жувальних зубів внаслідок їх руйнування каріозним процесом та дефектів зубних рядів, що складає 4,8% - 54,5 % [3-5].

Відомо, що вторинні зубощелепні деформації, які виникають внаслідок своєчасно некомпенсованих дефектів зубних рядів викликають цілий комплекс морфологічних, естетичних і функціональних змін в зубощелепному апараті, що значно ускладнює процес діагностики та ортодонтичного лікування в цілому [6]. Проте, за даними літератури, зубне протезування дітей стає можливим лише з 3-х років, тобто з віку коли дитина вже адекватно реагує на дії лікаря [7].

Для заміщення дефектів зубного ряду застосовують різні ортопедичні конструкції: профілактичні незнімні апарати і знімні пластинкові протези, мостоподібні та консольні протези, а також протези-апарати з ортодонтичними елементами [3, 7-9].

Недосконаліть як знімних, так і незнімних конструкцій дитячих зубних протезів, створює значні незручності при їх використанні [9]. І ті, і інші конструкції дитячих протезів технологічно складні у виготовлені, але знімні протези погано фіксуються у порожнині рота, а фіксація незнімних потребує сухості опорних зубів, що досягти у дітей

молодшого віку досить проблематично. Окрім того, незнімні вважаються менш естетичними та більш негігієнічними і травматичними. Тому у дітей частіше використовують часткові знімні протези та апарати-протези, які не стримують ріст щелеп, але ефективність використання знімного протезування залежить, насамперед, від відповідального ставлення дитини та батьків до процесу лікування.

Для правильного вирішення питання в тому, які конструкції зубних протезів показані для протезування дітей і підлітків різного віку, необхідно знати періоди і закономірності зростання щелепних кісток. Особливе значення має дитяче протезування у період змінного прикусу, у якому виділяють два періоди посиленого зростання щелеп: перший – передує прорізуванню перших постійних молярів і супроводжує його, другий – відповідає зміні премолярів, іклів і прорізуванню другого постійного моляра [10].

Таким чином, фахівці прийшли до висновку про необхідність своєчасного протезування дефектів зубних рядів у дітей, з урахуванням всіх особливостей формування зубощелепного апарату та, відповідно вибору конструкції протеза, що залежить від віку дитини, локалізації і протяжності дефекту, стану і ступеня формування коренів опорних зубів, наявності зубощелепних аномалій або деформацій прикусу, що і стало предметом проведених нами досліджень.

Мета дослідження – підвищення ефективності ортопедичного та ортодонтичного лікування дітей з дефектами зубних рядів в період змінного прикусу з метою профілактики вторинних зубощелепних деформацій.

Матеріал та методи дослідження. Для проведення порівняльної оцінки ефективності використання знімних та незнімних апаратів-протезів у пацієнтів з ДЗР в період змінного прикусу було обстежено та проведено лікування 47 пацієнтів віком від 6 до 11 років з ДЗР у фронтальній та бічній ділянках.

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.

Клінічне обстеження полягало у вивченні анамнестичних даних, та визначенні причин втрати зубів і давності дефекту зубного ряду. При розподілі ДЗР за протяжністю, використовували класифікацію Василенка З. С. та Триля С. І. (1989), а саме: при відсутності 1 зуба дефект зубного ряду вважався малим, 2-3 зубів – середнім, а більше 3-х зубів – великим. Усі пацієнти були розділені на дві клінічні групи в залежності від типу конструкції апарата-протеза, вибір якої залежав від результатів повного клінічного обстеження з урахуванням локалізації і протяжності ДЗР.

Пацієнтам І групи (29 осіб) у якості знімних ортодонтичних апаратів-протезів застосовували стандартні механічно-діючі апарати зі штучними зубами, в ділянках відсутніх зубів, для нормалізації розмірів верхнього та нижнього зубних рядів та одночасного заміщення ДЗР, а пацієнтам ІІ групи (18 осіб) – незнімні ортодонтичні апарати-протези: кільця з розпіркою та незнімний апарат-протез власної конструкції.

На початку лікування та через 3 і 6 місяців проводили оцінку стану гігієни порожнини рота з використанням індексів Ю. А. Федорова і В. В. Володкіної (1971). Контрольні огляди пацієнтів обох груп проводили 1 раз на місяць. Разом з тим, кожні 3 та 6 місяців, пацієнтам І групи (зі знімними апаратами-протезами) отримували повторні відбитки щелеп і виготовляли контрольні діагностичні моделі, на яких вимірювали величину ділянки ДЗР з метою контролю лікування. Дані контрольних вимірювань порівнювали з даними, отриманих на початку лікування. Критеріями завершення ортодонтичного лікування вважали нормалізацію розмірів верхнього та нижнього зубних рядів і положення окремих зубів, а також збереження місця в зубній дузі до фізіологічної зміни передчасно втрачених зубів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері з використанням пакета статистичних програм "Statistica 6.0" і "Microsoft Excel 2002", за допомогою загальноприйнятих методів варіаційної статистики (параметричних і непараметричних) [11, 12]. У процесі обробки результатів параметричним методом обчислювали середнє арифметичне значення варіаційного ряда (M), середнє квадратичне відхилення (σ) і середню похибку (m). Достовірність різних визначали за допомогою метода Стьюдента (t) [12].

Результати дослідження та їх обговорення. Основною причиною виникнення дефектів зубних рядів у пацієнтів обох груп, слугувало: передчасне видалення тимчасових та постійних зубів внаслідок ускладнень карієсу – у 39 осіб (83,0%), втрата зубів внаслідок травми – у 5 осіб (10,6%). У 2 осіб (4,3%) дефект зубного ряду був обумовлений адентією та у 1 (2,1%) ретенцією. Загальні дані проілюстровано діаграмою **(рис. 1**).

Під час клінічного обстеження пацієнтів обох груп до початку лікування встановлено, що у більшості з них превалювали дефекти зубних рядів

на верхній щелепі – у 30 осіб (63,8%), тоді як на нижній – у 17 (36,2%). Частіше зустрічались ДЗР у бічних ділянках – у 32 осіб (68,1%), а у фронтальній ділянці – у 15 осіб (31,9%) відповідно. Найбільша кількість дефектів зубних рядів були малої протяжності – 29 (61,7%) випадків. ДЗР середньої виявлено у осіб 17 осіб (36,2%), а великих – тільки у 1 пацієнта (2,1%). Загальна характеристика ДЗР у досліджуваних групах, з урахуванням їх локалізації та протяжності представлена у **таблиці 1**.

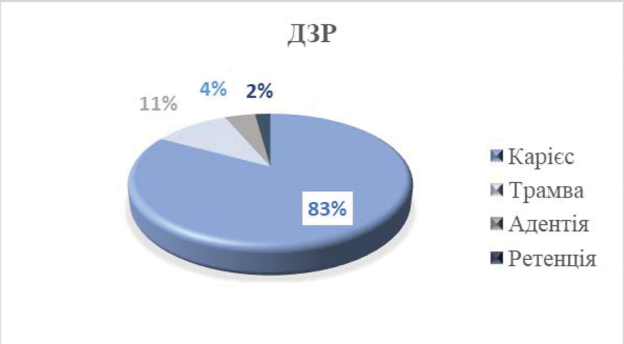

Рис. 1. Основні причини виникнення ДЗР у пацієнтів обох груп

Дані, наведені у **таблиці 1,** вказують на те, що у пацієнтів I групи переважали ДЗР на верхній щелепі у 17 осіб (58,6%) та у бічних ділянках – у 20 (69,0%). Від загальної кількості ДЗР за протяжністю малих і середніх дефектів виявлено майже однаково: 15 (51,7%) – малих та 14 (48,3%) – середніх. Великих ДЗР у пацієнтів даної групи не виявлено.

Для відновлення цілісності зубного ряду пацієнтам даної групи було виготовлено 29 знімних апаратів-протезів зі штучними зубами, з яких 9 (31,0%) для заміщення ДЗР фронтальної ділянки та 20 (69,0%) – для бічних (**рис. 2**).

Таблиця 1 – Загальна характеристика ДЗР за локалізацією та протяжністю у досліджуваних груп

ДРЗ	Групи обстежених пацієнтів				Разом (n=47)	
	I (n=29)		I (n=18)			
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
За розташуванням						
Верхня щелепа	17	58,6	13	72,3	30	63,8
Нижня щелепа	12	41,4	5	27,7	17	36,2
Фронтальна ділянка	9	31,0	6	33,3	15	31,9
Бокова ділянка	20	69,0	12	66,7	32	68,1
За кількістю відсутніх зубів						
малі (1 зуб)	15	51,7	14	77,8	29	61,7
середні (2-3 зуба)	14	48,3	3	16,7	17	36,2
великі (>3 зубів)	0	0	1	5,5	1	2,1

У пацієнтів II групи також превалювали ДЗР на верхній щелепі і склали 72,3% (15 осіб), а за кількістю відсутніх зубів відмічалась значна розбіжність. ДЗР малої протяжності виявлено у 14 осіб (77,8%), середньої і великої лише у 3 (16,7%) та у 1 (5,5%) пацієнта, відповідно.

Для заміщення дефекту зубного ряду та збереження місця в зубній дузі пацієнтам даної групи було виготовлено 18 незнімних апаратів-протезів, з яких 6 (33,3%) апаратів власної конструкції (Патент на корисну модель №145538 від 28.12.2020 р.) для заміщення ДЗР у фронтальній ділянці та 12 (66,7%) – опорні кільця з розпіркою для бічних (**рис. 3**).

Рис. 2. Знімний апарат-протез з гвинтом, вестибулярною дугою та штучними зубами на верхню щелепу: 1 – на моделі; 2 – в порожнині рота

Рис. 3. Незнімний апарат-протез власної конструкції: 1 – на моделі; 2 – в порожнині рота

Деяким пацієнтам проводили комбіноване лікування з використанням знімних та незнімних апаратів-протезів. Дефекти зубних рядів малої протяжності на ВЩ заміщували незнімними ортодонтичними розпірками, а середньої та великої, особливо на НЩ – знімними частковими протезами та апаратами-протезами, які виконували компенсаційну функцію та, водночас, сприяли нормальному розвитку щелепних кісток, тобто не стримували їх ріст, а навпаки, при необхідності стимулювали його (**рис. 4, 5**).

Результати визначення індексу гігієни порожнини рота у пацієнтів досліджуваних груп представлено у **таблиці 2**.

Аналіз даних, представлених у **таблиці 2,** засвідчує, що середній показник індексу Федорова-Володкіної у пацієнтів з ДЗР у I та II групі досліджень до початку лікування був на рівні 1,81±0,51 та 1,82±0,47, що відповідає задовільному значенню індексу. Через 3 і через 6 місяці відповідний показник у пацієнтів I групи був практично на тому ж

Рис. 4. Фото порожнини рота пацієнта В., 6 років з включеними ДЗР в бічних ділянках на ВЩ та НЩ до виготовлення апаратів-протезів

Рис. 5. Фото порожнини рота пацієнта В., з незнімним апаратом-протезом на ВЩ (кільце з розпіркою) та знімним апаратом-протезом на НЩ

рівні - 1,78±0,46 і 1,84±0,59, відповідно, а у пацієнтів ІІ групи виявлено незначне погіршення стану гігієни порожнини рота і зареєстровано показник 2,31±0,54 через 3 місяці та 2,29±0,46 через 6, але показники відповідали задовільному значенню індексу.

Виходячи з аналізу даних показників у осіб із дефектами зубних рядів, що користувалися знімною та незнімною апаратурою ми можемо зробити висновок про чіткий взаємозв'язок впливу ортодонтичної апаратури на стан гігієни порожнини рота, в залежності від її виду. Негативну динаміку змін показників гігієнічного індексу Федорова-Володкіної у пацієнтів з незнімними апаратами-протезами можна пояснити погіршенням умов для гігієни порожнини рота через конструктивні особливості апаратів та неможливістю самостійно зняти апарат. Тому пацієнтам ІІ групи на контрольних відвідуваннях обов'язково проводили додаткові гігієнічні заходи.

Таблиця 2 – Показник індексу Федорова-Володкіної у осіб досліджуваних груп до початку лікування та на етапі (M±m)

Група дослідження	На початку лікування		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	бали	p	бали	p	бали	p
I група	1,81±0,51	p≤0,05	1,78±0,46	p≤0,05	1,84±0,59	p≤0,05
II група	1,82±0,47	p≤0,05	2,31±0,54	p≤0,05	2,29±0,46	p≤0,05

Примітка: p* - достовірність відмінностей

Пацієнти зі змінним періодом прикусу (6-11 років) в своїй більшості, як показали клінічні дослідження, безвідповідально відносяться до лікування. Знімні апарати працюють менш прогнозовано, за рахунок зменшення часу їх активної дії в порожнині рота. У разі відмови носити знімні протези та апарати-протези, у дітей досить швидко розвиваються ускладнення дефектів зубних рядів, так звані «вторинні зубощелепні деформації», які з часом стають більш стійкими, а патологічні зміни більш вираженими.

Тому у пацієнтів I групи дослідження, яким виготовлялись знімні апарати-протези, були проведені вимірювання протяжності ДЗР на початку лікування та через 3 і 6 місяців після. Початкові параметри довжини дефекту зубного ряду фронтальної ділянки у пацієнтів I групи до початку лікування складали 10,9±1,5, а в бічних – 10,3±1,2. Результати всіх вимірювань представлені у **таблиці 3**.

Таблиця 3 – Результати вимірювань довжини ДЗР до та після лікування (M±m)

Локалізація ДЗР	На початку		Через 3 місяці		Через 6 місяців	
	мм	p	мм	p	мм	p
Фронтальна ділянка	10,9±1,5	p≥0,05	9,8±0,9	p≤0,05	9,6±0,8	p≤0,05
Бокова ділянка	10,3±1,2	p≤0,05	9,6±0,7	p≥0,05	9,1±0,9	p≤0,05

Примітка: p* - достовірність відмінностей

Дані, наведені в **таблиці 3,** вказують на поступове зменшення середніх показників початкових даних довжини дефекту зубного ряду у фронтальній ділянці на 1,1±0,9 мм через 3 місяці після початку лікування знімними апаратами-протезами та ще на 0,2±0,8 мм через 6 місяців. У бічних ділянках довжина ДЗР зменшувалась на 0,7±0,7 мм через 3 та на 0,5±0,9 мм через 6 місяців. В залежності від початкових даних, через 6 місяців після початку лікування пацієнтів знімними апаратами-протезами виявлено вкорочення ДЗР у фронтальній ділянці (ФД) на 1,3±1,1 мм та у боковій ділянці (БД) на 1,2±0,9 мм.

Отримані дані нашого дослідження не суперечать даним, які були представлені іншими науковцями [5, 7].

На підставі отриманих даних параметрів можна зробити висновки, що негативні зміни ширини дефекту зубного ряду у пацієнтів I групи до початку лікування та через 6 місяців пов'язані виключно з безвідповідальним ставленням до лікування. Не всі пацієнти даної групи повноцінно носили знімні апарати-протези, а деякі з них не носили взагалі.

Враховуючи складність лікування дітей знімною ортодонтичною апаратурою, нами був розроблений незнімний ортодонтичний апарат-протез на ВЩ, який фіксується за допомогою ортодонтичних кілець та склоіономерного цементу на другі тимчасові моляри. Апарат має пластмасовий базис з гвинтом, за допомогою якого при необхідності можливо впливати на ріст щелепи та штучні зуби у фронтальному відділі, які з'єднані з базисом, та не стримують ріст переднього сегменту верхньої щелепи. Даний апарат використовувався лише для заміщення ДЗР у фронтальній ділянці. На прикладі клінічного випадку (**рис. 6**) продемонстровано лікування пацієнта з ДЗР у ФД з використанням апарату власної конструкції.

Клінічний випадок. Пацієнт Б. 8 років. Батьки звернулися на кафедру ортопедичної стоматології та ортодонтії ПВНЗ «Київський медичний університет» зі скаргами на відсутність верхнього центрального різця ліворуч. Зі слів матері, перша травма зубу 21 була 1 рік тому, тоді зуб вдалося шинувати та зберегти. Через рік, відбулася повторна травма цього ж зуба і його довелося видалити.

Об'єктивно: слизова оболонка порожнини рота блідо-рожевого кольору, без видимих патологічних змін, прикус нейтральний. Відсутність в зубному ряді 21 зуба. Гігієна порожнини рота задовільна. Зуб 22 має нахил в сторону дефекта (конвергенція). Дефіциту місця для відновлення цілісності зубного ряду немає. Дефект обмежений постійними зубами. Антропометричні методи дослідження показали звуження зубних дуг в області тимчасових ікол на 1,75 мм, в області перших тимчасових молярів на 1, 5 мм.

Зубна формула:

16 55 54 53 12 11	0 22 63 64 65 26
46 85 84 83 42 41	31 32 73 74 75 36

Діагноз: Нейтральний прикус (I клас за Енглем). Набутий дефект зубного ряду малої протяжності у фронтальній ділянці на верхній щелепі (відсутність 21 зуба), внаслідок травматичного пошкодження (**рис. 6-8**).

Спочатку лікування проводили знімним ортодонтичним апаратом-протезом на верхню щелепу

Рис. 6. Пацієнт Б. 8 років, з ДЗР у фронтальній ділянці

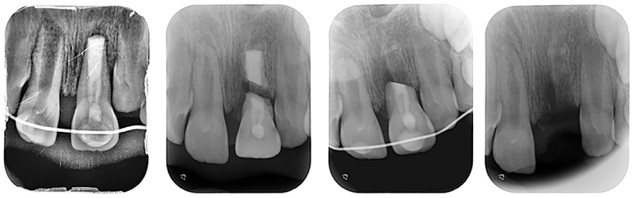

Рис. 7. Рентгенологічне дослідження пацієнта Б. 8 років, з ДЗР у ФД

Рис. 8. Фото порожнини рота пацієнта Б. 8 років, з ДЗР у ФД

з секторальним розпилом та гвинтом (**рис. 8**), але пацієнт не носив апарат, було прийнято рішення виготовити незнімний апарат на ВЩ із штучним зубом 21 (**рис. 9**).

Слід відмітити, що до незнімного апарата у таких пацієнтів адаптація відбувається швидше, його не потрібно знімати перед кожним прийомом їжі, а батькам контролювати носіння дитиною даного апарату. Окрім того, даний апарат-протез має більш естетичний вигляд.

Висновки. Проведені нами дослідження засвідчили, що знімні ортодонтичні апарати для заміщення ДЗР та профілактики ВЗЩД можна застосовувати у пацієнтів різного віку, особлива їх ефективність відзначається у пацієнтів дитячого віку, але виключно у тих, хто відповідально виконує рекомендації лікаря-ортодонта.

Використання незнімної ортодонтичної апаратури для заміщення ДЗР та профілактики виникнення вторинних зубощелепних деформацій є більш раціональним вибором ортопедичної конструкції. Розроблений нами апарат – протез на ВЩ не стримує росту щелепи, відповідає всім естетичним та функціональним вимогам, які ставляться до даних апаратів. Під час лікування незнімною апаратурою – пацієнти не можуть контролювати час, коли апарат «працює», тобто знаходиться в порожнині рота, що в свою чергу призводить до більш прогнозованого результату лікування.

Рис. 9. Фото порожнини рота пацієнта Б. 8 років, із знімним апаратом-протезом на ВЩ

Рис. 10. Фото порожнини рота пацієнта Б. 8 років, з незнімним апаратом власної конструкції на ВЩ

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. На сьогоднішній день особливого значення набуває проведення як інформативно – просвітницької, так і профілактичної роботи серед дитячого населення та їх батьків з метою раннього виявлення у дітей порушень з боку зубощелепного апарату, своєчасного зубного протезування для попередження стійких деформацій щелепно-лицевої ділянки.

Окрім того, планується наукове обґрунтування вибору найбільш раціональних методів заміщення ДЗР, з метою профілактики та лікування ВЗЩД з використанням знімних та незнімних ортодонтичних апаратів, а також протетичних заходів, що сприяють підвищенню ефективності лікування порушень оклюзії внаслідок некомпенсованих ДЗР у віковому аспекті.

References

1. Labunets OV. Kompleksna kharakterystyka stanu stomatologichnoï ortopedychnoï zakhvoryuvanosti ta dopomogy u osib molodogo viku [Comprehensive characteristics of the state of dental orthopedic morbidity and care in young people]. *Innovatsiï v stomatologiï*. 2014; 4: 131-7. [Ukrainian]
2. Kaskova LF, Marchenko KV, Berezhna OE. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomaliy̆ u ditey̆ z urakhuvannyam shkidlyvykh zvychok ta vidnoshennya do ortodontychnogo likuvannya [Prevalence of dental anomalies in children, taking into account bad habits and attitudes to orthodontic treatment]. *Visnyk ukraïnskoï medychnoï stomatologichnoï akademiï.* 2015; 1(49): 17-20. [Ukrainian]
3. Korol MD, Nidzelskyy̆ MYa, Korol DM, Dorubets AD. *Vtorynni deformatsiyi zubnykh ryadiv* [Secondary deformations of the dentition]. Poltava. 2016. 108 s. [Ukrainian]
4. Zayats OR, Ozhogan ZR. Poshyrenist zuboshchelepnykh anomaliy u ditey Ivano-Frankivskoyi oblasti [Prevalence of dental anomalies in children of Ivano-Frankivsk region]. *Suchasna stomatologiya*. 2020; 1: 68-72. [Ukrainian]
5. Makhnytskyy̆ DM. Vtorynni zuboshchelepni deformatsiï u diteў, ïkh profilaktyka ta likuvannya [Secondary dental deformities in children, their prevention and treatment]. *Science Rise*. 2015; 5/4(10): 111-7. [Ukrainian]
6. Doroshenko SI, Fedorova OV, Irkha SV, Germanchuk SM. Rozpovsyudzhenist vtorynnykh zuboshchelepnykh deformatsiy u vikovomu aspekti ta yikh osoblyvosti [Prevalence of secondary dental deformities in the age aspect and their features]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu*. 2017; 6(8): 157-63. [Ukrainian]
7. Tokarevych YV, Khomych AS. Otsenka parametrov skeletnogo rasshyrenyya verkhney chelyusty apparatamy s raznym typom opory [Estimation of parameters of skeletal expansion of the upper jaw by devices with different types of support]. *Sovremennaya stomatologyya*. 2018; 2: 44-50. [Russian]
8. Gavrylenko MA. Osoblyvosti ortopedychnogo likuvannya defektiv zubnykh ryadiv u ditey z osoblyvymy potrebamy v period tymchasovogo prykusu [Features of orthopedic treatment of dentition defects in children with special needs during temporary occlusion]. *Inovatsiyi v stomatologiyi*. 2014; 2: 40-5. [Ukrainian]
9. Labiy̆ YuA, Gavaleshko VP, Rozhko VI, Kotelban IS. Protezuvannya defektiv zubnykh ryadiv u diteў: problemy, mozhlyvosti ta shlyakhy vdoskonalennya (oglyad literatury) [Prosthetics of dentition defects in children: problems, opportunities and ways to improve (literature review)]. *Visnyk problem biologiï i medytsyny*. 2019; 2(154): 28-33. [Ukrainian]
10. Smaglyuk LV, Sheshukov DV. Stomatologichnyy status molodykh lyudey riznykh somatotypiv [Dental status of young people of different somatotypes]. *Visnyk problem biologiyi ta medytsyny*. 2018; 1(2): 365-9. [Ukrainian]
11. Vukolov EA. *Osnovy statystycheskogo analyza. Praktykum po statystycheskym metodam y yssledovanyyu operatsyy̆ s yspolzovanyem paketov «Statistica», «Excel»* [Fundamentals of statistical analysis. Workshop on statistical methods and research of operations with the use of packages “Statistica”, “Excel”]. M: Forum; 2008. 464 s. [Russian]
12. Rebrova OYu. *Statystycheskyy̆ analyz medytsynskykh dannykh. Prymenenye paketa prykladnykh programm STATISTICA* [Fundamentals of statistical analysis. Workshop on statistical methods and research of operations with the use of packages “Statistica”, “Excel”]. M: Medya Sfera; 2002. 312 s. [Russian]

УДК 616.314.2-089.23-77-042.2-053.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СЪЕМНЫХ И НЕСЪЕМНЫХ АППАРАТОВ-ПРОТЕЗОВ ДЛЯ ЗАМЕЩЕНИЯ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ У ДЕТЕЙ В ПЕРИОД СМЕННОГО ПРИКУСА

Дорошенко С. И., Зражевская А. Ю., Савоник С. М.

Резюме. У большинства пациентов превалировали дефекты зубных рядов на верхней челюсти – у 30 человек (63,8%). Чаще встречались ДЗР в боковых участках – у 32 человек (68,1%). Наибольшее количество дефектов зубных рядов были малой протяженности – у 29 (61,7%). Для восстановления целостности зубного ряда пациентам I группы было изготовлено 29 съемных аппаратов-протезов с искусственными зубами, из которых 9 (31,0%) для замещения дефектов зубных рядов фронтального

участка и 20 (69,0%) – боковых. Для замещения дефекта зубного ряда и сохранения места в зубной дуге пациентам II группы было изготовлено 18 несъемных аппаратов-протезов, из которых 6 (33,3%) аппаратов собственной конструкции для замещения дефектов зубных рядов во фронтальном участке и 12 (66,7%) – опорные кольца с распоркой для боковых.

У лиц II группы с дефектами зубных рядов, которые были замещены несъемной аппаратурой существует четкая взаимосвязь между наличием ортодонтической аппаратуры и состоянием гигиены полости рта. Негативную динамику изменений показателей гигиенического индекса Федорова-Володкиной у пациентов с несъемными аппаратами-протезами можно объяснить ухудшением условий для гигиены полости рта из-за конструктивных особенностей аппаратов и невозможностью самостоятельно снять аппарат. Поэтому использование несъемных аппаратов требует дополнительных гигиенических мероприятий.

Съемные аппараты почти не влияют на состояние гигиены полости рта, но работают менее прогнозируемо за счет уменьшения времени их активного действия в полости рта. В случае отказа носить съемные протезы, у детей довольно быстро развиваются вторичные зубочелюстные деформации, которые со временем становятся более устойчивыми, а патологические изменения более выраженными. У пациентов I группы через 6 месяцев после начала лечения съемными аппаратами-протезами выявлено укорочение дефектов зубных рядов во фронтальном отделе на 1,3±1,1 мм и в боковом отделе на 1,2±0,9 мм. Негативные изменения показателей длинны дефекта зубного ряда у пациентов I группы до начала лечения и через 6 месяцев связаны исключительно с безответственным отношением к лечению. Не все пациенты данной группы полноценно носили съемные аппараты-протезы, а некоторые из них не носили вообще.

Ключевые слова: дефекты зубных рядов у детей, вторичные зубочелюстные деформации у детей, съемные аппараты-протезы, несъемные аппараты-протезы.

UDC 616.314.2-089.23-77-042.2-053.2

Comparative Characteristic of Using Removable and Non-Removable Prostheses Appliances for Replacement of Dentition Defects in Children during the Mixed Occlusion Period

Doroshenko S. I., Zrazhevska A. Yu., Savonik S. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to increase the effectiveness of orthopedic and orthodontic treatment of children with dentition defects during the period of mixed occlusion to prevent secondary dentomaxillaire deformities.

Material and methods. 47 patients aged from 6 to 11 years with dentition defects in the frontal and lateral areas were examined and treated to conduct comparative evaluation of the effectiveness of using removable and non-removable prostheses appliances in patients with dentition defects during the period of mixed occlusion. All the patients were divided into two clinical groups by the design type of a prosthesis appliance, the choice of which depended on the results of a complete clinical research taking into account the location and the length of dentition defects.

For group I patients (n=29), we used removable orthodontic prostheses appliances (standard mechanically-operated appliances with artificial teeth), in areas with missing teeth, to regulate the size of upper and lower dentition and replace dentition defects. For group II patients (n=18), we used non-removable orthodontic prostheses appliances (bands with a spacer and a non-removable prosthesis appliance of our own design). At the beginning of treatment and after 3 and 6 months, the assessment of oral hygiene was conducted using Yu. A. Fedorov and V. V. Volodkina indices.

Follow-up examinations of patients in both groups were conducted once a month. However, every 3 and 6 months, patients of group I (with removable prosthesis appliances) received repetitive jaw impressions and made control diagnostic models, which measured the size of a dentition defect area to monitor the treatment. The data on control measurements was compared with data obtained at the beginning of the treatment. The criteria for completion of orthodontic treatment were considered to be the regulation of the size of upper and lower dentition and the position of individual teeth, as well as the preservation of the place in the dental arch until the physiological change of prematurely lost teeth.

Results and discussion. The main causes of dentition defects occurrence in patients of both groups were the following: premature removal of temporary and permanent teeth due to complications of caries – 39 patients (83.0%), the loss of teeth due to a trauma – 5 patients (10.5%). Dentition defect was caused by adentia – in 2 people (4.3%), by retention – in 1 person (2.1%).

We determined that 30 people (63.8%) had defects of the upper jaw, which was the most prevailing dentition defects. Dentition defects in the lateral areas were recorded in 32 people (68.1%). The largest number of dentition defects was of short size – 29 (61.7%). To restore the integrity of the dentition, we made 29 removable prostheses appliances with artificial teeth for group I patients, 9 (31.0%) of them served to replace dentition defects of the frontal area and 20 (69.0%) replaces dentition defects of the lateral area. In order to replace the dentition defect and preserve the place in the dental arch, we made 18 non-removable prostheses appliances for group II patients, 6 (33.3%) of them were of our own design to replace the dentition defect in the frontal area, and 12 (66.7%) replaced teeth gap bands with a spacer for the lateral one.

Based on the analysis of these indicators in people with dentition defects who used removable and non-removable appliances, we can conclude, that there is a clear connection between the impact of orthodontic appliances on oral hygiene, depending on its type. The negative dynamics of changes in the hygiene index according to Fedorov-Volodkina in patients with non-removable prostheses appliances can be explained by the deterioration of oral hygiene conditions due to the design features of the appliances and the inability to remove the appliance yourself. Therefore, the use of non-removable appliances requires additional hygienic measures.

Removable appliances had almost no effect on the state of oral hygiene, but worked less predictably by reducing the time of their active action in the oral cavity. If children refused to wear removable prostheses and prosthesis appliances, there quickly developed secondary dento-maxillaire deformities, which over time became more stable, and pathological changes were more significant. In group I patients, 6 months after the start of treatment with removable prostheses appliances, the shortening of dentition defects was detected in the frontal area by 1.3±1.1 mm and in the lateral area by 1.2±0.9 mm. Negative changes in the length of the dentition defect in patients of group I before treatment and after 6 months are specifically connected with irresponsible attitude to treatment. Not all patients in this group fully wore removable prostheses appliances, and some of them did not wear at all.

Conclusion. Our research showed that removable orthodontic appliances for replacement of dentition defects and prevention of secondary dento-maxillaire deformities could be used in patients of different ages, their special effectiveness was observed in pediatric-age patients, however, only in those who responsibly followed the recommendations of an orthodontist.

The use of non-removable orthodontic appliances for replacement of dentition defects and prevention of secondary dento-maxillaire deformities is a more rational choice of dental prosthesis. The prosthesis appliance for the upper jaw developed by us doesn't inhibit the growth of the jaw, meets all the esthetic and functional requirements applied to these appliances. During treatment with non-removable appliances patients cannot control the time when the appliance "works", which leads to a more predictable result of treatment.

Keywords: dentition defects in children. secondary dento-maxillaire deformities in children, removable prosthesis appliances, non-removable prosthesis appliances.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.237
УДК 351.77:616.314-053.2+577.118
Клітинська О. В.[1], Іваськевич В. З.[1], Гасюк Н. В.[2]

КОМПЛЕКСНИЙ АНАЛІЗ ЯКОСТІ ОРТОДОНТИЧНОГО ЛІКУВАННЯ ПІДІЛІТКІВ ЗАКАРПАТТЯ

[1]ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна
[2]Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Україна
klitinskaOksana@i.ua

Висока поширеність зубощелепних аномалій та деформацій потребує ретельного підходу до ортодонтичного лікування, особливо для покращення якості життя.

Мета дослідження – визначити ефективність надання ортодонтичної допомоги, шляхом індексної оцінки результатів корекції зубощелепних аномалій та визначення психосоціального профілю у підлітків Закарпатської області.

Об'єктом дослідження стали 68 підлітків Закарпатської області. Визначення проведеної корекції аномалій зубощелепних аномалій проводили шляхом обчислення відповідної частини індексу ICON, вираховуючи оцінку результатів. Якість життя підлітків була оцінена завдяки опитувальнику якості життя OHIP-14.

Багатьма дослідженнями у галузі психології визначено, що самооцінка є стрижневою характеристикою особистості та разом із рівнем домагань є регулятором діяльності людини та значно впливає на її розвиток. Результат самооцінки особистості залежить від того, як людина оцінює свій успіх у спільній діяльності - в групі, членом якої він є, що особливо актуально для підліткового та юнацького віку. найбільш важливим аспектом порушення якості життя у пацієнтів даної підгрупи були проблеми психологічного та соціального характеру, питання зовнішньої привабливості, які переважали навіть над фізичними аспектами впливу, що є цілком характерним для підліткового віку. Серед пацієнтів із важким ступенем ортодонтичного лікування спостерігалася найбільш виражена динаміка за всіма шкалами стоматологічної якості життя: за шкалою порушення жувальної функції (з 5,7±1,0 балів до 3,12±1,0 балів; $p<0,05$), фізичного болю (з 7,5±0,7 балів до 2,01±0,7*балів; $p<0,05$), психологічного дискомфорту (з 7,9±0,6 балів до 3,48±0,6 балів; $p<0,05$) фізичної непрацездатності (з 7,7±0,5 балів до 3,20±0,5 балів; $p<0,05$), психологічної непрацездатність (з 7,5±0,4 балів до 3,41±0,5 балів; $p<0,05$).

За результатами дослідження успіх проведеного ортодонтичного лікування (показники важкості та ефективності ортодонтичного лікування за індексом ICON) знаходились у прямій кореляції із рівнем якості життя ($r=0,62$; $p<0,05$).

Ключові слова: ортодонтичне лікування, індекс ICON, опитувальник якості життя OHIP-14, Закарпатська область, підлітки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри стоматології дитячого віку ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Комплексне обґрунтування надання стоматологічної допомоги дітям, які проживають в умовах біогеохімічного дефіциту фтору та йоду», № державної реєстрації 0119U101329.

Вступ. Поширеність зубощелепних аномалій (ЗЩА) складає від 30,0% до 82,0% в світовій популяції із тенденцією до зростання [1-3]. Варіабельність показників обумовлена поліетіологічним характером виникнення ортодонтичної патології та залежить від соціально-економічних, кліматичних, екологічних та біогеохімічних чинників [4, 5].

Закарпатська область є регіоном біогеохімічного фтор-йодного дефіциту з високим рівнем ураження населення карієсом, і як ускладнення - високої поширеності дефектів зубних рядів внаслідок ранньої втрати як тимчасових, так і постійних зубів вже у 30–40 % дітей та підлітків, ускладнених у 14,2 % з них вторинними зубощелепними деформаціями внаслідок несвоєчасного заміщення дефектів зубів та зубних рядів [6-8].

Ортодонтичне лікування, покращуючи естетику посмішки та обличчя, надає позитивний вплив на психоемоційний стан, що виражається в зниженні реактивної тривожності, нормалізацію самооцінки, тим самим нормалізуючи психоемоційний фон і адаптаційні можливості пацієнтів. Поліпшення естетичних характеристик, а також усунення морфологічного підґрунтя фізичного дискомфорту після закінчення ортодонтичного лікування сприяє досягненню психологічного комфорту і допомагає направити фокус уваги пацієнтів на встановлення і підтримання соціальних контактів, що співпадає із результатами досліджень у сфері клінічної психології [9, 10].

Багатьма дослідженнями у галузі психології визначено, що самооцінка є стрижневою характеристикою особистості та разом із рівнем домагань є регулятором діяльності людини та значно

впливає на її розвиток. Результат самооцінки особистості залежить від того, як людина оцінює свій успіх у спільній діяльності – в групі, членом якої він є, що особливо актуально для підліткового та юнацького віку. Доведено, що під впливом успішної діяльності самооцінка підвищується, при невдачі – знижується [11].

Крім того, дані про психологічний стан підлітка із зубощелепною аномалією є різноманітними, досить протирічними та не враховують впливу регіональних соціокультурних особливостей та їх вагу на тлі сучасних проблем суспільства в Україні, що потребує детального вивчення.

Мета дослідження – визначити ефективність надання ортодонтичної допомоги, шляхом індексної оцінки результатів корекції зубощелепних аномалій та визначення психосоціального профілю у підлітків Закарпатської області.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилось в період з 2017 по 2020 роки на базі кафедри стоматології дитячого віку ДВНЗ «Ужгородський національний університет». Ортодонтичне лікування пацієнтів проводилося за результатами даних діагностичного комплексу (фотометрія, телерентгенографія) з урахуванням патогенезу, виду прикусу, лицьових змін, скелетної, зубоальвеолярної або поєднаної патології, наявності потенціалу зростання, стадії формування лицьового скелета, дефіциту місця, ступеня вираженості аномалії, наявності патології СНЩС, наявності захворювань пародонту, необхідності раціонального протезування [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. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

За підсумками обстеження через 1,5-2 роки закінчили лікування 68 пацієнтів. Для оцінки якості проведеного комплексного лікування пацієнтів в клініках Закарпатської області та м. Ужгород запропоновано використання відповідної частини індексу ICON (Index of Complexity, Outcome and Need), який вираховує прогнозовану складність ортодонтичного лікування та містить інструмент для оцінки результатів проведеної корекції аномалій ЗЩА.

Був використаний опитувальник якості життя OHIP-14 – «Профіль впливу стоматологічного здоров'я» (Oral Health Impact Profile). Даний опитувальник містить 14 питань, що відображають проблеми в процесі життєдіяльності, пов'язані з станом стоматологічного здоров'я із градацією виразності відчуттів від 0, що трактується як «ніколи» до 4 балів – «завжди» якість життя. Анкета дозволяє оцінювати такі параметри: обмеження функції: порушення жувальної функції; фізичний біль; психологічний дискомфорт; фізична непрацездатність; психологічна непрацездатність; соціальна непрацездатність; збиток.

Статистичний аналіз проводився після консолідації результатів із використанням пакету прикладних програм Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA) та Microsoft Office Excel 2010. При виявленні в вибірці нормального розподілу за допомогою критерію Шапіро-Уілкі кількісні ознаки описувалися середнім значенням (M) і стандартним відхиленням (SD) (у вигляді M±SD).

Результати дослідження. На момент закінчення ортодонтичного лікування та демонтажу незнімної апаратури зафіксовано 3 (4,41±1,19) випадки мінімального збереження аномалій. Дану ситуацію виявлено у пацієнтів зі складними скелетними формами аномалій, які вимагають оперативного виправлення та раціонального протезування, що дозволить досягнути естетичного та функціонального оптимуму.

Два випадки помірного, на погляд пацієнтів, покращення стану зубо-щелепної системи (ЗЩС) після ортодонтичного лікування пов'язані у першу чергу із завищеними вимогами пацієнтів до естетики власного обличчя, не дивлячись на значно поліпшену ситуацію по зубному компоненту.

Переважна більшість підлітків, які пройшли курс ортодонтичного лікування, отримала оптимальний результат за стоматологічним компонентом та були задоволені результатами лікування і відзначили його позитивний вплив як на стан стоматологічного здоров'я, так і психологічний стан.

Однак, за об'єктивними даними, значне та помірне покращення отримали 7,35±1,26% та 5,88±1,26% пролікованих осіб відповідно. Дані пацієнти належали до груп із помірним та складним ортодонтичним лікуванням та потребували подальшої комплексної стоматологічної реабілітації (**табл. 1**).

Динаміка показників якості життя пацієнтів з ЗЧА після проведеного ортодонтичного лікування за опитувальником OHIP-14

Аналіз динаміки показників опитувальника показав значні поліпшення сумарних Індексів OHIP-14 у пацієнтів всіх груп. Дані таблиці 2 свідчать про значне зниження сумарного Індексу OHIP-14 до значень «хорошого» якості життя. При цьому в кожній з груп спостерігалася нормалізація різних аспектів стоматологічного якості життя пацієнтів.

Таблиця 1 – Оцінка результатів лікування за ступенем покращенняіндексу ICON

Ступінь покращення, бали		Ступені важкості ортодонтичного лікування n=68						Разом	
		Легкий n=25		Помірний n=29		Важкий n=14			
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Суттєве	>-1	25	100,0	26	89,65±6,29	5	35,71±3,11	56	82,36±5,23
Значне	-25 до-1	-	-	1	3,45±1,01	4	28,57±1,99	5	7,35±1,26
Помірне	-53 до -26	-	-	2	6,90±1,01	2	14,29±1,99	4	5,88±1,26
Мінімальне	-85 до -54	-	-	-	-	3	21,43±3,21	3	4,41±1,19
Не покращено або погіршено	<-85	-	-	-	-	-	-		

Так в групі пацієнтів із легким ступенем ортодонтичного лікування статистично значимо відбувалося зниження рівня психологічного дискомфорту (з 3,8±0,5 балів до 2,30±0,5 балів; p<0,05) та психологічної непрацездатності (з 5,0±0,1балів до 1,96±0,1 балів; p<0,05). Оскільки у пацієнтів даної групи найбільш вагомою скаргою були проблеми естетичного характеру, корекція даних порушень призводила до поліпшення психологічного стану (**табл. 2**).

У пацієнтів із помірним ступенем важкості ортодонтичного лікування відбулося статистично значимо поліпшення за шкалами психологічний дискомфорт (з 6,4±0,6 балів до 3,96±0,6 балів; p<0,05), психологічна непрацездатність (з 6,5±0,5 балів до 2,18±0,5балів; p<0,05) і соціальна непрацездатність (з 5,4±0,5 балів до 3,36±0,5 балів; p <0,05). Пацієнти цієї групи після рішення проблем, пов'язаних з естетикою посмішки, а також дискомфортом під час спілкування, відчували більший психологічний комфорт, полегшення у взаємодії з оточенням та однолітками. Звертає на себе увагу зміщення акцентуації у таких пацієнтів з проблем із зовнішністю на навчання та активне соціальне життя.

Серед пацієнтів із важким ступенем ортодонтичного лікування спостерігалася найбільш виражена динаміка за всіма шкалами стоматологічної якості життя: за шкалою порушення жувальної функції (з 5,7±1,0 балів до 3,12±1,0 балів; p<0,05), фізичного болю (з 7,5±0,7 балів до 2,01±0,7*балів; p<0,05), психологічного дискомфорту (з 7,9±0,6 балів до 3,48±0,6 балів; p<0,05) фізичної непрацездатності (з 7,7±0,5 балів до 3,20±0,5 балів; p<0,05), психологічної непрацездатність (з 7,5±0,4 балів до 2,18±0,4 балів; p <0,05) та соціальної непрацездатності (з 7,0±0,5 балів до 3,41±0,5 балів; p<0,05).

Слід зазначити, що найбільш важливим аспектом порушення якості життя у пацієнтів даної підгрупи були проблеми психологічного та соціального характеру, питання зовнішньої привабливості, які переважали навіть над фізичними аспектами впливу, що є цілком характерним для підліткового віку. Тобто, проведене лікування дозволило підвищити не тільки рівень стоматологічного здоров'я, але й значно поліпшити психологічний стан у пацієнтів даної групи.

Обговорення отриманих результатів. За даними Proffit W. R., 2006; S. Sato, 2008 [3, 4] поширеність зубощелепних аномалій в структурі стоматологічної захворюваності стоїть на другому місці після карієсу зубів і складає від 30,0% до 82,0% в світовій популяції із тенденцією до зростання, що співпадає з отриманими нами даними.

Таблиця 2 – Динаміка показників якості життя пацієнтів з ЗЩА за опитувальником OHIP-14 до та після проведеного ортодонтичного лікування в групах с різним ступенем важкості ортодонтичного лікування за індексом ICON

Компоненти індексу OHIP-14	Ступінь складності ортодонтичного лікування					
	до ортодонтичного лікування			після ортодонтичного лікування		
	легкий n=25	помірний n=29	важкий n=14	легкий n=25	помірний n=29	важкий n=14
Порушення жувальної функції	1,0±0,1	2,4±0,6	5,7±1,0	0,8±0,1	1,2±0,6	3,12±1,0*
Фізичний біль	1,8±0,5	4,5±0,9	7,5±0,7	1,0±0,5	2,01±0,9*	2,01±0,7*
Психологічний дискомфорт	3,8±0,5	6,4±0,6	7,9±0,6	2,30±0,5*	3,96±0,6*	3,48±0,6*
Фізична непрацездатність	1,0±0,1	3,7±0,6	7,7±0,5	0,6±0,1	2,7±0,6	3,20±0,5*
Психологічна непрацездатність	5,0±0,1	6,5±0,5	7,5±0,4	1,96±0,1*	2,18±0,5*	2,18±0,4*
Соціальна непрацездатність	2,2±0,5	5,4±0,5	7,0±0,5	1,7±0,5	3,36±0,5*	3,41±0,5*
Збиток	1,6±0,8	2,7±1,0	4,8±1,5	1,37±0,7	1,72±1,1	2,48±1,1*
Інтегративний показник якості життя	16,4±1,4	29,6±2,1	48,1±2,9	9,73±1,0*	17,13±1,7*	19,88±1,9*

Примітка: * p <0,05

Показники поширеності ортодонтичної патології у дітей різних регіонів України також свідчать про стабільне зростання частоти випадків порушень розвитку та формування зубо-щелепної системи та наявність значної варіабельності цих даних, які складають від 58,7% до 88,6%. Така мінливість показників пов'язана у першу чергу із тим, що розвиток ортодонтичної патології носить поліетіологічний характер [1, 2] та залежить від багатьох чинників: соціально-економічних, кліматичних, екологічних та біогеохімічних [1, 10].

Також широкий діапазон даних обумовлений залежністю від планомірності і систематичності досліджень, професійної підготовки лікарів, помилок надання інформації, відмінності критеріїв норми щодо ступеня відхилень, вивченням різних етнічних груп та ін., і, як наслідок, помилками репрезентативності. В Україні причинами великої розбіжності та недостатньої достовірності статистичних даних, які надходять із регіонів є також і відсутність сучасних нормативних актів та інформації від недержавних організацій [13].

На тлі загальносвітової тенденції зменшення видатків на систему охорони здоров'я (http://www.oecd.org) оптимізація надання високоспеціалізованої та коштовної ортодонтичної допомоги зазнає суттєвих змін. У щорічній програмній заяві FDI зазначено: не кожен неправильний прикус потребує лікування. Такі індекси, як індекс потреби в ортодонтичному лікуванні (IOTN), Індекс естетичної стоматології (DAI) або інші, використовуються для визначення необхідності або пріоритету ортодонтичного лікування, ранжуючи потребу в корегуючих заходах від «немає необхідності або невелика потреба» до «необхідного лікування». [14].

Таке широке використання естетичних індексів в країнах Євросоюзу спонукало Європейську асоціацією ортодонтів до створення у 2004 році єдиної системи баз даних пацієнтів (European orthodontic health insurances: Committee of European Health Insurances, 2010–2022), що спрощує алгоритм аналізу роботи ортодонтів шляхом використання інформації, яка містять індексну оцінку результату лікування та опис процесу лікування. Програма дає можливість порівняти діагностичні дані, методи, терміни та результати ортодонтичного лікування [15].

В Україні такої національної бази не існує, частково це пояснюється обмеженим використанням естетичних індексів

У вітчизняній літературі є дані про визначенні показників потреби по окремих регіонах України з допомогою естетичного стоматологічного індексу ВООЗ. Інші естетичні індекси використовувалися фрагментарно, що свідчить про те, що в Україні застосування естетичних індексів не отримало прикладного значення в практиці та механізм використання індексів в повсякденній діяльності лікаря-стоматолога потребує адаптації до існуючої системи охорони здоров'я нашої країни.

Клініко-епідеміологічні дослідження останніх років також свідчать про високу поширеності естетичних порушень щелепно-лицевої ділянки у молодого населення [3]. Разом з тим, в середовищі молоді стрімко зростає мотивація до поліпшенню естетики посмішки, як до найважливішого інструменту досягнення соціально-економічного благополуччя і високих показників якості життя [16].

Пацієнти з зубощелепними аномаліями найчастіше скаржаться на зміни зовнішнього вигляду, порушення вимови звуків, неповноцінне жування, труднощі в спілкуванні. Виразність переживань залежить від багатьох чинників: типу нервової діяльності, особливостей сприйняття своєї зовнішності, морально-психологічного клімату в сім'ї, рівня самооцінки та реакції оточуючих [13].

Все вищезазначене впливає на психоемоційний стан пацієнтів, викликаючи психологічні розлади і проблеми соціальної адаптації. Таким чином, дана патологія впливає не тільки на стан здоров'я, але і на якість життя пацієнта, може стати причиною стигматизації підлітка в його оточенні [15, 16] та, в подальшому, обмежити у виборі професії та позначитися на майбутній кар'єрі.

Внаслідок вищевикладеного актуальним є, в умовах обмежених економічних та професійних ресурсів, наукове обґрунтування необхідності впровадження естетичних індексів в повсякденну практику лікаря-ортодонта для визначення не тільки потреби в ортодонтичному лікуванні, але й доцільності виправлення аномалій та об'єктивізації результатів лікування із перспективою складання єдиної бази пацієнтів за прикладом країн ЄЕС та Північної Америки.

Висновки. За результатами дослідження успіх проведеного ортодонтичного лікування (показники важкості та ефективності ортодонтичного лікування за індексом ICON) знаходились у прямій кореляції із рівнем якості життя ($r=0,62$; $p<0,05$).

Вивчення динаміки якості життя у зв¢язку із важкістю ортодонтичної патології дозволяє комплексно та всебічно оцінити ефективність ортодонтичного лікування.

Визначено статистично значущі зміни якості психічного, фізичного, стоматологічного компонентів якості життя всіх обстежених пацієнтів, які проявляються в підвищенні життєвої активності, поліпшенні емоційного стану та соціального функціонування, зниження рівня психологічного дискомфорту, редукції психологічної та соціальної непрацездатності. Пацієнти з важким ступенем складності ортодонтичного лікування мають

найбільш виражену статистично значиму динаміку за шкалами порушення жувальної функції (Z=2,31; p<0,05), фізичний біль (Z=2,24; p<0,05), фізична непрацездатність (Z=3,35; p<0,05), психологічна непрацездатність (Z=2,39; p<0,05), соціальна непрацездатність (Z=3,41; p<0,05).

Перспективи подальших досліджень. Знання лікарем суті і володіння основами психодіагностики, такими як комплексний вимір рівня самооцінки та домагань дозволить вивести роботу із пацієнтом на якісно новий рівень, зрозуміти та спрогнозувати можливі шляхи взаємодії з пацієнтом, визначати тактику ведення, і при необхідності залучати до спільного лікування додаткових фахівців психотерапевтичного профілю.

При плануванні лікування необхідно враховувати комплекс факторів, що впливають на хід ортодонтичного втручання. Оцінюючи тип особистості пацієнта, стереотип сімейного виховання і рівень складності майбутнього лікування, можна прогнозувати ступінь кооперації пацієнта із лікарем.

Пацієнти із низькою самооцінкою та низьким рівнем домагань, пацієнти із завищеною самооцінкою на тлі невідповідного рівня домагань, підлітки із високим рівнем особистістної та реактивної тривожності, особливо які мають демонструють показники до прогнозовано складного і довготривалого ортодонтичного лікування із необхідністю високого рівня відповідальності та кооперації із лікарем потребують психологічної підготовки із залученням профільних фахівців. У ряді випадків рекомендується навіть відкласти початок ортодонтичного лікування на час проходження курсу психологічних консультацій до усвідомлення пацієнтом необхідності лікування, подолання труднощів, пов'язаних з ним, і завершення лікування. У даних випадках потрібна більш тривала психологічна підготовка пацієнта і його батьків.

References

1. Klitinska OV. *Kompleksne obgruntuvannya diahnostyky, profilaktyky ta poetapnoho likuvannya kariyesu u ditey, yaki postiyno prozhyvayut v umovakh bioheokhimichnoho defitsytu ftoru ta yodu* [Complex diagnostics, prevention, and preventive care of children, as well as living in the minds of biologic deficiency of fluorine and iodine]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Poltava; 2015. 40 p. [Ukrainian]
2. Kaskova LF, Artemiev AV, Berejnaia EE, Amosova LI. Osobennosti stomatolohicheskoho statusa naseleniya territorii Ukrainy v raznye istoricheskie epokhi [Features of the dental status of the population of the territory of Ukraine in different historical periods]. *Georgian Medical News*. 2014; 12 (237): 35–40. [Russian]
3. Proffit William R. The timing of early treatment: an overview. *J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006 Apr; 129 (4 Suppl): 47-9. doi: 10.1016/j.ajodo.2005.09.014
4. Sato S, Kooistra W, Watanabe T, Matsumoto S, Medlin L. A new araphid diatom genus Psammoneis gen. nov. (Plagiogrammaceae, Bacillariophyta) with three new species based on SSU and LSU rDNA sequence data and morphology. *Phycologia.* 2008; 47(5): 510-28. doi: 10.2216/08-04.1
5. Mohammad RJ. Correlation between skeletal development and maxillary canine eruption. *Indian J Dental Research*. 2020; 3: 408-413
6. Bayoumi1 A, Alkayya M, Alsharif M, Alsharif Sh, Albeesh N, Al-Sebaei NO, et al. Quality-of-Life Assessment in Orthognathic Surgery Patients: The effect of Orthognathic Surgery on Aesthetic Perception, Psychosocial well-being, and Oral Function. *Int J Dent & Oral Heal*. 2017; 3: 1 1-6. doi: 10.25141/2471-657X-2017-1.0001
7. Gordeyeva AV. Tryvozhnist molodshykh shkolyariv u protsesi adaptatsiyi do shkoly: shlyakhy ta metody psykhokorektsiyi [The thirteenth anniversary of young schools in the process of adaptation to schools: hat and methodical psychocorexia]. *Psychologist.* 2009; 14: 1-24. [Russian]
8. Cunningham SJ, Hunt NP. Quality of life and its importance in orthodontics. *J Orthod*. 2001 Jun; 28(2): 152-8. doi: 10.1093/ortho/28.2.152
9. Klitinska OV, Gasyuk NV, Kostenko YeY, Gurando VR. Statistical model of caries formation and progression in children of preschool and early school age domiciled in biogeochemical deficiency of fluorine and iodine. *J Stomat (Polish Dental Association).* 2017; 70(6): 674-678. doi: 10.5604/01.3001.0010.7725
10. Mirchuk BN. *Complex treatment of teeth maxillary anomalies at children with the correction of the adaptation processes and modeling of jaws bone tissue.* Abstr. Dr. Sci. (Med.). Odessa; 2009. 367 p.
11. Borzabadi-Farahani A, Borzabadi-Farahani A, Eslamipour F. The relationship between the ICON index and Aesthetic Components of the IOTN Index. *World J Orthod*. 2010 Spring; 11(1): 43-8.
12. Khomenko LA, Kiselnikova LP, Smolar NI. *Terapevtycheskaya stomatolohyya detskoho vozrasta* [Therapeutic dentistry of children]. K: Book Plus; 2013. 864 s. [Russian]
13. Golovanova IA, Liahova NO. Medyko-sotsialne obgruntuvannya optymizovanoi modeli nadannya ortodontychnoi dopomohy dytyachomu naselennyu na rehionalnomu rivni [Medico-social substantiation of the optimized model of providing orthodontic care to children at the regional level]. *Economics and health law*. 2018; 2(8): 11-6. [Ukrainian]
14. «Healthy people 2020». Available from: https://www.cdc.gov/dhdsp/hp2020.htm

15. Grey DG, Gillgrass TJ. Orthodontic need, complexity, outcome, and demographics of patients treated by orthodontists working in Scottish hospitals. *EFOSA Quality Newsletter*. 2006; 6: 2-12.
16. Liausas R, Labanauskas Z, Svalkauskiene V, Smailiene D, Vaiciuniene J. Orthodontic treatment complexity, outcome and need among school age patients of Lithuanian university of health sciences clinic of orthodontics. *Stomatologija*. 2019; 21(1): 28-32.
17. Isiekwe GI, Aikins AA. Self-perception of dental appearance and aesthetics in a student population. *Int Orthodontics.* 2019 Jun; 17(3): 506-512. doi: 10.1016/j.ortho.2019.06.010

УДК 351.77:616.314-053.2+577.118

КОМПЛЕКСНЫЙ АНАЛИЗ КАЧЕСТВА ОРТОДОНТИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПОДРОСТКОВ ЗАКАРПАТТЯ

Клитинская О. В., Иваськевич В. З., Гасюк Н. В.

Резюме. Высокая распространенность зубочелюстных аномалий и деформаций требует тщательного подхода к ортодонтическому лечению, с целью улучшения качества жизни.

Цель исследования – определить эффективность предоставления ортодонтической помощи путем индексной оценки результатов коррекции зубочелюстных аномалий и определить психосоциальный профиль у подростков Закарпатской области.

Объектом исследования стали 68 подростков Закарпатской области. Определение проведенной коррекции аномалий зубочелюстных аномалий проводили путем вычисления соответствующей части индекса ICON, вычисляя оценку результатов. Качество жизни подростков была оценено с помощью опросника качества жизни OHIP-14.

Многими исследованиями в области психологии определено, что самооценка является стержневой характеристикой личности, и вместе с уровнем притязаний является регулятором деятельности человека, оказывая значительное влияние на ее развитие. Результат самооценки личности зависит от того, как человек оценивает свой успех в совместной деятельности - в группе, членом которой он является, что особенно актуально для подросткового и юношеского возраста. Наиболее важным аспектом нарушения качества жизни у пациентов данной подгруппы были проблемы психологического и социального характера, вопросы внешней привлекательности, которые преобладали над физическими аспектами влияния, что является вполне характерным для подросткового возраста. Среди пациентов с тяжелой степенью ортодонтического лечения наблюдалась наиболее выраженная динамика по всем шкалам стоматологической качества жизни: по шкале нарушения жевательной функции (с 5,7±1,0 баллов до 3,12±1,0 баллов; p <0,05), физической боли (с 7,5±0,7 баллов до 2,01±0,7* баллов; p <0,05), психологического дискомфорта (с 7,9±0,6 баллов до 3,48±0,6 баллов; p <0,05) физической нетрудоспособности (с 7,7±0,5 баллов до 3,20±0,5 баллов; p <0,05), психологической нетрудоспособности (с 7,5±0,4 баллов до 3,41±0,5баллов; p <0,05).

По результатам исследования успех проведенного ортодонтического лечения (показатели тяжести и эффективности ортодонтического лечения по индексу ИCON) находился в прямой корреляции с уровнем качества жизни (r = 0,62; p <0,05).

Ключевые слова: ортодонтическое лечение, индекс ICON, опросник качества жизни OHIP-14, Закарпатская область, подростки.

UDC 351.77:616.314-053.2+577.118

Comprehensive Analysis of the Quality of Orthodontic Treatment of Transcarpathian Teenagers

Klitynska O. V., Ivaskevych V. Z., Hasiuk N. V.

Abstract. The high prevalence of dental anomalies and deformities requires a careful approach to orthodontic treatment, especially to improve quality of life.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of orthodontic care by index assessment of the results of correction of dental anomalies and determination of the psychosocial profile in adolescents of the Transcarpathian region.

Material and methods. The object of the study were 68 adolescents from the Transcarpathian region. Determination of the correction of dental and maxillary apparatus anomalies was performed by calculating the relevant part of the ICON index, calculating the evaluation of the results. The quality of life of adolescents was assessed using the OHIP-14 quality of life questionnaire. Statistical analysis was performed after consolidation of results using the application package Statistica 10.0 (StatSoft, Inc., USA) and Microsoft Office Excel 2010.

Results and discussion. Many studies in the field of psychology have determined that self-esteem is a core characteristic of the individual and together with the level of claims is a regulator of human activity and

significantly affects its development. The result of self-esteem depends on how a person evaluates his/her success in joint activities where he/she is a member. This is especially true for teenagers and adolescence. The most important aspect of impaired quality of life in patients of this subgroup were problems of psychological and social nature, issues of external attractiveness, which prevailed even over the physical aspects of the impact, which is quite typical of adolescence.

In patients with moderate orthodontic treatment there was a statistically significant improvement on the scales of psychological discomfort (from 6.4±0.6 points to 3.96±0.6 points; p <0.05), psychological disability (from 6.5±0.5 points to 2.18±0.5 points; p <0.05) and social disability (from 5.4±0.5 points to 3.36±0.5 points; p <0.05). Patients in this group after solving problems related to the aesthetics of the smile, as well as discomfort during communication, felt greater psychological comfort, relief in interaction with others and peers. There was a noteworthy shift of accentuation in such patients from problems with appearance to study and active social life.

Among patients with severe orthodontic treatment, the most pronounced dynamics was observed on all scales of dental quality of life: on the scale of masticatory dysfunction (from 5.7±1.0 points to 3.12±1.0 points; p <0.05), physical pain (from 7.5±0.7 points to 2.01±0.7 * points; p <0.05), psychological discomfort (from 7.9±0.6 points to 3.48±0.6 points; p <0.05) physical disability (from 7.7±0.5 points to 3.20±0.5 points; p <0.05), psychological disability (from 7.5±0.4 points to 3.41±0.5 points; p <0.05).

Conclusion. According to the study results, the success of orthodontic treatment (indicators of severity and effectiveness of orthodontic treatment according to the ISO index) directly correlated with the level of quality of life (r = 0.62; p <0.05).

Keywords: orthodontic treatment, ICON index, OHIP-14 quality of life questionnaire, Transcarpathian region, adolescents.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.244
УДК 616.311.2+616.314.17):618.2
Пасічник М. А., Фурдичко А. І., Горбань І. І., Федун І. Р., Ільчишин М. П.

СТАН ТКАНИН ПАРОДОНТУ У ВАГІТНИХ РІЗНИХ ВІКОВИХ ГРУП

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

anfurd111@gmail.com

Існують численні вітчизняні та закордонні дослідження патології тканин пародонту у жінок, які очікують народження дитини, проте й досі наявна низка невирішених питань, одне з яких є виникнення захворювань тканин пародонту вагітних у віковому аспекті. Метою даної роботи стало дослідження розвитку захворювань пародонту вагітних у різних вікових групах. Було проведено обстеження 83 жінок II-III триместру вагітності, віком 19-45 років, яких поділили у залежності від віку на три групи - група I (34 осіб) – вагітні віком 19-25 років, група II (29 осіб)– вагітні віком 26-35 років, III група (20 осіб) – вагітні віком 36-45 років.

Для оцінки клінічних ознак ураження пародонту визначали пародонтальні та гігієнічний індекси (папілярно-маргінально-альвеолярний індекс, ступінь кровоточивості ясен, проба Шиллера-Писарєва, числове значення проби Шиллера-Писарєва – йодне число Свракова та спрощений індекс гігієни порожнини рота за Гріном-Вермільоном).

Отримані результати вказують на високий рівень захворювання пародонту у вагітних. Захворювання пародонту виявили у 74,7 %обстежених. Під час дослідження встановлено значне прогресування патології тканин пародонту вагітних, які є старшими 26 років, та свідчать про те, що жінки у цій віковій категорії перебувають у зоні значного ризику виникнення захворювань пародонту. Дані, які отримали у наслідок індексного дослідження свідчать про те що значення індексу кровоточивості найнижчим було у вагітних з захворюванням пародонту I групи, а найвищий у жінок III групи. Значення індексу PMA різнилося у 1,3 рази ($p<0,05$) у вагітних груп I та II, у 1,2 рази ($p<0,05$) у жінок II та III групи та у півтора рази ($p<0,05$) у вагітних I та III груп. Значення ЧС мали схожу тенденцію до зростання у вікових групах, так само, як результати попередньо описаних індексів. Гігієна у вагітних всіх вікових груп, які хворіли на захворювання пародонту була задовільною. Саме тому, особливу увагу слід приділити своєчасній діагностиці, лікуванню та профілактиці захворювань тканин пародонту у вагітних, враховуючи їх вік.

Ключові слова: вагітність, захворювання пародонту, індексна оцінка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом теми дослідження кафедри терапевтичної стоматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Розробка та вдосконалення методів діагностики, профілактики та лікування пародонту, карієсу та його ускладнень», № держ. реєстрації 0120U002139.

Вступ. У структурі стоматологічних захворювань патологія пародонту займає провідне місце поряд з каріозними ураженнями твердих тканин. Той факт, що на захворювання пародонту страждає 80% дорослого населення робить його не тільки стоматологічною проблемою, але й загально-медичною [1, 2]. Розвиток патології пародонту пов'язують з багатьма факторами, такими, як вік, стать, шкідливі звички, генетична схильність, наявність супутніх захворювань [3, 4, 5]. Однак відомо, що існує і зворотній зв'язок у якому патологія пародонту провокує виникнення та посилює прояви захворювань різних органів та систем організму. Прикладом такого взаємозв'язку є розвиток захворювань пародонту вагітних. Існують численні вітчизняні та закордонні дослідження цієї стоматологічної патології у жінок, які очікують народження дитини, проте й досі існує низка невирішених питань [6, 7, 8, 9].

За різними даними захворювання пародонту виникає у 40-80 % вагітних [6, 10, 11]. Організм вагітної зазнає значних змін впродовж усього періоду виношування плода і найпотужнішу перебудову зазнає гормональна система, а саме зростає концентрація естрогенів і прогестерона, який зокрема впливає на судини та кісткову систему [6, 12]. Водночас патологічні процеси у пародонті провокують зростання простагландинів, С-реактивного білка, які за низкою дослідженнями можуть підвищувати ризик розвитку прееклампсії та передчасних пологів [11].

Незважаючи на велику кількість проведених досліджень по цій темі, мало вивченим є виникнення захворювань тканин пародонту вагітних у віковому аспекті. Прогресування патології пародонту тісно пов'язаний з віком, тому є цікавим дослідження динаміка розвитку цих захворювань у вагітних різної вікової категорії.

Мета роботи – дослідити розвиток захворювань пародонту вагітних у різних вікових групах.

Матеріал та методи дослідження. Було проведено обстеження 83 жінок II-III триместру вагітності, віком 19-45 років без супутньої соматичної патології на базі Стоматологічного медичного центру ЛНМУ ім. Данила Галицького. Усіх вагітних залежно від віку поділили на три групи: група I (34 осіб) – вагітні віком 19-25 років, група II (29 осіб) – вагітні віком 26-35 років, III група (20 осіб) – вагітні віком 36-45 років.

Для оцінки клінічних ознак ураження пародонту визначали папілярно-маргінально-альвеолярний індекс (PMA, C. Parma, 1960), ступінь кровоточивості ясен (PBI, H. R. Muhlemann, 1971). Локалізацію і вираженість запального процесу в яснах визначали пробою Шиллєра-Писарєва. Для об'єктивізації проби Шиллєра-Писарєва використовували числове значення проби – йодне число Свракова. Для гігієнічної оцінки стану ротової порожнини використовували спрощений індекс гігієни порожнини рота за Гріном-Вермільоном (OHI-S, 1964).

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 пацієнтки підписували форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні».

Статистичне опрацювання отриманих даних в процесі виконання даної дисертаційної роботи, проводили з використанням програм Microsoft Excel і пакету прикладних програм Statistica. Для опису змінних із нормальним розподілом використовували середнє арифметичне значення (M) та його статистичну похибку (m). Оцінка вірогідності відмінностей середніх величин для вибірок із нормальним розподілом проведена з використанням t-критерію Стьюдента. За вірогідні відміни приймали значення p менше ніж 0,05.

Результати дослідження. Під час обстеження 83 вагітних захворювання пародонту були виявлені у 62 обстежених, що становило 74,7 % від загальної кількості. Результати дослідження поширеності захворювань пародонту у різних вікових групах наведені у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Поширеність захворювань пародонту у вагітних різних вікових груп

	Група I, n=34		Група II, n=29		Група III, n=20	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс	%
Захворювання пародонту	18	52,9	24	82,8	20	100

У групі I було виявлено захворювання пародонту у 18 жінок (52,9 %), у групі II – у 24 жінок (82,8 %), а у групі III – в усіх обстежених (100 %). Отримані результати вказують на значне прогресування патології тканин пародонту вагітних, які є старшими 26 років, та свідчать про те, що жінки у цій віковій категорії перебувають у зоні значного ризику виникнення захворювань пародонту.

Було проведено дослідження структури захворювань тканин пародонту у вагітних різних вікових груп результати якого представлені у **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Структура захворювань пародонту у вагітних різних вікових груп

Захворювання пародонту	Група I, n=18		Група II, n=24		Група III, n=20	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ХКГ	10	55,5	10	41,6	2	10,0
ГП поч. ст.	5	27,8	7	29,2	7	35,0
ГП I ст.	3	16,7	7	29,2	11	55,0

У обстежених жінок були виявлені такі захворювання пародонту, як хронічний катаральний гінгівіт (ХКГ), генералізований пародонтит початкового ступеня тяжкості (ГП поч. ст.) та генералізований пародонтит I ступеня тяжкості (ГП I ст.). Отже, найбільшу кількість вагітних хворих на ХКГ було виявлено у групі I, що склало 55,5 %. У групі II переважали жінки хворі на ХКГ - 41,6 %, а ГП поч. та ГП I ступеня виявили у 29, 2 %. В III групі у вагітних діагностовано найбільшу кількість ГП I ступеня, а саме 55 %. Результати цього дослідження свідчать про значне прогресування захворювань тканин пародонту у вагітних, яке пов'язане також з зростанням віку жінок.

Для характеристики стану тканин пародонту та гігієни порожнини рота вагітних, була проведена індексна оцінка, результати якої висвітлені у **таблиці 3**.

Дані, які отримали у наслідок дослідження свідчать про те що значення індексу кровоточивості найнижчим було у вагітних з захворюванням пародонту I групи, а найвищий у жінок III групи. Також результати у всіх трьох групах вірогідно різнилися між собою.

Значення індексу PMA різнилося у 1,3 рази ($p<0,05$) у вагітних груп I та II, у 1,2 рази ($p<0,05$) у жінок II та III групи та у півтора рази ($p<0,05$) у вагітних I та III груп.

Значення ЧС мали схожу тенденцію до зростання у вікових групах, так само, як результати попередньо описаних індексів. Таким чином, дані у вагітних I групи у 1,2 рази були вірогідно нижчими за дані осіб II групи та у 1,3 рази вірогідно відрізнялись від значень цього індексу у жінок III групи. Встановлено також суттєву відмінність ($p<0,05$) між показниками ЧС у вагітних II та III груп.

Таблиця 3 – Значення пародонтальних індексів та індексу гігієни у вагітних з захворюваннями пародонту залежно від віку

Групи	PBI, бали	PMA, %	ЧС, бали	OHI-S, бали
група I, n=18	1,48±0,02	30,94±0,58	3,08±0,09	1,29±0,02
Група II, n=24	1,64±0,02*	40,13±0,41*	3,65±0,03*	1,37±0,01*
груп III, n=20	1,81±0,04$^{o\#}$	46,95±0,47$^{o\#}$	4,15±0,09$^{o\#}$	1,41±0,02^{o}

Примітки: * – показник вірогідності (p<0,05) між групами I і II; ^{o} – показник вірогідності (p<0,05) між групами II і III; $^{\#}$ – показник вірогідності (p<0,05) між групами I і III

Гігієна у вагітних всіх вікових груп, які хворіли на захворювання пародонту була задовільною. Результати індексу гігієни порожнини рота OHI-S у жінок I групи вірогідно відрізнялися, від показників у жінок II і III груп.

Обговорення отриманих результатів. Відомо, що жінки під час вагітності потрапляють у групу ризику за виникненням стоматологічної патології, зокрема хвороб пародонту [8]. Низка авторів вказує на те, що патологічні зміни тканин пародонту виявляють у 60-80% вагітних [6]. Однак на сьогодні залишається відкритим багато питань пов'язаних із захворюванням пародонту у вагітних жінок, зокрема у віковому аспекті.

Результати, проведених нами досліджень, засвідчують ризик виникнення захворювань тканин пародонту у вагітних, який має тенденцію до зростання пов'язану із віком.

Висновки. Під час вагітності в організмі жінки відбуваються зміни, за яких досить складно відмежувати власне фізіологічні компенсаторні механізми від патологічних проявів. У нашому дослідженні ми висвітлили взаємозв'язок віку жінок, вагітність, наявність та прогресування захворювання пародонту. Отримані результати вказують на високий рівень захворювання пародонту у вагітних. Окрім того, ймовірність виникнення та прогресування патології пародонту зростає із зростанням віку жінок. Тому необхідно особливу увагу приділити лікуванню та профілактиці захворювань пародонту у вагітних, зокрема, враховуючи їх вік, оскільки ці захворювання можуть спричинити несприятливі наслідки вагітності.

Перспективою подальших досліджень є вивчення питання своєчасної діагностики, профілактики та консервативної терапії патології тканин пародонту у вагітних жінок різних вікових груп.

References

1. Borysenko AV. Vplyv zakhvoryuvan parodontu na zagalnyy stan organizmu [Influence of periodontal diseases on the general condition of the organism]. *Zdorov'ya suspilstva*. 2013; 1: 32-7. [Ukrainian]
2. Godovana OI. *Zakhvoryuvannya parodontu (gingivit, parodontyt, parodontoz)* [Periodontal disease (gingivitis, periodontitis, periodontitis)]. Navchalnyy posibnyk. Lviv-Ternopil: Dzhura; 2009. 200 s. [Ukrainian]
3. Slaba OM. *Kliniko-metabolichne obgruntuvannya likuvannya ta profilaktyky generalizovanogo parodontytu u zhinok iz zalizodyfitsytnoyu anemiyeyu* [Clinical and metabolic substantiation of treatment and prevention of generalized periodontitis in women with iron deficiency anemia]. Abstr. PhDr. (Med.). Lviv: LNMU im Danyla Galytskogo; 2013. 18 s. [Ukrainian]
4. Fedun IR, Zubachyk VM. Struktura ta klinichna otsinka zakhvoryuvan tkanyn parodontu u narkozalezhnykh patsiyentiv [Structure and clinical assessment of periodontal tissue diseases in drug-addicted patients]. *Svit medytsyny ta biologiyi*. 2018; 3: 124-8. [Ukrainian]
5. Furdychko AI, Ilchyshyn MP. Vplyv zakhvoryuvan gepatobiliarnoyi systemy ta nayavnist shkidlyvoyi zvychky – tyutyunopalinnya na vynyknennya zapalnykh zakhvoryuvan parodonta [Influence of diseases of the hepatobiliary system and the presence of a bad habit - smoking on the occurrence of inflammatory periodontal diseases]. *Novyny stomatologiyi*. 2018; 95(2): 53-6. [Ukrainian]
6. Ostrovska LY. Zakhvoryuvanist tkanyn parodona vagitnykh, mekhanizmy vynyknennya ta rozvytku (oglyad literatury) [Morbidity of periodontal tissues in pregnant women, mechanisms of origin and development (literature review)]. *Bukovynskyy medychnyy visnyk*. 2016; 1(77): 216-9. [Ukrainian]
7. Ostrovska LY, Bubliy TD, Petrushanko TO, Dubova LI. Porivnyalna kharakterystyka stomatologichnogo statusu vagitnykh [Comparative characteristics of the dental status of pregnant women]. *Aktualni problemy suchasnoyi medytsyny*. 2013; 3(43): 62-5. [Ukrainian]
8. Petrushanko TO, Ostrovska LY. Osoblyvosti pervynnoyi profilaktyky stomatologichnykh khvorob vagitnykh [Features of primary prevention of dental diseases of pregnant women]. *Ukr stomatol almanakh*. 2010; 3: 32-5. [Ukrainian]
9. Novytska IK, Gorbatovska NV, Kosenko DK, Nikolayeva GV. Stan parodontu u vagitnykh zhinok iz suputnoyu somatychnoyu patologiyeyu [Periodontal condition in pregnant women with concomitant somatic pathology]. *Visnyk stomatologiyi*. 2019; 1: 53-6. [Ukrainian]

10. Orekhova NS, Mykheeva EA. Klynyka, lechenye y profylaktyka gyngyvyta u beremennykh [Clinic, treatment and prevention of gingivitis in pregnant women]. *Stomatologyya detskogo vozrasta y profylaktyka*. 2007; 2: 3-6. [Russian]
11. Srinivas SK, Parry S. Periodontal Disease and Pregnancy Outcomes: Time to Move On? *J Womens Health*. 2012; 2: 121-5.
12. Boychuk-Tovsta OG, Boychuk OG. Osoblyvosti etiologiyi, patogenezu, likuvannya ta profilaktyky zakhvoryuvan parodonta u vagitnykh zhinok na tli zalizodefitsytnoyi anemiyi (oglyad literatury) [Features of etiology, pathogenesis, treatment and prevention of periodontal disease in pregnant women on the background of iron deficiency anemia (literature review)]. *Zaporizkyy medychnyy zhurnal.* 2019; 1(112): 144-9. [Ukrainian]

УДК 616.311.2+616.314.17):618.2

СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПАРОДОНТА У БЕРЕМЕННЫХ РАЗНЫХ ВОЗРАСТНЫХ ГРУПП

Пасечник М. А., Фурдычко А. И., Горбань И. И., Федун И. Г., Ильчишин М. П.

Резюме. Существуют многочисленные отечественные и зарубежные исследования патологии тканей пародонта у женщин, ожидающих рождения ребенка, однако до сих пор есть ряд нерешенных вопросов к числу которых принадлежит и возникновение заболеваний тканей пародонта беременных в возрастном аспекте. Целью данной работы явилось исследование развития заболеваний пародонта беременных разных возрастных групп. Было проведено обследование 83 женщин II-III триместра беременности в возрасте 19-45 лет, которых разделили в зависимости от возраста на три группы – группа I (34 человек) – беременные в возрасте 19-25 лет, группа II (29 человек) – беременные в возрасте 26-35 лет, III группа (20 человек) – беременные в возрасте 36-45 лет.

Для оценки клинических признаков заболеваний пародонта определяли пародонтальные и гигиенический индексы (папиллярно-маргинально-альвеолярный индекс, степень кровоточивости десен, проба Шиллера-Писарева, числовое значение пробы Шиллера-Писарева – число Свракова и упрощенный индекс гигиены полости рта за Грином-Вермильоном).

Полученные результаты указывают на высокий уровень заболевания пародонта у беременных. Заболевания пародонта обнаружили в 74,7% обследованных. В ходе исследования установлено значительное прогрессирование патологии тканей пародонта беременных, старших 26 лет, и свидетельствуют о том, что женщины в этой возрастной категории находятся в зоне значительного риска возникновения заболеваний пародонта. Данные, которые получили в результате индексного исследования свидетельствуют о том, что значение индекса кровоточивости низким было у беременных с заболеванием пародонта I группы, а самый высокий у женщин III группы. Значение индекса РМА отличалось в 1,3 раза ($p<0,05$) у беременных групп I и II, в 1,2 раза ($p<0,05$) у женщин II и III группы и в полтора раза ($p<0,05$) у беременных I и III групп. Значение ЧС имели похожую тенденцию к росту в возрастных группах, так же как результаты предварительно описанных индексов. Гигиена у беременных всех возрастных групп, была удовлетворительной. Кроме того, увеличивается вероятность возникновения и прогрессирования патологии пародонта с увеличением возраста женщин. Именно поэтому, особое внимание следует уделить своевременной диагностике, лечению и профилактике заболеваний тканей пародонта у беременных, учитывая их возраст.

Ключевые слова: беременность, болезни пародонта, индексная оценка.

UDC 616.311.2+616.314.17):618.2

Condition of Periodontal Tissues in Pregnant Women of Different Age Groups

Pasichnyk M. A., Furdychko A. I., Gorban I. I., Fedun I. R., Ilchyshyn M. P.

Abstract. There are numerous domestic and foreign studies of periodontal disease in pregnant women, but there are still a number of unresolved issues. The data about the development of periodontal tissue diseases in pregnant women in terms of age is not enough.

The purpose of this work was to study the development of periodontal disease in pregnant women in different age groups.

Material and methods. A survey of 83 women in the II and III trimesters of pregnancy, aged 19-45 years, was divided into three groups according to age. Group I (34 people) included pregnant women aged 19-25 years, group II (29 people) had pregnant women aged 26-35 years, group III (20 people) comprised pregnant women aged 36-45 years. Periodontal and hygienic indices were determined to assess the clinical signs of periodontal disease (to assess the clinical signs of periodontal disease, periodontal and hygienic indices were determined (papillary-marginal-alveolar index, degree of bleeding gums, Schiller-Pisarev test, numerical value of Schiller-Pisarev test – Svrakov's number and simplified index of cavity hygiene).

Results and discussion. The obtained results indicated a high level of periodontal disease in pregnant women. Periodontal disease was found in 74.7% of subjects. The study found a significant progression of periodontal tissue pathology in pregnant women over 26 years of age, indicating that women in this age group were at significant risk of periodontal disease.

The obtained data indicated that the value of the bleeding index was the lowest in pregnant women with periodontal disease of group I, and the highest in women of group III. The value of the PMA index differed 1.3 times ($p<0.05$) in pregnant women of groups I and II, 1.2 times ($p<0.05$) in women of groups II and III, and 1.5 times ($p<0.05$) in pregnant women of groups I and III. In addition, the likelihood of developing periodontal disease increased with age of women.

Conclusion. The values of the Svrakov's number had a similar tendency to increase in age groups, as well as the results of the previously described indices. Hygiene in pregnant women of all ages who had periodontal disease was not very good. Thus, special attention should be paid to the timely diagnosis, treatment and prevention of periodontal disease in pregnant women, taking into account their age.

Keywords: pregnancy, periodontal disease, index assessment.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

СУДОВА МЕДИЦИНА

DOI: 10.26693/jmbs06.01.249
УДК 616.15-074:343.541-058.6-055.2
Бабкіна О. П., Варуха К. В.

ДІАГНОСТИКА РЕГІОНАЛЬНОГО ПОХОДЖЕННЯ КРОВІ ПРИ СЕКСУАЛЬНОМУ НАСИЛЬСТВІ В УМОВАХ ПАНДЕМІЇ COVID-2019

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

hpbsme@gmail.com

Україна значно наблизилася до європейських стандартів в аспекті питань запобігання домашньому насильству і дотриманню прав жінок, правова допомога передбачена на законодавчому рівні. В зв'язку зі збільшенням випадків домашнього насильства, особливо сексуального, в умовах надзвичайних ситуацій, в тому числі і в умовах карантину внаслідок пандемії COVID-19, питання запобігання та протидії домашньому насильству потребує особливої уваги і подальшого вирішення. Своєчасне проведення судово-медичних експертиз з метою виявлення наявності ушкоджень із подальшою фіксацією фактів домашнього насильства, особливо сексуального, надає суттєву допомогу правосуддю при розслідуванні злочинів. У випадках сексуального насильства щодо жінок, окрім фіксації зовнішніх ушкоджень, необхідно також приділяти увагу дослідженню об'єктів біологічного походження, ідентифікації за видовою, статевою, регіональною, органною або клітинною належністю. Серед об'єктів біологічного походження вагоме місце займають рідини, особливо кров. Дані вітчизняної та світової літератури свідчать про те, що з судово-медичної точки зору ця проблема розроблена не повністю, має фрагментарний характер, відомі діагностичні критерії не враховують притаманні менструальній крові її складові, що і обумовлює подальше опрацювання цього напрямку. В пошуках напрямків вирішення цієї проблеми пріоритетними є біохімічні дослідження, які набувають все більшого використання у судово-медичній практиці, зокрема на біохімічні властивості менструальної крові. Продемонстровано можливості використання простагландина F2α в якості достовірної ознаки крові менструального походження, що є важливим при визначенні регіонального походження кров при проведенні судово-медичних експертиз з приводу сексуального насильства/статевих злочинів.

Ключові слова: здоров'я жінок, сексуальне насильство, лабораторна діагностика, кров, судова експертиза, COVID-2019.

Дана робота є ініціативним дослідженням.

Вступ. Актуальною проблемою сьогодення є розповсюдження небезпечної інфекції, обумовленої новим вірусом, який призводить до розвитку респіраторних захворювань у людей, а саме - гострої респіраторної хвороби COVID-19 та може передаватися від людини до людини. Враховуючи швидке розповсюдження COVID-2019 у всьому світі, важкий перебіг захворювання в 20-30% та високу летальність, урядами практично всіх країн світу вжиті заходи щодо впровадження карантину загальносвітового масштабу та оголошення глобальної надзвичайної ситуації [1-6].

Україна значно наблизилася до європейських стандартів в аспекті питань запобігання домашньому насильству і дотримання прав жінок, стала 17ою державою, яка приєдналася до Стамбульською конвенції 7 листопада 2011 року та підтримала основні цілі Конвенції, а саме: «..захист жінок від усіх видів насильства та запобігання, переслідування і викорінення насильства над жінками та домашнього насильства…», а також була прийнята низка законодавчих документів і внесені зміни в існуючі [7, 8]. В Законі України № 2229- VIII «Про запобігання та протидію домашньому насильству» (набрав чинності 07.01.2018) визначені «організаційно-правові засади запобігання та протидії домашньому насильству, основні напрями реалізації державної політики у сфері запобігання та протидії домашньому насильству, спрямовані на захист прав та інтересів осіб, які постраждали від такого насильства», в тому числі і сексуального. В законі чітко визначено, що сексуальне насильство це «форма домашнього насильства, що включає будь-які діяння сексуального характеру, вчинені стосовно повнолітньої особи без її згоди або стосовно дитини незалежно від її згоди, або в присутності дитини, примушування до акту сексуального характеру з третьою особою, а також інші правопорушення проти статевої свободи чи статевої недоторканості особи, у тому числі вчинені стосовно

дитини або в її присутності» (ст. 54 розділу І Закону) [7].

В умовах карантину внаслідок пандемії COVID-19 більшість населення вимушена знаходитися вдома, значно зменшивши кількість контактів. При цьому на побутовому підґрунті доволі часто між членами сім'ї виникають конфлікти як психологічного, так фізичного та сексуального характеру, внаслідок чого найчастіше страждають особи жіночої статі. Кількість звернень до правоохоронних органів, на гарячі лінії соціальних служб та благодійних організацій з приводу випадків домашнього насильства щодо жінок різко збільшилася, інколи до 1500 в день, про що свідчать дані інформаційних джерел. Тому важливе при підозрі на домашнє насильство швидке реагування правоохоронних органів, соціальних служб, медичних працівників з метою надання допомоги постраждалим, своєчасного виявлення і фіксації ознак психологічного, фізичного, сексуального насильства, проведення неупередженого розслідування.

Для виявлення наявності і проведення фіксації фактів фізичного і сексуального насильства стосовно потерпілих жінок необхідне своєчасне призначення і проведення судово-медичної експертизи, в тому числі і дослідження речових доказів. При цьому завдання судово-медичної експертизи полягає в тому, щоб з мінімальної кількості біологічного матеріалу отримати дані, необхідні для його всебічної характеристики. Дослідження мікрослідів та мікрооб'єктів біологічного походження, ідентифікація яких за видовою, статевою, регіональною, органною або клітинною належністю може надати суттєву допомогу правосуддю при розслідуванні злочинів проти життя та здоров'я людини [9, 10].

Мета дослідження – виявлення можливості використання простагландину F2α в якості маркера крові менструального походження для визначення регіонального походження крові у випадках сексуального насильства.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом для дослідження були зразки піхвової рідини, менструальної крові та капілярної крові від жінок репродуктивного віку 18-45 років, які були вилучені під час їхнього обстеження у жіночій консультації КНП «Центр Первинної медико-санітарної допомоги» №1 Шевченківського району м. Києва. Вилучення зразків проводилося за інформованої згоди у практично здорових пацієнток. Робота була проведена відповідно до вимог «Інструкції про проведення судово-медичної експертизи» (наказ МОЗ України №6 від 17.01.1995), відповідно до вимог і норм, типовим положенням з питань етики МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Розподіл жінок за віком був проведений за гінекологічною класифікацією згідно віковим періодам життя жінок в залежності від функціонального стану їх репродуктивної системи: перша група – жінки 18-29 років (n=28), друга група – жінки 30-45 років (n=23).

Для дослідження вилучали зразок піхвового вмісту в період менструації на тампоні, зразок піхвового вмісту в позаменструальний період та зразок капілярної крові на марлі. Вилучені об'єкти висушували та зберігали до дослідження. Простагландини у зразках визначали методикою препаративного виділення і систематичного ходу аналізу простагландинів, отриманих методом біосинтезу [2]. У якості контролю використовували стандартний розчин простагландину F2α, а саме Ензапрост F («CHINOIN» Pharmaceutical and Chemical Works Co.Ltd., Угорщина). Оцінку кількісного вмісту PGF2α в крові проводили безпосередньо на хроматограмах з обліком залежності між площею плями та масою об'єкта, а саме був застосований спосіб, який дозволяє з використанням програмного забезпечення автоматично визначати площу плями речовини, яку ми виявили на хроматограмі, та в порівнянні з площею плями стандарту точно визначати її кількісний вміст [11].

Цифровий матеріал, який було отримано при дослідженнях, обробляли статистично за загальноприйнятими методами варіаційної статистики, порівнювали величини вмісту PG F2α у різних рідинах. Розбіжності між рідинами вважали достовірними за умови $P<0,001$* (* P– досягнутий рівень значущості $PGF_2α$).

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження показали доцільність використання PGF2α в якості маркера менструального походження крові [12, 13]. З цією метою був визначений вміст PGF2α в менструальній крові, піхвовому вмісті та капілярній крові практично здорових жінок різних вікових груп. Загальна кількість отриманих об'єктів для дослідження становила 134 зразки.

Проведені дослідження вмісту $PGF_2α$ в піхвовій рідині практично здорових жінок показали, що його вміст в піхвовій рідині у здорових жінок у віці 18-29 років становить 9,25±0,03 нг/мг з індивідуальними коливаннями від 2,75 нг/мг до 16,59 нг/мг. У практично здорових жінок віком 30-45 років вміст $PGF_2α$ становив 10,35±0,04 нг/мг, з індивідуальними варіаціями від 5,79 нг/мг до 16,05 нг/мг. Вміст $PGF_2α$ в піхвовій рідині жінок 30-45 років, практично здорових, більше майже на 11% ніж у практично здорових жінок 18-29 років. Порівняння їх вмісту із врахуванням віку показало наявність залежності вмісту $PGF_2α$ від віку ($p<0,001$) (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Вміст $PGF_2\alpha$ в піхвовій рідині практично здорових жінок репродуктивного віку

Показник одиниці вимірювання	Піхвова рідина практично здорових жінок					
	18-29 рр.			30-45 рр.		
	n	M±m	σ	n	M±m	σ
PG F2α нг/мг сухої тканини	28	9,25 ±0,03	0,19	23	10,35± ±0,04	0,21
P	P <0,001*					

Примітка: * P– досягнутий рівень значущості $PGF_2\alpha$

За допомогою метода тонкошарової висхідної хроматографії вивчали вміст $PGF_2\alpha$ в крові менструального походження. Проведені дослідження вмісту $PGF_2\alpha$ в менструальній крові практично здорових жінок показали, що його вміст у здорових жінок у віці 18-29 років становить 13,62±0,04 нг/мг з індивідуальними коливаннями від 5,58 нг/мг до 21,48 нг/мг. У практично здорових жінок у віці 30-45 років вміст $PGF_2\alpha$ становить 14,48±0,02 нг/мг, з індивідуальними варіаціями від 5,64 нг/мг до 20,95 нг/мг, що більше майже на 6 % ніж у практично здорових жінок 18-29 років. Порівняння їх вмісту залежно від віку показало наявність суттєвої достовірної різниці (p<0,001). Таким чином, вміст $PGF_2\alpha$ в менструальній крові практично здорових жінок різниться залежно від віку (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Вміст PG F2α в крові менструального походження практично здорових жінок репродуктивного віку

Показник одиниці вимірювання	Менструальна кров практично здорових жінок					
	18-29 рр.			30-45 рр.		
	n	M±m	Σ	n	M±m	σ
PGF2α нг/мг сухої тканини	28	13,62± ±0,04	0,25	23	14,48± ±0,02	0,1
P	P<0,001*					

Примітка: * P– досягнутий рівень значущості $PGF_2\alpha$

Проведене з'ясування вмісту $PGF_2\alpha$ в капілярній крові практично здорових жінок з урахуванням їх віку показало, що існує вплив віку жінки на вміст $PGF_2\alpha$ в капілярній крові. У жінок у віці 18-29 рр. він становив 5,07±0,06 нг/мг, з індивідуальними варіаціями від 2,75 нг/мг до 7,09 нг/мг, а у віці 30-45 рр. складає 5,44±0,06 нг/мг, з індивідуальними варіаціями від 2,54 нг/мг до 8,62 нг/мг (**табл. 3**). Вміст $PGF_2\alpha$ в піхвовій рідині та капілярній крові має вікову залежність (P<0,001).

Таблиця 3 – Кількість $PGF_2\alpha$ в капілярній крові практично здорових жінок репродуктивного віку

Показник одиниці вимірювання	Капілярна кров практично здорових жінок					
	18-29 рр.			30-45 рр.		
	n	M±m	σ	n	M±m	Σ
PGF2α нг/мг сухої тканини	16	5,07± ±0,06	0,26	16	5,44± ±0,06	0,26
P	P<0,001*					

Примітка: * P– досягнутий рівень значущості $PGF_2\alpha$

Отримані в результаті досліджень показники вмісту $PGF_2\alpha$ в рідинах різного регіонального походження (в піхвовому вмісті, в крові менструального походження, та капілярній крові) практично здорових жінок дозволили провести порівняльний аналіз і з'ясувати, що маркером саме менструальної крові є показник вмісту $PGF_2\alpha$ (**табл. 4**, **рис. 1**)

Таблиця 4 – Вміст $PGF_2\alpha$ в рідинах різного регіонального походження практично здорових жінок різного репродуктивного віку

Вікова група жінок	PG F2α нг/мг сухої тканини, M±2σ		
	Піхвова рідина	Менструальна кров	Капілярна кров
18-29 р. (n = 28)	9,25± ±0,03 (ДІ 2,75-16,59)	13,62± ±0,04 (ДІ 5,58-21,48)	5,07± ±0,06 (ДІ 2,75-7,09)
30-45 р. (n = 23)	10,35± ±0,04 (ДІ 5,79-16,05)	14,48± ±0,02 (ДІ 5,64-20,95)	5,44± ±0,06 (ДІ 2,54-8,62)
P	P<0,001*	P<0,001*	P<0,001*

Для визначення діагностичних критеріїв, визначали межі коливань середніх значень (*M* співвідношення) методом двосигмальної оцінки – *M*±2*σ*, де M - середнє арифметичне, *σ* – середньоквадратичне відхилення.

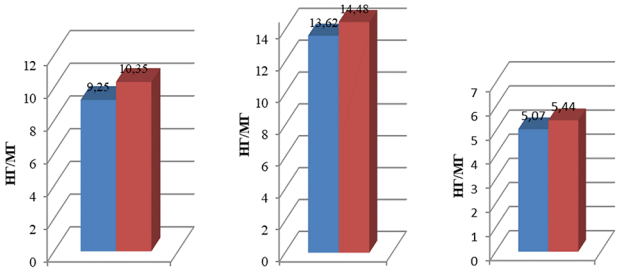

Рис. 1. Вміст $PGF_2\alpha$ в різних рідинах практично здорових жінок 18-29 та 30-45 років: А) в піхвовій рідині, Б) в менструальній крові, В) в капілярній крові

В результаті проведених досліджень була виявлена залежність вмісту $PGF_2\alpha$ від віку жінок, та від регіонального походження рідини. Вміст $PGF_2\alpha$ в піхвовій рідині, менструальній крові та в капілярній крові у жінок репродуктивного віку має вікову особливість, його вміст є вищим на 6-12% у жінок 30-45 років. У жінок 30-45 років вміст $PGF_2\alpha$ у всіх рідинах більше, ніж у жінок 18-29 років (p<0,001): в піхвовій рідині – на 11 %; в менструальній крові – на 6 %; в капілярній крові – на 3 %. Вміст $PGF_2\alpha$ найбільший у менструальній крові, у порівнянні з піхвовою рідиною та капілярною кров'ю. Ця тенденція справедлива для жінок обох вікових категорій: у жінок 30-45 років вміст $PGF_2\alpha$ в 2,6 разів більше в менструальній крові, ніж в капілярній, і в 1,4 разів більше, ніж в піхвовій рідині; у жінок

18-29 років вміст $PGF_2\alpha$ в 2,7 рази більше в менструальній крові, ніж в капілярній, і в 1,5 рази більше, ніж в піхвовій рідині.

Таким чином, враховуючи вищенаведене, слід зазначити, що у випадках сексуального насильства щодо жінок, окрім фіксації зовнішніх ушкоджень, необхідно також приділяти увагу дослідженню мікрослідів та мікрооб'єктів біологічного походження, ідентифікації їх за видовою, статевою, регіональною, органною або клітинною належністю, що може надати суттєву допомогу правосуддю при розслідуванні злочинів. Серед об'єктів біологічного походження вагоме місце займають рідини, особливо кров, будучи доказом різних злочинів, які супроводжуються зовнішньою кровотечею. Під слідами крові в судовій медицині розуміють будь-яку кількість свіжої або зміненої крові поза живого організму без морфологічної характеристики [9].

Одним з питань, що вирішується при проведенні досліджень речових доказів біологічного походження в судово-медичній практиці, є визначення їх регіонального походження, в тому числі і визначення менструального походження крові, особливо в випадках сексуального насильства. Дані вітчизняної та світової літератури свідчать про те, що з судово-медичної точки зору ця проблема розроблена не повністю, має фрагментарний характер, відомі діагностичні критерії не враховують притаманні менструальній крові її складові, що і обумовлює подальше опрацювання цього напрямку. В пошуках напрямків вирішення цієї проблеми пріорітеними є біохімічні дослідження, які набувають все більшого використання у судово-медичній практиці, зокрема на біохімічні властивості менструальної крові [14-16].

Менструальна кров, змішуючись із вмістом піхви, містить складові піхвового епітелію, епітелію слизової оболонки, а також велику кількість бактерій – коків, бацил, тощо. Але ці ж самі компоненти містяться і у крові із жіночих статевих шляхів (наприклад, при статевих злочинах), але не менструального походження [17, 18].

Отримані в результаті дослідження статистично значущі показники свідчать про можливість встановлення менструального походження крові за кількісним вмістом в ній PG F2α. Вміст $PGF_2\alpha$ вище 13,1 нг/мг сухої тканини є достовірною ознакою менструального походження крові, що має діагностичне значення при проведенні диференційної діагностики регіонального походження об'єктів біологічного походження (крові) у випадках сексуального насильства/статевих злочинів.

Висновки

1. В зв'язку зі збільшенням випадків домашнього насильства, особливо сексуального насильства, в умовах надзвичайних ситуацій, в тому числі і в умовах карантину внаслідок пандемії COVID-19 питання запобігання та протидії домашньому насильству потребує особливої уваги.
2. Своєчасне проведення судово-медичних експертиз з метою виявлення наявності ушкоджень із подальшою фіксацією фактів домашнього насильства, особливо сексуального насильства, допомагає стороні досудового розслідування/суду вживати ефективні заходи адміністративного, кримінального або іншого характеру стосовно кривдника.
3. У випадках сексуального насильства щодо жінок, окрім фіксації зовнішніх ушкоджень, необхідно також приділяти увагу дослідженню об'єктів біологічного походження, ідентифікації за видовою, статевою, регіональною, органною або клітинною належністю, що може надати суттєву допомогу правосуддю при розслідуванні злочинів. Серед об'єктів біологічного походження вагоме місце займають рідини, особливо кров.
4. Вміст $PGF_2\alpha$ є найвищим в менструальній крові у 1,5 рази у порівнянні з піхвовою рідиною і у 2,7 разів у порівнянні з капілярною кров'ю. Вміст $PGF_2\alpha$ має вікові коливання: його вміст вище на 6-12% у жінок 30-45 років, ніж у жінок 18-29 років. Вміст $PGF_2\alpha$ вище 13,1 нг/мг сухої тканини є достовірною ознакою крові менструального походження, що є дуже важливим при визначенні регіонального походження кров при проведенні судово-медичних експертиз з приводу сексуального насильства/статевих злочинів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому для визначення регіонального походження біологічних об'єктів, зокрема крові, планується пошук критерію, який би був надійним маркером саме менструальної крові. Таким маркером може бути вазоконстриктор простагландин F2α ($PGF_2\alpha$), який виробляється в ендометрії під час менструації.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють, що не мають конфлікт інтересів, який може сприйматися таким, що може завдати шкоди неупередженості статті.

Джерело фінансування. Ця стаття не отримала фінансової підтримки від державної, громадської або комерційної організації.

References

1. 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

2. COVID-19 Coronavirus Pandemic. Available from: https://www.worldometers.info/coronavirus/
3. MOZ Ukrainy. Aktualno pro COVID-19 [Ministry of Health of Ukraine. Update about COVID-19]. [Ukrainian]. Available from: https://moz.gov.ua/koronavirus-2019-ncov
4. Koronavirus v Ukraini [Coronavirus in Ukraine]. [Ukrainian]. Available from: https://index.minfin.com.ua/reference/coronavirus/ukraine.
5. WHO. COVID-19 coronavirus. Available from: https://www.who.int/ru/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
6. Proekt Zakonu pro vnesennya zmin do Podatkovoho kodeksu Ukrainy ta inshykh zakoniv Ukrainy shchodo pidtrymky platnykiv podatkiv na period zdiysnennya zakhodiv, spryamovanykh na zapobihannya vynyknennya i poshyrennya koronovirusnoi khvoroby (COVID-19) [Draft Law on Amendments to the Tax Code of Ukraine and Other Laws of Ukraine on Support of Taxpayers for the Period of Measures to Prevent the Occurrence and Spread of Coronavirus Disease (COVID-19)]. [Ukrainian]. Available from: http://w1.c1.rada.gov.ua/pls/zweb2/webproc4_1?pf3511=68402
7. Zakon Ukrainy «Pro zapobihannya ta protydiyu domashnomu nasylstvu» [Law of Ukraine “On Prevention and Counteraction to Domestic Violence”]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2229-19
8. Konventsiya Rady Yevropy pro zapobihannya nasylstvu stosovno zhinok i domashnomu nasylstvu ta borotbu iz tsymy yavyshchamy (Stambulska konventsiya) [Council of Europe Convention on Preventing and Combating Violence against Women and Domestic Violence (Istanbul Convention) []. Handbook for members of parliament]. Dovidnyk dlya chleniv parlamentu. [Ukrainian]. Available from: https://rm.coe.int/1680096e45
9. Mykhailychenko BV. *Forensic medical examination of objects of biological origin by STR of nuclear DNA loci using polymerase chain reaction*. Educational and methodical manual. K; 2012. 83 p.
10. Kryvda GF, Demianchuk AP, Kotelnikova VO, Starovotivova RO, Kryvda RG. *Forensic medical research of material evidence*. Kherson; 2014. p. 137-145.
11. Starovoytova RO, Drukinina IM, Burchinsky VG, Kryvda GF, Leshchenko OP. *Forensic and cytological atlas of tissues and organs of a person*. Kherson; 2011.
12. Watanabe K, Yoshida R, Shimizu T, Hayaishi O. Enzymatic formation of prostaglandin F2 alpha from prostaglandin H2 and D2. Purification and properties of prostaglandin F synthetase from bovine lung. *J Biol Chem*. 1985; Jun 10; 260(11): 7035-41.
13. Sibirskaya *EV,* Adamyan *LV,* Yatsyk *SP,* Tin *IF,* Heraskina *SH.* Anomalnoe matochnoe krovotechenie pubertatnoho perioda – sostoyanie hormonalnoho fona [Abnormal uterine bleeding during puberty - a state of hormonal background]. *Voprosy sovremennoy pediatrii.* 2014; 13(4): 136-9. [Russian]. doi: 10.15690/vsp.v13i4.1098
14. Dikareva LV, Shvarev EH, Abzhalilova AR, Tishkova OH, Ukhanova YuYu. Diahnosticheskoe znachenie menstrualnykh vydeleniy pri hinekolohicheskoy patolohii [Diagnostic value of menstrual secretions in gynecological pathology]. *Astrakhanskiy meditsinskiy zhurnal*. 2013; 8(3): 12-17. [Russian]
15. Perepechina IO. Oshibki pri issledovanii obektov biolohicheskoho proiskhozhdeniya. V kn: *Sudebnaya ekspertiza: tipichnye oshibki* [Errors in the study of objects of biological origin. In the book: Forensic examination: typical mistakes]. Pod red ER Rossinskoy. M: Prospekt; 2012. 544 s. [Russian]
16. Herasymenko OI, Herasymenko KO. Sudovo-medychne vyznachennya pokhodzhennya krovi laboratornymy metodamy [Forensic determination of blood origin by laboratory methods]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu.* 2017; 5(7): 12-15. [Ukrainian]
17. Hurley IP, Cook R, Laughton CW, Pickles NA, Ireland HE, Williams JH. Detection of human blood by immunoassay for applications in forensic analysis. *Forensic Sci Int.* 2009; 190(1-3): 91-7. doi: 10.1016/j.forsciint.2009.05.018.
18. Yang H, Zhou B, Prinz M, Siegel D. Proteomic Analysis of Menstrual Blood. *Molecular and Cellular Proteomics.* 2012; 11(10): 1024-35. doi: 10.1074/mcp.M112.018390

УДК 616.15-074:343.541-058.6-055.2

ДИАГНОСТИКА РЕГИОНАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ КРОВИ ПРИ СЕКСУАЛЬНОМ НАСИЛИИ В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-2019

Бабкина О. П., Варуха К. В.

Резюме. Украина значительно приблизилась к европейским стандартам в аспекте вопросов предотвращения домашнего насилия и соблюдение прав женщин, правовая помощь предусмотрена на законодательном уровне.

В связи с увеличением случаев домашнего насилия, особенно сексуального насилия в условиях чрезвычайных ситуаций, в том числе и в условиях карантина вследствие пандемии COVID-19, вопросы предотвращения и противодействия домашнему насилию требует особого внимания и дальнейшего решения. Своевременное проведение судебно-медицинских экспертиз с целью выявления наличия

повреждений с последующей фиксацией фактов домашнего насилия, особенно сексуального насилия, оказывает существенную помощь правосудию в расследовании преступлений.

В случаях сексуального насилия в отношении женщин, кроме фиксации внешних повреждений, необходимо также уделять внимание исследованию объектов биологического происхождения, идентификации по видовой, половой, региональной, органной или клеточной принадлежности. Среди объектов биологического происхождения важное место занимают жидкости, особенно кровь. Данные отечественной и мировой литературы свидетельствуют о том, что с судебно-медицинской точки зрения проблема изучена не полностью, известные критерии для диагностики менструальной крови не учитывают все особенности, что обуславливает проведение дальнейших исследований в данном направлении. Одним из приоритетных направлений является изучение биохимических свойств менструальной крови. Продемонстрированы возможности использования простагландинов F2α в качестве достоверного маркера крови менструального происхождения, что является достаточно важным при определении регионального происхождения крови при проведении судебно-медицинских экспертиз по поводу сексуального насилия / половых преступлений.

Ключевые слова: здоровье женщин, сексуальное насилие, лабораторная диагностика, кровь, судебная экспертиза, COVID-2019.

UDC 616.15-074:343.541-058.6-055.2

Diagnosis of Regional Blood Origin in Sexual Violence during Pandemic COVID-2019

Babkina O. P., Varukha K. V.

Abstract. The article indicates that Ukraine has significantly approached European standards in terms of preventing domestic violence and observing women's rights, legal assistance is provided at the legislative level. However, due to the increase in cases of domestic violence, especially sexual violence in emergency situations, including in quarantine conditions due to the COVID-19 pandemic, the issues of preventing and combating domestic violence require special attention and further solutions. The timely conduct of forensic medical examinations in order to identify the presence of injuries with the subsequent fixation of the facts of domestic violence, especially sexual violence, provides significant assistance to justice in the investigation of crimes. In cases of sexual violence against women, in addition to fixing external injuries, it is also necessary to pay attention to the study of objects of biological origin, identification by species, sex, regional, organ or cellular identity.

Material and methods. The study material was dried on gauze menstrual blood, taken from practically healthy women and women who have inflammatory diseases of the external genital organs, aged 18 to 45 with a normal menstrual cycle. In forensic practice, this method is new.

Results and discussion. The obtained results allowed recommending this method for the forensic medical determination of the regional origin of blood. As a result of our research, we found the dependence of PGF2α content, firstly, on the age of women, and secondly, on the regional origin of the fluid. It should be noted that the content of PGF2α in vaginal fluid, menstrual blood and capillary blood in women of reproductive age, has an age feature, its content is higher by 6-12% for women aged 30-45 years. Thus, in women 30-45 years the content of PGF2α was always, in all fluids, higher than in women 18-29 years ($p < 0.001$): in vaginal fluid it increased by 11%; in menstrual blood it was by 6% higher; in capillary blood it increased by 3%. PGF2α was the highest in menstrual blood compared to vaginal fluid and capillary blood. Moreover, this trend was true for women of both ages: in women aged 30-45, the content of PGF2α was 2.6 times higher in menstrual blood than in capillary, and 1.4 times more than in vaginal fluid; in women aged 18-29, the content of PGF2α was 2.7 times higher in menstrual blood than in capillary, and 1.5 times higher than in vaginal fluid. Thus, we obtained statistically significant indicators that indicated the possibility of establishing the menstrual origin of the blood by the quantitative content of PG F2α.

Conclusion. In our opinion, the content of PGF2α above 13.1 ng / mg of dry tissue was a reliable sign of menstrual blood, which was of great diagnostic value in the differential diagnosis of regional origin of objects of biological origin (blood) in cases of sexual violence / sexual crimes.

Keywords: women's health, sexual abuse, laboratory diagnostics, blood, forensics, COVID-2019.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.255
УДК 616-001.5+615.8
Бирчак В. М.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ВПЛИВУ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ НЕВРОЛОГІЧНОГО ТА ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАТУСУ КИТИЦІ ОСІБ З КОМПРЕСІЙНОЮ НЕЙРОПАТІЄЮ СЕРЕДИННОГО НЕРВА ЯК ПОСТІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО УСКЛАДНЕННЯ ПЕРЕЛОМІВ ДИСТАЛЬНИХ ВІДДІЛІВ КІСТОК ПЕРЕДПЛІЧЧЯ

**Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
Івано-Франківськ, Україна**

vmbyrchak@gmail.com

Соціальна неспроможність хворих з травмами китиці зумовлюється обмеженням можливостей професійно-трудової діяльності (зниженням кваліфікації, обмеженням можливостей навчання й перенавчання, неможливості працювати за спеціальністю), що обґрунтовує пошук нових методів їх реабілітації.

Мета – визначення ефективності впливу засобів фізичної терапії на показники неврологічного та функціонального статусу китиці осіб з компресійною нейропатією серединного нерва як постіммобілізаційного ускладнення переломів дистальних відділів кісток передпліччя.

Обстежено 56 осіб з постіммобілізаційними контрактурами променево-зап'ясткового суглоба, ускладнених компресійною нейропатією серединного нерва, в результаті перелому кісток дистальних відділів передпліччя. Їх було поділено на дві групи: контрольну (займались згідно принципів поліклінічної реабілітації із переважанням пасивних засобів – мануальні техніки, преформовані фізичні фактори) та основну (займались за розробленою програмою фізичної терапії на основі принципів Міжнародної класифікації функціонування із переважанням активних засобів – функціональне тренування; масаж; теплий вологий компрес в поєднанні з постізометричною релаксацією м'язів; лікування положенням; кінезіологічне тейпування). Ефективність програми оцінювали за наявністю та ступенем болю (за VAS та DN4), результатами гоніометрії, ознаками подразнення серединного нерва (Phalen, Hoffmann-Tinel, Durkan), опитувальників Frenchay Arm Test, ABILIHAND, DASH, Boston carpal tunnel questionnaire.

Після реабілітаційного втручання у всіх обстежених осіб виявлено зменшення інтенсивності болю в спокої та при рухах (за VAS). Зменшились ознаки компресійної нейропатії серединного нерва (інтенсивність болю за опитувальником DN4, розповсюдженість специфічних симптомів, результати кількісної оцінки за Boston carpal tunnel questionnaire). Відбулось покращення у функціонуванні верхньої кінцівки за шкалами ABILIHAND, DASH, Frenchay Arm Test. За всіма досліджуваними показниками пацієнти обох груп виявили статистично значуще кращий результат у порівнянні із вихідними даними ($p<0,05$), проте особи основної групи показали кращий результат, ніж пацієнти контрольної групи ($p<0,05$).

Розроблена програма фізичної терапії із переважним застосуванням активних реабілітаційних засобів виявила статистично значуще кращий вплив на показники неврологічного та функціонального статусу китиці осіб з компресійною нейропатією серединного нерва як постіммобілізаційного ускладнення переломів дистальних відділів кісток передпліччя

Ключові слова: реабілітація, травма, карпальний тунельний синдром.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом дослідження «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № державної реєстрації 0110U001671, виконана згідно плану науково-дослідних робіт ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника».

Вступ. За даними літературних джерел, 76-86% осіб працездатного віку отримують ушкодження дистальних відділів верхньої кінцівки різного

ступеня важкості [1, 2]. Приблизно 50% серед них становлять травми кісток передпліччя та зап'ястка; майже третина всіх переломів кісток скелету припадає на ушкодження структур, що формують променево-зап'ястковий суглоб [3, 4]. Соціальна неспроможність цього контингенту хворих зумовлюється обмеженням можливостей професійно-трудової діяльності (зниженням кваліфікації, обмеженням можливості навчання й перенавчання, неможливості працювати за спеціальністю), в похилому віці (внаслідок високого ризику падіння) – значним погіршенням щоденної активності [4, 5, 6].

Серед ускладнень, що істотно знижують функціональні можливості дистальних відділів та всієї верхньої кінцівки після травми та іммобілізації, найчастіше зустрічаються тунельні синдроми, комплексний реґіонарний больовий синдром (Зудека), контрактура Дюпюітрена, неправильне зрощення кісткових уламків [3, 7]. Крім того, периферичні нерви, розташовані вузьких анатомічних каналах, стають дуже уразливими при травмах. Їх надмірне згинання, розгинання, тракція при переломах, стискання м'якими тканинами, гематомою, згодом – рубцевими зрощеннями, тертя та травматизація через кістковий мозоль під час рухів призводять до посттравматичних тунельних синдромів [8, 9].

Крім лікування наслідків самої травми у вигляді відновлення анатомічної цілісності пошкоджених структур, величезне значення має нормалізація порушених функцій кінцівки, оскільки залишкові явища можуть призводити до стійкого зниження або й втрати працездатності, а у подальшому - до інвалідності [10]. Тому особливостями довготермінових цілей реабілітації при цих переломах має бути максимально можливе структурне та функціональне їх відновлення засобами фізичної терапії, що напряму визначатиме якість життя пацієнта та перспективи його подальшої соціалізації [11, 12].

Мета дослідження – оцінити ефективність впливу засобів фізичної терапії (ФТ) на показники неврологічного та функціонального статусу китиці осіб з компресійною нейропатією серединного нерва як постіммобілізаційного ускладнення переломів дистальних відділів кісток передпліччя.

Матеріал та методи дослідження. На базі Івано-Франківської міської клінічної лікарні №1 у процесі поздовжнього проспективного дослідження було обстежено 56 осіб з постіммобілізаційною контрактурою променево-зап'ясткового суглоба, яка виникла внаслідок консервативного лікування переломів дистальних відділів кісток передпліччя, ускладнених компресійною нейропатією серединного нерва (КНСН). Критерії включення у дослідження: ранній постіммобілізаційний період з приводу лікування переломів дистальних відділів кісток передпліччя (за класифікацією AO/ASAIF 23-A2.1-3, 23-A3.1-3, 23-B1.1-3, 23-B2.1-3, 23-B3.1-3, 23-C1.1-3, 23-C2.1-3, 23-C3.1-3) [13]; критерії накладеної іммобілізуючої циркулярної гіпсової пов'язки – від основи пальців до середини або верхньої третини передпліччя. Критерії виключення з дослідження: діагностоване ревматичне / травматичне / неврологічне ураження здорової або травмованої рук в анамнезі.

Обстежених осіб методом простої рандомізації було поділено на дві групи: контрольну (КГ) та основну (ОГ).

КГ (16 чоловіків та 13 жінок віком 41,6±4,7 роки) проходила реабілітацію згідно принципів, рекомендованих до застосування у постіммобілізаційному періоді при травмах передпліччя в ділянці променево-зап'ясткового суглоба у поліклінічних умовах [14]. Характерною ознакою таких відновних заходів, традиційних для України, є переважання пасивних відновних процедур (біля 75% від загального часу реабілітаційного втручання) – масажу, преформованих фізичних факторів (теплові процедури, електростимуляція, тощо), застосованих на ділянку променево-зап'ясткового суглоба та м'язів передпліччя над виконанням активних засобів (кінезітерапія) (тільки 25% часу).

ОГ (15 чоловіків, 12 жінок віком 38,1±3,4 роки) склали особи, які проходили реабілітацію за розробленою програмою з переважанням активних засобів та функціонального комплексного підходу до фізичної терапії з позицій Міжнародної класифікації функціонування (МКФ). В процесі реабілітації визначали індивідуальні коротко- та довготривалі цілі для кожного пацієнта у форматі «SMART» (S – specific, M – measurable, A – achievable/attainable, R – relevant, T – time-bound), базуючись на отриманих даних щодо стану здоров'я з врахуванням контекстуальних факторів [15]. У розробленій програмі відновлення час втручання розподілявся між пасивними та активними засобами реабілітації у співвідношенні відповідно 25% та 75%. Це дало можливість оцінити вплив активних засобів - терапевтичних вправ та інших методів рухового тренування на показники структурно-функціонального статусу дистальних відділів верхньої кінцівки.

Розроблена програма фізичної терапії була поділена на три періоди:

1. щадний (2 тижні): лімфодренажний масаж китиці, променево-зап'ясткового суглоба, передпліччя, плеча; функціональне тренування передпліччя та китиці в полегшених умовах; авторська комбінація застосування теплого вологого компресу на основі термопакету у поєднанні із постізометричною релаксацією м'язів передпліччя та китиці [16]; лікування положенням у досягнутих положеннях корекції за допомогою індивідуальних динамічних ортезів для променево-зап'ясткового

суглоба, виготовлених з низькотемпературного пластику; кінезіотейпінг передпліччя, променево-зап'ясткового суглоба, китиці.

2. щадно-тренуючий (3 тижні): щадний масаж китиці, променево-зап'ясткового суглоба, передпліччя, плеча з елементами рухів у променево-зап'ясткового суглоба; авторська комбінація застосування теплого вологого компресу на основі термопакету у поєднанні із постізометричною релаксацією м'язів передпліччя та китиці; функціональне тренування передпліччя та китиці із використанням китичних тренажерів «Thera-Band»; кінезіотейпінг передпліччя та китиці.

3. тренуючий (3 тижні): тонізуючий та вібраційний масаж китиці, променево-зап'ясткового суглоба, передпліччя, плеча, з елементами рухів у променево-зап'ястковому суглобі; функціональне тренування м'язів передпліччя, китиці, плеча; вправи з опором та обтяженням (із використанням стрічкових та китичних тренажерів «Thera-band», гіроскопічного китичного тренажера «Powerball»).

Перевагами розробленої програми був функціональний підхід на основі виявлених за допомогою представлених тестів змін; максимальна індивідуалізація за рахунок визначення коротко- та довготривалих цілей реабілітації; поєднання класичних та сучасних реабілітаційних методик; економічна доступність; легкість відтворення в умовах будь-якої реабілітаційної установи.

Відновні втручання для обох груп впроваджувалися впродовж амбулаторно-поліклінічного етапу реабілітації (курс становив 1,5 місяці; втручання проводились тричі на тиждень; кожен сеанс тривав 1 годину). Ефективність застосовуваних методик оцінювали в динаміці до та після впровадження.

Біль оцінювали за інтенсивністю за Visual analogue scale (VAS) (в спокої та при рухах) [17] та нейропатичним компонентом - за шкалою Douler Neuropatique 4 questions (DN4) [18].

КНСН визначали як сукупність специфічних ознак позитивних провокаційних тестів Phalen (згинання зап'ястка), Durkan (пальцевої компресії ділянки зап'ястка), Hoffmann-Tinel (перкусії ділянки карпального канала) та наявності нейропатичного болю (діагностованого за опитувальником DN4) [8, 9, 18].

Функціональні можливості передпліччя та китиці (домени «Діяльність / активність» та «Участь») оцінювали за комплексними тестами за стандартними шкалами «Ability of hand» - ABILIHAND (виконання основних побутових та виробничих маніпуляцій); Frenchay Arm Test (виконання стандартних тестових завдань хворою рукою); Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure – DASH (уніфікована оцінка функції всієї руки) [17, 19].

Ступінь вираженості ознак КНСН та її вплив на якість життя пацієнта визначали за Boston carpal tunnel questionnaire [20] із поділом на субшкали важкості симптомів (Symptom Severity Scale - SSS) та функціонального статусу (Function Status Scale - FSS).

Дослідження проводились у відповідності до принципів «Good Clinical Practice» та з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». Учасники дослідження були ознайомлені з завданнями і основними положеннями дослідження і підписали згоду на участь у ньому. Протокол дослідження було обговорено та затверджено на засіданні комісії з біоетики ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника», рішенням якої воно було схвалено.

Перевірка гіпотези про відповідність вибіркових показників двох груп хворих ОГ та КГ відповідав закону нормального розподілу. Статистична значущість різниці між показниками ОГ і КГ до та після впровадження програми фізичної терапії визначалася за допомогою параметричного критерію Стьюдента. Для опису отриманих кількісних ознак були розраховані середньоарифметичне значення (M), стандартне відхилення (SD), стандартна помилка середнього (m). Приймалася надійність p=95% (імовірність помилки 5%), тобто рівень значущості p=0,05. Математична обробка проводилася із використанням програмних пакетів MS Excel 2016 (Microsoft, США), Statistica 6.0 (StatSoft, США).

Результати дослідження. Ускладнений тунельним синдромом постіммобілізаційний період у пацієнтів з переломом дистальних відділів кісток передпліччя характеризувався наявністю порушень у всіх доменах МКФ – «Структури та функції», «Активності», «Участі».

Функціональні проби, обрані в якості показників порушення структури та функції, показали наступний результат.

У пацієнтів після зняття іммобілізації визначався біль в ділянці променево-зап'ясткового суглоба, інтенсивність якого за VAS була слабкою в спокої, при рухах – помірно-сильною (**табл. 1**).

Ще однією характеристикою болю був його нейропатичний характер, що свідчило про ураження саме нервової тканини – більше 4 балів за шкалою DN4 в обох групах (**табл. 1**).

КНСН як наслідок іммобілізації характеризувалась наявністю позитивних тестів подразнення серединного нерва: Hoffmann-Tinel (у 77,78% осіб КГ та 75,86% осіб ОГ), Durkan (відповідно у 92,59% та 89,66%), Phalen (відповідно 74,07% та 72,41%).

Структурно-анатомічне ураження кісткових елементів та оточуючих їх м'яких тканин внаслідок травми та наступної іммобілізації призвело до значних порушень активності та участі у пацієнтів

Таблиця 1 – Динаміка інтенсивності больового синдрому в ділянці променево-зап'ясткового суглоба під впливом програми фізичної терапії

Інтенсивність болю, бали	Початкове обстеження					Кінцеве обстеження					
	КГ, (n=27)		ОГ, (n=29)		p між показниками КГ та ОГ	КГ, (n=27)		ОГ, (n=29)		p між первинними та кінцевими показниками	p між показниками КГ та ОГ
	M	m	M	m		M	m	M	m		
VAS											
в спокої	2,11	0,23	2,14	0,19	>0,05	0,67	0,15	0,21	0,08	<0,05	<0,05
при рухах	5,30	0,16	5,17	0,14	>0,05	3,04	0,16	1,03	0,14	<0,05	<0,05
DN4	5,52	0,24	5,34	0,22	>0,05	2,26	0,26	0,97	0,19	<0,05	<0,05

внаслідок ускладнення здійснення численних побутових, виробничих маніпуляцій та порушення функціональних можливостей передпліччя та кисті.

При обстеженні пацієнтів за Frenchay Arm Test визначено низькі функціональні спроможності дистальних відділів травмованих верхніх кінцівок, що проявлялось в ускладненні або неможливості виконання всіх тестових завдань (**табл. 2**). Посттравматичне порушення структури та функції також призвело до низьких показників за результатами ABILIHAND та DASH (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Динаміка параметрів активності та участі обстежених осіб під впливом програми фізичної терапії

Тести, бали	Початкове обстеження					Кінцеве обстеження					
	КГ, (n=27)		ОГ, (n=29)		p між показниками КГ та ОГ	КГ, (n=27)		ОГ, (n=29)		p між первинними та кінцевими показниками	p між показниками КГ та ОГ
	M	m	M	m		M	m	M	m		
ABILIHAND	68,86	1,92	71,48	2,01	>0,05	96,89	1,54	118,41	1,45	<0,05	<0,05
DASH	73,11	1,63	70,34	1,80	>0,05	38,74	1,43	23,41	1,34	<0,05	<0,05
Frenchay Arm Test	2,74	0,22	2,69	0,20	>0,05	3,15	0,30	4,14	0,19	<0,05	<0,05

За результатами тестування за Boston carpal tunnel questionnaire визначено виражені ознаки КНСН у обстеженого контингенту хворих за підшкалою SSS, а також значний їх вплив на якість життя та функціонування за підшкалою FSS (**рисунок 1**).

За результатами первинного обстеження представники ОГ та КГ не відрізнялись між собою (p>0,05), тобто були співставимими, що дало можливість проводити наступне дослідження, спрямоване на корекцію виявлених патологічних ознак.

За результатами впровадження програм відновлення функціональної здатності верхньої кінцівки при повторному обстеженні, проведеного після корегуючого втручання, виявлено наступні результати.

Больовий синдром у ділянці променево-зап'ясткового суглобу під впливом реабілітації зменшився в обох досліджуваних групах (**табл. 1**). В спокої він практично не визначався, був наявний тільки в одиничних випадках, а його інтенсивність була незначною. Проте в осіб КГ він все ж таки виявлявся частіше, а загальна динаміка зменшення болю в спокої становила 68,42% в КГ та 90,32% в ОГ. Провокація

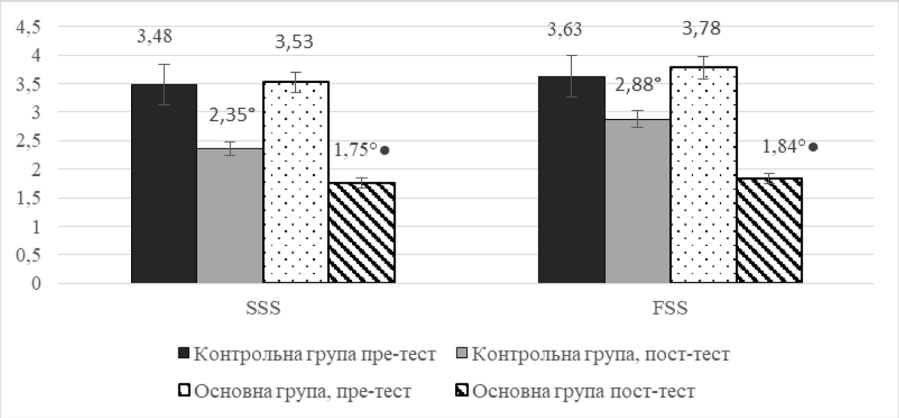

Рис. 1. Динаміка результатів тестування за Boston carpal tunnel questionnaire у пацієнтів під впливом програми фізичної терапії (бали)

Примітки: ° – статистична значуща різниця відносно показника травмованої руки до ФТ (p<0,05); ● – статистична значуща різниця відносно відповідного показника ГП (p<0,05))

рухом продемонструвала, що структурно-функціональне відновлення повноцінніше також відбулося у пацієнтів ОГ, оскільки в них зменшення болю за ВАШ становило 80%, в той час як в КГ – 42,66%.

За обома рівнями болю за ВАШ в обох групах динаміка результату була статистично значуще кращою відносно вихідних даних ($p<0,05$); але в осіб ОГ нівелювання болю в спокої та при рухах було кращим, ніж пацієнтів КГ ($p<0,05$).

При визначенні параметрів інтенсивності болю, що характеризує наявність ураження нервового стовбура визначено, що при повторному обстеженні у осіб КГ визначались його окремі ознаки, не досягаючи, проте, рівня нейропатичного (зменшення інтенсивності на 56,95%). В той же час у пацієнтів ОГ він фактично не визначався, був статистично значуще кращим не тільки вихідного рівня, але й параметрів КГ (зменшення інтенсивності на 81,84%) (**табл. 1**).

При повторному обстеженні частота виявлення ознак подразнення серединного нерва зменшилась в обох групах, що свідчило про зменшення запальних та набрякових змін в травмованій ділянці. Ці ознаки також свідчили про переваги розробленої програми фізичної терапії: частота виявлення симптомам Hoffmann-Tinel зменшилась в КГ на 48,15%, в ОГ – на 65,52%, Durkan – відповідно на 66,66% та 75,87%, Phalen - відповідно на 37,03% та 58,62%.

Ефект застосування функціонального підходу та активних кінезітерапевтичних середників при проведенні розробленої програми фізичної терапії проявися у результатах тестів, що визначали функціонування передпліччя та китиці. Пацієнти ОГ продемонстрували статистично значуще покращення функціонування руки у порівнянні з вихідним тестуванням та параметрами КГ за всіма проведеними тестами ($p<0,05$), що свідчить про покращення структури та функції променевозап'ясткового суглобу, побутової та професійної активності. За результатами Frenchay Arm Test покращення функціональної здатності осіб КГ становило тільки 14,96%, ABILIHAND – 40,71%, DASH – 47,01%, в той час як відповідні параметри ОГ становили 53,90%, 65,65% та 66,72% (**табл. 2**).

Повторне опитування за Boston carpal tunnel questionnaire свідчили про перевагу результатів ОГ: результат SSS покращився на 50,31%, за FSS – на 49,11 (в КГ відповідно на 32,59% та 23,90%) (**рисунок 1**).

За всіма досліджуваними показниками пацієнти обох груп виявили статистично значуще кращий результат у порівнянні із вихідними даними ($p<0,05$), проте особи ОГ показали кращий результат, ніж пацієнти КГ ($p<0,05$). Це свідчить про вищу ефективність застосування активних засобів фізичної терапії при досліджуваній патології.

Обговорення отриманих результатів. Виникнення постіммобілізаційних ускладнень внаслідок травм пов'язано із декількома чинниками, які супроводжують її гостру та підгостру фази: біль, іммобілізація та утворення анатомічного структурного дефекту [3, 5]. Стійкі патологічні зміни в ділянці дистальних відділів верхніх кінцівок можуть проявитись у віддаленому періоді серйозними функціональними обмеженнями, такими, наприклад, як неможливістю стиснути руку в кулак. Відсутність нормалізації амплітуди рухів може бути пов'язана із складним клінічним перебігом травми, важким ушкодженням зв'язково-сухожилкового апарату, неповним анатомічним співпадінням (конгруентністю суглобів), атрофією м'язів, хронічними судинними та неврологічними змінами [4, 7]. В таких випадках метою фізичною терапії є вироблення компенсації за рахунок збережених тканин, якнайповніше покращення якості життя пацієнта, нормалізація виконання побутових функцій [5, 10].

Особливістю перебігу постіммобілізаційної КНСН є тісний етіологічний та патогенетичний зв'язок із клінічним перебігом загальних постіммобілізаційних змін. Ішемічні, нейротрофічні та інші зміни в тканинах спричиняють механічні та запальні порушення, що спричиняють зниження мобільності тканин, збільшують внутрішньотканинний тиск [8]. Зниження мобільності нерва під час рухів кінцівок призводить до його мікротравматизації з наступним формуванням злук, які ще більше обмежують рух нерва, порушують відтік крові та сприяють розвитку набряку сполучнотканинних оболонок нерва та компресії нервових волокон [8, 9]. В той же час ці зміни не є сильно вираженими та є потенційно зворотними, оскільки виникли на інтактному нерві і до моменту діагностики та, відповідно, корегуючого втручання пройшло небагато часу.

Враховуючи вищесказане, при створенні програми фізичної терапії ми вирішували декілька основних завдань на рівні доменів МКФ «Структура» та «Функція» – усунення больового синдрому, профілактика набряку в зоні травми, покращення крово- та лімфообігу, стимуляція провідності нерва, покращення регенерації тканин, відновлення їх мобільності, профілактику зрошень нерва з тканинами. Також дотримувались принципів активних функціональних тренувань з акцентом на виконання вправ-аналогів основних побутових дій, що могли б покращити результатів тестів у доменах «Активність» та «Участь». Врахування принципів МКФ при побудові програми фізичної терапії дало можливість формулювання індивідуальних короткота довгострокових цілей реабілітації ще на етапі

обстеження пацієнта, а також дозволило планувати та здійснювати втручання за умов застосування принципу пацієнтоцентричного підходу – найоптимальнішого для досягнення повноцінного відновного ефекту [15].

Висновки

1. У пацієнтів із постіммобілізаційною контрактурою променево-зап'ясткового суглобу, ускладненою КНСН, виявлені порушення в усіх доменах МКФ: структури і функції (за фактом болю (зокрема, нейропатичного), ряду ознак подразнення серединного нерва, обмеженням амплітуди рухів у променево-зап'ястковому суглобі, наявністю ознак тривоги та депресії), активності та участі (за опитувальниками та шкалами Frenchay Arm Test, ABILIHAND, DASH, Boston carpal tunnel questionnaire).
2. Розроблена комплексна програма фізичної терапії, створена з точки зору пацієнтоцентричної моделі реабілітації на основі принципів МКФ із переважним застосуванням активних засобів - функціонального тренування із використанням тренажерів Powerball, Theraband, комбінації теплих вологих компресів та постізометричної релаксації, масажу, кінезіотейпінгу, лікування положенням – продемонструвала статистично значуще кращий вплив ($p<0,05$) на всі досліджувані показники функціональних можливостей передпліччя та зап'ястка у порівнянні із поліклінічною реабілітаційною програмою (із переважним застосуванням пасивних методик – мануальних, преформованих фізичних факторів).

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої програми фізичної терапії на показники якості життя пацієнтів з постіммобілізаційною контрактурою променево-зап'ясткового суглоба, ускладнену компресійною нейропатією серединного нерва.

References

1. Albanese GA, Marini F, Taglione E, Gasparini C, Grandi S, Pettinelli F, et al. Assessment of human wrist rigidity and pain in post-traumatic patients. *International Conference on Rehabilitation Robotics. Proceedings.* 2019 Jun; 2019: 89-94. doi: 10.1109/ICORR.2019.8779508
2. Crowe CS, Massenburg BB, Morrison SD, Chang J, Friedrich JB, Abady GG, et al. Global trends of hand and wrist trauma: a systematic analysis of fracture and digit amputation using the Global Burden of Disease 2017 Study. *Injury prevention: journal of the International Society for Child and Adolescent Injury Prevention*. 2020 Oct; 26(Suppl 1): i115-i124. doi: 10.1136/injuryprev-2019-043495
3. Giummarra MJ, Cameron PA, Ponsford J, Ioannou L, Gibson SJ, Jennings PA, et al. Return to Work After Traumatic Injury: Increased Work-Related Disability in Injured Persons Receiving Financial Compensation is Mediated by Perceived Injustice. *Journal of Occupational Rehabilitation.* 2017; 27(2): 173-85. doi: 10.1007/s10926-016-9642
4. 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
5. Byrchak VM, Duma ZV, Aravitska MG. Zminy psykho-emotsiynoho stanu ta funktsionalnykh mozhlyvostey peredplichchya ta zapyastka yak marker efektyvnosti fizychnoyi terapiyi patsiyentiv z postimmobilizatsiynymy kontrakturamy vnaslidok perelomiv dystalnykh viddiliv kistok peredplichchya [Changes in the psycho-emotional state and functionality forearm and wrist as a marker of efficiency of physical therapy of patients with post-mobilization contractures be-cause of distal forearm fractures]. *Art of Medicine*. 2020; 2(14): 23-31. [Ukrainian]. doi: 10.21802/artm.2020.2.14.23
6. Koval NP, Aravitska MG. Efektyvnist korektsiyi pokaznykiv ryzyku padinnya ta fizychnoho statusu v osib pokhyloho viku z starechoyu asteniyeyu ta metabolichnym syndromom zasobamy fizychnoyi terapiyi [Effect of Physical Therapy on Fall-Risk and Physical Status in Older Adults with Frailty and Metabolic Syndrome]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu. 2020; 5(6): 282–291.* [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.06.282
7. 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
8. Bismak H, Shestopal N. The dynamics of the functional indicators of the upper limb with firearm wounds of the forearm and the hand brush in the combination with peripheral nerves damage. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020; 20(1): 298–307. doi: 10.7752/jpes.2020.s104
9. Bobowik PŻ. Effectiveness of physiotherapy in carpal tunnel syndrome (CTS). *Advances in Rehabilitation/ Postępy Rehabilitacji*. 2019; 2: 47–58. doi: 10.5114/areh.2019.85023
10. 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]
11. Byrchak V, Duma Z, Aravitska M. Effectiveness of the active physical therapy in restoring wrist and hand functional ability in patients with immobility-induced contracture of the wrist joint complicated by median nerve

entrapment owing to distal forearm fracture. *Journal of Physical Education and Sport.* 2020; 20 (6): 3599–3606. doi: 10.7752/jpes.2020.06485

12. 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. [Russian]. doi: 10.18821/1681-3456-2017-16-4-216-218
13. Kellam JF. Educational video — AO/OTA fracture and dislocation classification 2018 revisions [Internet]. Available from: https://classification.aoeducation.org/video.html
14. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy. Perelomy dystal'noho metaepifiza promenevoyi kistky [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Fractures of the distal metaepiphysis of the radius]. *Litopys of traumatology and orthopedics.* 2018; 1-2: 178-97. [Ukrainian]
15. The International Classification of Functioning, Disability and Health: ICF. Geneva, Switzerland; 2001.
16. Patent 134145 Ukraine, MPK A61F 7/02. Sposib kompleksnoyi reabilitatsiyi khvorykh z kontrakturamy promenevo-zapyastkovykh 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]
17. Belova AN, Shchepetov ON. *Shkaly, testy i oprosniki v meditsinskoy reabilitatsii* [Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation]. M: Antidor; 2002. [Russian]
18. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Brexelle J, Cunin G, et al. Douleur Neuropathique 4 questions - DN4. *Pain*. 2005; 114: 29-36.
19. Wade DT. Measurement in neurological rehabilitation. *Curr Opin Neurol Neurosurg*. 1992; 5(5): 682-6.
20. Levine DW, Simmons BP, Koris MJ, Daltroy LH, Hohl GG, Fossel AH, et al. A self-administered questionnaire for the assessment of severity of symptoms and functional status in carpal tunnel syndrome. *J Bone Joint Surg Am*. 1993; 75(11): 1585-92.

УДК 616-001.5+615.8

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ СРЕДСТВ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО И ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА КИСТИ ЛИЦ С КОМПРЕССИОННОЙ НЕЙРОПАТИЕЙ СРЕДИННОГО НЕРВА КАК ПОСТИММОБИЛИЗАЦИОННОГО ОСЛОЖНЕНИЯ ПЕРЕЛОМОВ ДИСТАЛЬНОГО ОТДЕЛА КОСТЕЙ ПРЕДПЛЕЧЬЯ

Бырчак В. М.

Резюме. Социальная несостоятельность больных с травмами кисти обусловлена ограничением возможностей профессионально-трудовой деятельности (снижением квалификации, ограничением возможности обучения и переобучения, невозможности работать по специальности), что обосновывает поиск новых методов их реабилитации.

Цель – определение эффективности воздействия средств физической терапии на показатели неврологического и функционального статуса кисти лиц с компрессионной нейропатией срединного нерва как постиммобилизационного осложнения переломов дистальных отделов костей предплечья.

Обследовано 56 человек с постиммобилизационными контрактурами лучезапястного сустава, осложненными компрессионной нейропатией срединного нерва, в результате перелома костей дистальных отделов предплечья. Они были разделены на две группы: контрольную (занимались согласно принципам поликлинической реабилитации с преобладанием пассивных средств – мануальные техники, преформированные физические факторы) и основную (занимались по разработанной программе физической терапии на основе принципов Международной классификации функционирования с преобладанием активных средств – функциональная тренировка; массаж; теплый влажный компресс в сочетании с постизометрической релаксацией мышц, лечение положением; кинезиологическое тейпирование). Эффективность программы оценивали по наличию и степени боли (по VAS и DN4), результатам гониометрии, признакам раздражения срединного нерва (Phalen, Hoffmann-Tinel, Durkan), опросников Frenchay Arm Test, ABILIHAND, DASH, Boston carpal tunnel questionnaire.

После реабилитационного вмешательства у всех обследованных лиц выявлено уменьшение интенсивности боли в покое и при движении (по VAS). Уменьшились признаки компрессионной нейропатии срединного нерва (интенсивность боли по опроснику DN4, распространенность специфических симптомов, результаты количественной оценки Boston carpal tunnel questionnaire). Произошло улучшение в функционировании верхней конечности по шкалам ABILIHAND, DASH, Frenchay Arm Test. По всем

исследуемым показателям пациенты обеих групп выявили статистически значимо лучший результат по сравнению с исходными данными (p <0,05), однако лица основной группы показали лучший результат, чем пациенты контрольной группы (p <0,05).

Разработанная программа физической терапии с преимущественным применением активных реабилитационных средств выявила статистически значимое лучшее влияние на показатели неврологического и функционального статуса кисти лиц с компрессионной нейропатией срединного нерва как постиммобилизационного осложнения переломов дистальных отделов костей предплечья

Ключевые слова: реабилитация, травма, карпальный туннельный синдром.

UDC 616-001.5+615.8

Effectiveness of the Influence of Physical Therapy on the Indicators of the Neurological and Functional Status of the Hand in People with Compression Neuropathy of the Median Nerve as a Postimmobilization Complication of Fractures of the Distal Forearm Bones

Byrchak V. M.

Abstract. The social inconsistency of patients with hand injuries is due to the limitation of the possibilities of professional and labor activity (reduced qualifications, limited opportunities for training and retraining, inability to work in their specialty), which justifies the search for new methods of their rehabilitation.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of physical therapy on the indicators of the neurological and functional status of the hand in patients with compression neuropathy of the median nerve as a postimmobilization complication of fractures of the distal forearm bones.

Material and methods. The study involved 56 people with postimmobilization contractures of the wrist joint, complicated by compression neuropathy of the median nerve, as a result of fracture of the bones of the distal forearm. They were divided into two groups: the control group (they practiced according to the principles of polyclinic rehabilitation with a predominance of passive means like manual techniques, preformed physical factors) and the main group (they were engaged in a developed physical therapy program based on the principles of International Classification of Functioning, Disability and Health with a predominance of active means like functional training; massage; warm wet compress combined with post-isometric muscle relaxation, posture treatment; kinesiological taping). The effectiveness of the program was assessed by the presence and degree of pain (VAS and DN4), goniometry results, signs of median nerve irritation (Phalen, Hoffmann-Tinel, Durkan), French Arm Test, ABILIHAND, DASH, Boston carpal tunnel questionnaire.

Results and discussion. After the rehabilitation intervention, all examined patients showed a decrease in the intensity of pain at rest and during movement (according to VAS). Signs of compression neuropathy of the median nerve decreased (pain intensity according to the DN4 questionnaire, the prevalence of specific symptoms, the results of a quantitative assessment of the Boston carpal tunnel questionnaire). There was an improvement in the functioning of the upper limb according to the ABILIHAND, DASH, French Arm Test scales. For all the studied parameters, the patients of both groups showed a statistically significantly better result compared to the initial data (p <0.05). However, the patients of the main group showed a better result than the patients of the control group (p <0.05).

Conclusion. The developed program of physical therapy with the predominant using of active rehabilitation means revealed a statistically significant better effect on the indicators of the neurological and functional status of the hand in persons with compression neuropathy of the median nerve as a postimmobilization complication of fractures of the distal forearm bones

Keywords: rehabilitation, trauma, carpal tunnel 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.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.263
УДК 616.718.4-001.5-053.9
Грицуляк Б. В.[1], Полатайко Ю. О.[1],
Герич Р. П.[1], Данильченко С. І.[2]

ДИНАМІКА ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З ХВОРОБОЮ ПАРКІНСОНА ТА СИНДРОМОМ СТАРЕЧОЇ АСТЕНІЇ З НАСЛІДКАМИ ПЕРЕЛОМУ ШИЙКИ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ ПІД ВПЛИВОМ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ

[1]Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, Івано-Франківськ, Україна
[2]Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

bohdanhrytsuliak@gmail.com

Високий ризик падіння пацієнтів з хворобою Паркінсона призводить до травматичних наслідків, зокрема, до переломів шийки стегнової кістки. Предикторами падінь є похилий вік, саркопенія, поліморбідність. Всі перераховані стани є самостійними показаннями для проведення реабілітаційних заходів; але їх поєднання у одного пацієнта повинно вносити у відновний процес специфічні риси, спрямовані на нівелювання ознак кожного захворювання.

Мета – оцінити динаміку функціональної активності осіб похилого віку з хворобою Паркінсона та старечою астенією з наслідками переломів шийки стегнової кістки під впливом засобів фізичної терапії.

Обстежений 21 пацієнт похилого віку з хворобою Паркінсона та синдром старечої астенії у відновному періоді після перелому шийки стегнової кістки. Їх було поділено на дві групи: 1 (займались згідно принципів поліклінічної реабілітації із переважанням застосування преформованих фізичних факторів та загальних принципів лікувальної фізичної культури) та 2 (займались за розробленою програмою фізичної терапії з акцентом на функціональний тренінг, спрямований на покращення фізичних якостей, рухового стереотипу, в першу чергу пересування та самообслуговування з врахуванням поліморбідності патології). Ефективність програми оцінювали за результатами Barthel Activities of daily living Index та Lawton Instrumental activities of daily living Scale.

У пацієнтів похилого віку з хворобою Паркінсона та синдромом старечої астенії у відновному періоді після перелому стегнової кістки виявляється низький рівень базової (за індексом Бартел) та інструментальної (за шкалою Лоутона) функціональних активностей, що призводить до обмежень у побутовій діяльності та самообслуговуванні. Розроблена програма фізичної терапії виявила статистично значуще кращий вплив на показники базової та інструментальної функціональних активностей обстежених осіб у порівнянні із загальною поліклінічною програмою: приріст загального рівня базової функціональної активності індексу Бартел в групі 1 становив 15,52%, в групі 2 – 35,59% ($p<0,05$). Покращення загального балу інструментальної активності за шкалою Лоутон в групі 1 становило 18,70%, в групі 2 – 36,11% ($p<0,05$).

Пацієнти похилого віку з поліморбідною патологією при травматичних ушкодженнях кісток потребують складання патогенетично обґрунтованих програм фізичної терапії з урахуванням та корекцією специфіки кожного захворювання, що підвищує загальну ефективність реабілітації і, як наслідок, функціональну активність хворих.

Ключові слова: реабілітація, саркопенія, паркінсонізм, травма, контрактура.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника; є фрагментом дослідження «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № держ. реєстрації 0110U001671.

Вступ. Хвороба Паркінсона (ХП) – хронічне прогресуюче захворювання головного мозку, що головним чином пов'язане з дегенерацією дофамінергічних нейронів чорної субстанції, накопиченням в них білка α-синуклеїну та утворенням тілець Леві, що викликає різні рухові розлади [1, 2]. Поряд з рухової симптоматикою (гіпокінезія, ригідність м'язів, тремор спокою та постуральна нестійкість) у хворих розвивається широкий спектр немоторних розладів у вигляді вегетативної дисфункції (ортостатична гіпотензія, закрепи, порушення потовиділення), інтелектуально-мнестичних розладів, порушення сну та неспання, порушення нюху, себореї, больового синдрому, нервово-психічних симптомів (апатія, депресія, тривога, панічні атаки, тощо) [2, 3]. Повільність та незручність рухів, скутість м'язів, ускладненість початку рухів, пору-

шений контроль над положенням тіла, тремор та мимовільні рухи призводять до змін постави, ходи, побутової активності [4].

Падіння – це часта супутня ХП та синдрому паркінсонізму в цілому проблема, яка веде до травматизму (вивихи, синці, переломи, тощо). Факторами ризику та предикторами падінь є похилий вік, значна тривалість ХП, супутні нейром'язово-скелетні зміни, зниження сили м'язів ніг, зміни пропріоцепції та швидкості ходи, підвищена варіабельність ходи, «замерзання» ходи [3, 4]. Порушення ходьби при ХП проявляються у вигляді розладів її ініціації, зменшення швидкості, довжини та висоти кроку. На ранніх стадіях це не викликає серйозних проблем, але у міру прогресування ХП вони стають складнішими, додається ахейрокінез, флексорна поза, постуральна нестійкість, приєднується феномен застигання, що збільшує ризик падінь [4].

Ще одним важливим фактором ризику падіння при ХП є підвищений ризик розвитку остеопорозу. За оцінками авторів, у пацієнтів з ХП майже у 2 рази вище ризик розвитку переломів [5]. У поєднанні з підвищеним ризиком розвитку остеопорозу, падіння може привести до появи астазобазофобії, що призводить до зниження рівня рухової активності та подальшого збільшення причин для падінь [5, 6].

Прийом препаратів леводопи також пов'язаний з підвищенням ризику розвитку переломів. Це спричинено, з одного боку, здатністю препаратів леводопи знижувати мінеральну щільність кісткової тканини, з іншого – збільшенням рухливості пацієнтів без покращення постуральної стійкості, що дозволяє хворим рухатися більш вільно, зберігаючи при цьому високий ризик падінь [5, 6, 7].

У свою чергу, саркопенія, асоційована із віком та синдромом старечої астенії (САС) також достовірно асоціюється зі збільшенням частоти падінь, що має низьку несприятливим медико-соціальних наслідків, таких як формування страху повторних падінь, високий ризик травматизації, включаючи широкий спектр наслідків - від травм м'яких тканин до переломів шийки стегна та черепно-мозкової травми різного ступеня вираженості [8, 9, 10, 11].

Всі перераховані захворювання є самостійними показаннями для проведення реабілітаційних заходів; але їх поєднання у одного пацієнта повинно вносити у відновний процес специфічні риси, спрямовані на нівелювання ознак кожного патологічного стану.

Мета дослідження – оцінити динаміку функціональної активності осіб похилого віку з ХП та САС з наслідками переломів шийки стегнової кістки під впливом засобів фізичної терапії.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 21 пацієнта похилого віку з ХП та САС після перелому шийки стегнової кістки. Критерії включення у дослідження: похилий вік (60-75 років); стадія ХП 3.0 та 4.0 за Хен та Яр, корегована індивідуальною схемою медикаментозних препаратів; наявність САС (діагностованого за скринінговим опитувальником «Вік не перешкода» [8]); відновний період після перелому шийки стегнової кістки (який виник внаслідок попереднього падіння), корегованого остеомедулярним остеосинтезом (6-7 місяців після операції) [12]; можливість самостійного пересування (у тому числі з опорними засобами); відсутність загострення хронічної або гострої патології внутрішніх органів на момент проведення обстеження. Критерії виключення з групи дослідження: гострий стан або загострення патології внутрішніх органів на момент проведення обстеження; наявність ревматичних або неврологічних порушень у ділянці травмованої або неушкодженої нижньої кінцівки в анамнезі або на момент первинного обстеження; наявність деменції середнього або важкого ступеня.

Обстежених осіб методом простої рандомізації було поділено на дві групи. Група контролю (КГ - 6 чоловіків та 4 жінок віком 66,2±2,4 роки) проходила реабілітацію згідно принципів, рекомендованих до застосування у постіммобілізаційному періоді при переломах шийки стегна із застосуванням преформованих фізичних факторів та загальних принципів лікувальної фізичної культури [13]. Групу порівняння (ГП, 7 чоловіків, 4 жінок віком 66,2±2,1 роки) склали особи, які проходили реабілітацію із застосуванням розробленої програми фізичної терапії (ФТ) з акцентом на функціональне тренування, що враховувало поліморбідність патології.

Розроблена програма ФТ тривала 3 місяці; корегуючі заняття проводились тричі на тиждень. Її основним елементом (в рамках кінезітерапії) був функціональний тренінг, спрямований на покращення фізичних якостей та покращення рухового стереотипу, в першу чергу пересування та самообслуговування, з врахуванням ознак ХП та САС. Програму створювали з врахуванням постановки та послідовного досягнення індивідуальних коротко- та довготермінових цілей реабілітації. Головними завданнями застосування фізичних вправ була вертикалізація, поліпшення показників ходьби (довжини кроку, швидкості ходьби), збільшення амплітуди рухів, фізичних якостей (сили, витривалості, гнучкості, спритності, швидкості) та рівноваги. При цьому застосовували комплекс вправ, що включав в себе активні та пасивні рухи для кінцівок та хребта, розтяжку, аеробні та анаеробні вправи, тренування на біговій доріжці та велотренажері, ходу із зоровими або слуховими орієнтирами.

Враховували, що при ХП здійснювати рухи за власною ініціативою важче, ніж по спонуканню, отриманого від зовнішнього імпульсу [5, 17]. Тому для поліпшення ходи застосовували зовнішні стимули. Слухові орієнтири (ритмічні слухові команди) визначають зовнішній ритм, який дозволяє компенсувати дисфункцію базальних гангліїв, або (у разі зорових орієнтирів) створюють зоровий напрямок ходьби, що активує мозочковий та зорово-руховий контроль [14, 15]. Корекція ходи була спрямована на збільшення довжини і висоти кроку, швидкісних показників, корекцію ініціації ходьби, застигання і профілактику падінь. На початкових періодах програми вправи виконували з полегшених вихідних положень, дотримувались правил безпеки щодо профілактики падіння. Компенсація САС в рамках апробованої програми здійснювалась не тільки за рахунок фізичного тренування, але й за рахунок модифікації харчування – збільшення зживання білка, продуктів, багатих кальцієм, перебування на відкритому повітрі для збільшення вироблення вітаміну D в шкірі. Також навчали пацієнта та членів його родини правилам безпечного пересування (повільно, у взутті на низькому каблуку, при потребі – із допоміжними засобами пересування), створення безпечного середовища в домашніх умовах (відсутність килимів, гострих кутів меблів, тощо); застосовували елементи ерготерапії для полегшення самообслуговування та побутової активності (враховуючи наявність гіперкінезів та ригідності).

Ефективність розробленої програми ФТ визначали за функціональною активністю в динаміці до та після впровадження.

Базову функціональну активність визначали за індексом Бартел (Barthel Activities of daily living Index), який включає 10 пунктів, що належать до сфери самообслуговування та мобільності. Оцінка рівня повсякденної активності проводили за сумою балів, визначених у хворого по кожному з розділів тесту. Максимальний сумарний бал за тестом становив 100. Показник від 0 до 20 балів відповідав повній залежності, від 21 до 60 балів - вираженій залежності, від 61 до 90 балів - помірній, від 91 до 99 балів - легкій залежності у повсякденному житті [17].

Інструментальну функціональну активність оцінювали за шкалою Лоутона (Lawton Instrumental activities of daily living Scale), яка складається з 8 завдань, що оцінюються в 1 бал (при можливості виконання завдання) або 0 балів (якщо пацієнти не можуть виконати завдання). Відповідно загальна кількість балів варіює в діапазоні від 0 (не може виконати всі завдання та залежить від допомоги) до 8 (може виконати всі завдання та функціонувати незалежно) [17].

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». У всіх включених в дослідницький проект було отримано інформовану згоду на участь у ньому. Протокол дослідження було обговорено та затверджено на засіданні комісії з біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, рішенням якої воно було схвалено.

Статистичну обробку отриманих результатів (розрахунок середнього арифметичного значення $(\overline{x} \pm S)$ та середнього квадратичного відхилення (S); оцінку достовірності отриманих показників за критерієм Стьюдента) здійснювали за допомогою програми «Microsoft Excel» 6.0. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження. При первинному обстеженні осіб з САС та ХП, які перебували у відновному періоді реабілітації після перелому шийки стегнової кістки, визначено низькі показники базової функціональної та інструментальної активності, очевидно внаслідок порушення м'язово-координаційних співвідношень та високого ризику падіння [7].

Аналіз рухових завдань індексу Бартел показав, що досліджені пацієнти при первинному обстеженні характеризувались низьким рівнем можливості виконання рухів, пов'язаних із самообслуговуванням. Особливо це було помітно при виконанні дій за участю нижньої кінцівки та складно-координаційних просторових рухів – одягання, прийом ванни, відвідування туалету, пересування, підйом по сходах (**табл. 1**). У той же час зниженими були такі види активності як приймання їжі та особиста гігієна (внаслідок тремору, гіпокінезії). Також пацієнти відмічали порушення контролю тазових органів, що пов'язано із особливостями клінічного перебігу ХП. Загальних рівень базової функціональної активності за індексом Бартел в обох групах оцінювався як виражена залежність.

Низьким рівнем також характеризувалися результати інструментальної функціональної активності за шкалою Лоутона (**табл. 2**). Для виконання цього виду активності пацієнти повинні виявити такі якості як достатній рівень дрібної моторики, можливість виконання складно-координаційних рухів, відсутність виражених проявів деменції.

Параметри обстежених осіб розподілилися наступним чином. Пацієнти виявили достатній результат за видами активності, які не потребували високого рівня фізичних якостей – телефонні дзвінки, прийом ліків, фінансові операції (відсутність деменції середнього або важкого ступеня, яка би знизила когнітивні можливості для виконання цих

Таблиця 1 – Динаміка базової функціональної активності за індексом Бартел у осіб похилого віку з САС та ХП у відновному періоді після перелому шийки стегнової кістки під впливом програми ФТ ($\overline{x} \pm S$)

Тест	КГ (n=10)		ГП (n=11)	
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
Приймання їжі	8,42±0,42	8,56±0,32	8,36±0,20	9,42±0,27°●
Особиста гігієна	3,82±0,25	4,12±0,16	3,77±0,18	4,81±0,17°●
Одягання	4,22±0,34	5,36±0,24°	4,14±0,09	7,26±0,34°●
Прийом ванни	1,14±0,08	1,81±0,06°	1,19±0,05	3,45±0,11°●
Контроль сечовипускання	7,09±0,29	7,35±0,43	7,01±0,31	8,49±0,16°●
Контроль дефекації	7,05±0,41	7,68±0,57	7,11±0,15	8,36±0,24°●
Відвідування туалету	5,12±0,11	6,61±0,32°	5,16±0,22	8,06±0,19°●
Вставання з ліжка (пересування з ліжка на стілець і назад)	5,73±0,13	7,63±0,24°	5,68±0,19	12,11±0,22°●
Пересування (на рівній поверхні)	8,36±0,51	10,72±0,92°	8,21±0,37	13,65±0,14°●
Підйом по сходах	3,42±0,23	4,52±0,09°	3,31±0,18	8,13±0,09°●
Загальний бал	54,37±1,38	64,36±2,05°	53,94±1,25	83,74±1,42°●

Примітки: **°** – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ГП

дій, була критерієм включення у дослідження). У той же час виражено погіршились можливість виконання таких дій як покупки, приготування їжі, ведення побуту, користування транспортом (**табл. 2**).

При первинному обстеженні результати представників КГ та ГП статистично значуще не відрізнялись між собою (p>0,05), що дало можливість залучати їх до подальшого дослідження.

Повторне обстеження осіб з ХП та САС у відновному періоді після перелому шийки стегнової кістки, проведене після відновного втручання, показало наступний результат. У КГ статистично значуще покращення відбулося не за всіма параметрами: відносно вихідного результату не відбулося змін за пунктами активності «Приймання їжі», «Особиста гігієна», «Контроль сечопуску та дефекації» (p>0,05) (**табл. 1**). У той же час у ГП під впливом програми фізичної терапії (побудованої згідно коротко- та довготривалих індивідуальних цілей) реабілітації вдалося досягнути покращення за всіма оцінюваними пунктами базової функціональної активності індексу Бартел відносно результатів первинного обстеження (p<0,05). Загальний показник базової активності в обох груп досяг рівня помірної залежності, але показник ГП був статистично значуще кращим, ніж КГ (p<0,05): приріст загального рівня становив в КГ 15,52%, в ОГ – 35,59%.

Аналіз тестових запитань інструментальної функціональної активності за шкалою Лоутона засвідчив, що за пунктами, які не потребували стійкості у положенні стоячи (телефонні дзвінки, прийом ліків, фінансові операції) пацієнти обох груп показали високий результат на рівні первинного

Таблиця 2 – Динаміка інструментальної функціональної активності за шкалою Лоутона у осіб похилого віку з САС та ХП у відновному періоді після перелому шийки стегнової кістки під впливом програми ФТ ($\overline{x} \pm S$)

Тест	КГ (n=10)		ГП (n=11)	
	Первинне обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
Телефонні дзвінки	0,81±0,04	0,85±0,08	0,78±0,07	0,84±0,04
Покупки	0,42±0,05	0,60±0,04°	0,45±0,07	0,87±0,04°●
Приготування їжі	0,54±0,04	0,68±0,06°	0,56±0,04	0,91±0,03°●
Ведення домашнього побуту	0,32±0,09	0,55±0,06°	0,29±0,06	0,82±0,04°●
Прання	0,36±0,08	0,48±0,07	0,31±0,05	0,64±0,05°●
Користування транспортом	0,15±0,04	0,33±0,07°	0,18±0,03	0,78±0,06°●
Прийом ліків	0,87±0,03	0,92±0,04	0,91±0,03	0,92±0,02
Фінансові операції	0,79±0,06	0,83±0,05	0,82±0,02	0,85±0,03
Загальний бал	4,26±0,15	5,24±0,22°	4,30±0,16	6,73±0,25°●

Примітки: **°** – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ГП

обстеження (p>0,05). За всіма іншими (крім прання) активностями шкали Лоутон пацієнти КГ показали статистично значущий відносно первинного обстеження приріст (p<0,05). Натомість особи ГП показали покращення не тільки відносно первинного обстеження, але й відносно аналогічних показників КГ (p<0,05). Покращення загального балу інструментальної активності за шкалою Лоутон в КГ становило 18,70%, в ОГ – 36,11%.

Обговорення отриманих результатів. Провідне місце в лікуванні хвороби Паркінсона займає дофамінергічна терапія, хоча медикаментозне лікування є переважно замісною терапією, оскільки не зупиняє прогресуючий нейродегенеративний процес у підкіркових та інших структурах головного мозку, що мають не тільки дофамінергічну медіацію [1]. Тому зі збільшенням тривалості захворювання відбувається неухильне наростання рухових, вегетативних та когнітивних симптомів навіть на тлі адекватної лікарської стратегії [3, 4].

У зв'язку з цим постає питання про пошук інших коригуючих підходів до реабілітації хворих з цим захворюванням. Новітній зарубіжний досвід показує, що найефективнішими є створення та реалізація на практиці мультидисциплінарного підходу до реабілітації таких пацієнтів [1, 2]. Така стратегія лікування істотно зменшує вираженість не тільки основних рухових симптомів, але й таких немоторних порушень як когнітивні та афективні розлади, що призводить до суб'єктивного та об'єктивного поліпшення показників якості життя [2, 5].

Фізична терапія займає провідне місце серед немедикаментозних засобів корекції ХП. Заняття з фізичним терапевтом спрямовані на зміцнення м'язів кінцівок, м'язового корсету, корекцію патологічної ходьби, що сприяють зниженню м'язового тонусу, допомагають пацієнту краще реагувати на медикаментозне лікування [1, 7].

Одночасно з руховою реабілітацією пацієнтам з ХП необхідна психотерапевтична підтримка. Часто хвороба впливає на зовнішність людини: змінюється вираз обличчя, виражено збіднюється міміка, стає тихим голос. При прогресуванні хвороби страждає артикуляція. В силу обмеження рухів хворим важко займатися звичними справами. Робота з психотерапевтом на тлі фізичної активності допомагає подолати емоційно-пригнічений стан, навчити пацієнта адекватно сприймати себе, зменшити зовнішні ознаки хвороби [1].

Через порушення в роботі м'язів при прогресуванні захворювання у пацієнта можуть виникати проблеми з промовою і ковтанням. Для корекції цих станів необхідні регулярні заняття з логопедом, ефективність роботи якого теж можна підвищити спеціальними вправами [2].

Ерготерапія, яка тісно пов'язана із фізичною терапією, допомагає пацієнтам зберігати незалежність у повсякденному житті, в побуті, пристосуватися до хвороби, стати менш залежним від її симптомів [1, 4]. Фахівці цих профілів проводять діагностику порушень з точки зору здатності до самообслуговування (одягання, умивання, прийом і приготування їжі), виконання професійних обов'язків, складають індивідуальну програму занять для відновлення тих навичок, який в першу чергу необхідні пацієнту, доцільність чого підтверджено у нашому дослідженні.

Отже, завданням ФТ при поліморбідній патології осіб похилого віку є відновлення порушених рухових функцій, підтримання оптимальної мобільності та самостійності пацієнта впродовж максимально тривалого періоду часу, поліпшення якості життя шляхом підтримки або збільшення незалежності пацієнта, безпеки і благополуччя [1, 5, 9]. У розробленій програмі це досягалося за рахунок покращення базової та інструментальної функціональних активностей, що призводить до зниження обмежень в побутовій та професійній діяльності.

Висновки

1. У пацієнтів похилого віку з хворобою Паркінсона та синдромом старечої астенії у відновному періоді після перелому стегнової кістки виявляється низький рівень базової (за індексом Бартел) та інструментальної (за шкалою Лоутона) функціональних активностей, що призводить до обмежень у побутовій діяльності та самообслуговуванні.
2. Розроблена програма фізичної терапії, створена з точки зору пацієнтоцентричної моделі реабілітації із врахуванням специфіки поліморбідного стану з акцентом на функціональний тренінг (спрямований на покращення фізичних якостей, рухового стереотипу, самообслуговування з врахуванням ознак паркінсонізму та старечої астенія) виявила статистично значуще кращий вплив на показники базової та інструментальної функціональних активностей обстежених осіб у порівнянні із загальною поліклінічною програмою (p<0,05).
3. Пацієнти похилого віку з поліморбідною патологією при травматичних ушкодженнях кісток потребують складання патогенетично обґрунтованих програм фізичної терапії з урахуванням та корекцією специфіки кожного захворювання, що підвищує загальну ефективність реабілітації і, як наслідок, функціональну активність.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої програми фізичної терапії на показники немоторних проявів та психоемоційного стану у осіб похилого віку з САС та ХП у відновному періоді після перелому шийки стегнової кістки.

References

1. Lee J, Choi M, Yoo, Y. A Meta-Analysis of Nonpharmacological Interventions for People With Parkinson's Disease. *Clinical Nursing Research*. 2017; 26(5): 608-631. doi: 10.1177/1054773816655091
2. Amara AW, Memon AA. Effects of Exercise on Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Clinical Therapeutic*. 2018; 40(1): 8-15. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.11.004
3. Hulbert S, Rochester L, Nieuwboer A, Goodwin V, Fitton C, Chivers-Seymour K, et al. «Staying safe» - a narrative review of falls prevention in people with Parkinson's - «PDSAFE». *Disability and Rehabilitation*. 2019; 41(21): 2596-2605. doi: 10.1080/09638288.2018.1471167
4. Tan L, Wang Y, Zhou L, Shi Y, Zhang F, Liu L, et al. Parkinson's disease and risk of fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS One*. 2014; 9 (4): e94379. doi: 10.1371/journal.pone.0094379
5. Vieira de Moraes Filho A, Chaves SN, Martins WR, Tolentino GP, de Cássia Pereira Pinto Homem R. Progressive Resistance Training Improves Bradykinesia, Motor Symptoms and Functional Performance in Patients with Parkinson's Disease. *Clinical Interventions in Aging.* 2020; 23 (15): 87-95. doi: 10.2147/CIA.S231359
6. Byrchak V, Duma Z, Aravitska M. Effectiveness of the active physical therapy in restoring wrist and hand functional ability in patients with immobility-induced contracture of the wrist joint complicated by median nerve entrapment owing to distal forearm fracture. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020; 20 (6): 3599–3606. doi: 10.7752/jpes.2020.06485
7. Hrytsulyak BV, Polatayko YuO, Herych RP. Korektsiya ryzyku padinnya pislya perelomiv stehnovoyi kistky zasobamy fizychnoyi terapiyi u patsiyentiv pokhyloho viku z parkinsonizmom ta syndromom starechoyi asteniyi [Correction of the fall-risk after femoral bone fractures by means of physical therapy in elderly patients with parkinsonism and frailty]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2020; 4(14):70-78. [Ukrainian]. doi: 10.31612/2616-4868.4(14).2020.06
8. Skybchyk VA, Bablyak SD. Syndrom starechoyi asteniyi (frailty) — suchasna problema herontolohichnoyi medytsyny [Frailty - current problem of geriatric medicine]. *Hypertension*. 2018; 4(60): 12-18. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-1485.4.60.2018.141770
9. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al.; Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2016; 17(12): 1163.e1-1163.e17. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.010
10. Koval N, Aravitska M. Efektyvnist korektsiyi pokaznykiv ryzyku padinnya ta fizychnoho statusu v osib pokhyloho viku z starechoyu asteniyeyu ta metabolichnym syndromom zasobamy fizychnoyi terapiyi [Effect of Physical Therapy on Fall-Risk and Physical Status in Older Adults with Frailty and Metabolic Syndrome]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. *2020; 5(6): 282–91*. doi: 10.26693/jmbs05.06.282 [Ukrainian]
11. Byrchak VM, Duma ZV, Aravitska MG. Zminy psykho-emotsiynoho stanu ta funktsionalnykh mozhlyvostey peredplichchya ta zapyastka yak marker efektyvnosti fizychnoyi terapiyi patsiyentiv z postimmobilizatsiynymy kontrakturamy vnaslidok perelomiv dystalnykh viddiliv kistok peredplichchya [Changes in the psycho-emotional state and functionality forearm and wrist as a marker of efficiency of physical therapy of patients with post-mobilization contractures because of distal forearm fractures]. *Art of Medicine.* 2020; 2(14): 23-31. [Ukrainian]. doi: 10.21802/artm.2020.2.14.23
12. Kalashnikov AV, Malyk VD. Likuvannya perelomiv shyyky stehnovoyi kistky (ohlyad literaturnykh dzherel) [Treatment of fractures of the femoral neck (review of literature sources)]. *Bulletin of morphology*. 2017; 1(23): 156-162. [Ukrainian]
13. Noreyko SB, Zenchenkov IP, Fedoryshyn RP, Savelyev M. Fizychna reabilitatsiya pry perelomi stehnovoyi kistky [Physical rehabilitation for femoral fracture]. *Science and education*. 2014; 4: 115-118. [Ukrainian]
14. Ridgel AL, Phillips RS, Walter BL, Discenzo FM, Loparo KA. Dynamic High-Cadence Cycling Improves Motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Front Neurol*. 2015; 2: 194. doi: 10.3389/fneur.2015.00194
15. Ramazzina I, Bernazzoli B, Costantino C. Systematic review on strength training in Parkinson's disease: an unsolved question. *Clinical Interventions in Aging.* 2017; 31(12): 619-628. doi: 10.2147/CIA.S131903
16. Mahoney FI, Barthel DW. Functional Evaluation: The Barthel Index. *Md State Med J*. 1965; 14: 61-5.
17. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist*. 1969; 9(3): 179-86.

УДК 616.718.4-001.5-053.9

ДИНАМИКА ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С БОЛЕЗНЬЮ ПАРКИНСОНА И СИНДРОМОМ СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИИ С ПОСЛЕДСТВИЯМИ ПЕРЕЛОМА ШЕЙКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ ПОД ВЛИЯНИЕМ СРЕДСТВ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

Грицуляк Б. В., Полатайко Ю. А., Герич Р. П., Данильченко С. И.

Резюме. Высокий риск падения пациентов с болезнью Паркинсона приводит к травматическим последствиям, в частности, к переломам шейки бедренной кости. Предикторами падений являются пожилой возраст, саркопения, полиморбидность. Все перечисленные состояния являются самостоятельными показаниями для проведения реабилитационных мероприятий; но их сочетание у одного пациента должно вносить в восстановительный процесс специфические черты, направленные на нивелирование признаков каждого заболевания.

Цель – оценить динамику функциональной активности пожилых людей с болезнью Паркинсона и старческой астенией с последствиями переломов шейки бедренной кости под влиянием средств физической терапии.

Обследован 21 пациент пожилого возраста с болезнью Паркинсона и синдром старческой астении в восстановительном периоде после перелома шейки бедренной кости. Пациенты были разделены на две группы: 1 (занимались согласно принципам поликлинической реабилитации с преобладанием применения преформированных физических факторов и общих принципов лечебной физической культуры) и 2 (занимались по разработанной программе физической терапии с акцентом на функциональный тренинг, направленный на улучшение физических качеств, двигательного стереотипа, в первую очередь передвижения и самообслуживания с учетом полиморбидности патологии). Эффективность программы оценивали по результатам Barthel Activities of daily living Index и Lawton Instrumental activities of daily living Scale.

У пациентов пожилого возраста с болезнью Паркинсона и синдромом старческой астении в восстановительном периоде после перелома бедренной кости диагностируется низкий уровень базовой (по индексу Бартел) и инструментальной (по шкале Лоутона) функциональных активностей, что приводит к ограничениям в бытовой деятельности и самообслуживании. Разработанная программа физической терапии выявила статистически значимо лучшее влияние на показатели базовой и инструментальной функциональных активностей обследованных лиц по сравнению с общей поликлинической программой: прирост общего уровня базовой функциональной активности индекса Бартел в группе 1 составил 15,52%, в группе 2 – 35,59 % ($p < 0,05$). Улучшение общего балла инструментальной активности по шкале Лоутона в группе 1 составило 18,70%, в группе 2 – 36,11% ($p < 0,05$).

Пациенты пожилого возраста с полиморбидной патологией при травматических повреждениях костей требуют составления патогенетически обоснованных программ физической терапии с учетом и коррекцией специфики каждого заболевания, что повышает общую эффективность реабилитации и, как следствие, функциональную активность больных.

Ключевые слова: реабилитация, саркопения, паркинсонизм, травма, контрактура сустава.

UDC 616.718.4-001.5-053.9

Dynamics of Functional Activity of Elderly People with Parkinson's Disease and Frailty with Consequences of Femoral Neck Fracture under the Influence of Physical Therapy

Gritsulyak B. V., Polataiko Yu. A., Gerich R. P., Danylchenko S. I.

Abstract. The high risk of fall-risk in patients with Parkinson's disease leads to traumatic consequences, in particular, to the femoral neck fractures. Predictors of fall-risk are old age, sarcopenia, and polymorbidity. All of these conditions are independent indications for carrying out rehabilitation measures; but their combination in one patient should introduce specific features into the recovery process aimed at leveling the signs of each disease.

The purpose of the study was to assess the dynamics of functional activity in older people with Parkinson's disease and frailty with the consequences of femoral neck fractures under the influence of physical therapy.

Material and methods. We examined 21 elderly patients with Parkinson's disease and frailty in the recovery period after the femoral neck fracture. They were divided into two groups: group 1 practiced according to the principles of polyclinic rehabilitation with a predominance of the use of preformed physical factors and general principles of physical therapy and group 2 practiced according to a developed program of physical therapy with an emphasis on functional training aimed at improving physical qualities, movement stereotype, primarily

movement and self-service, taking into account the polymorbidity of the pathology. The developed physical therapy program lasted 3 months; corrective sessions were held three times a week. The program was created taking into account the setting and consistent achievement of individual short- and long-term rehabilitation goals. The effectiveness of the program was assessed based on the results of the Barthel Activities of the daily living Index and the Lawton Instrumental activities of the daily living Scale.

Results and discussion. In elderly patients with Parkinson's disease and frailty in the recovery period after the femur neck fracture, a low level of basic (according to the Bartel index) and instrumental (according to the Lawton scale) functional activities is diagnosed, which leads to restrictions in everyday activities and self-care. The developed program of physical therapy revealed a statistically significantly better effect on the indices of the basic and instrumental functional activities of the examined persons in comparison with the general polyclinic program: the increase in the general level of the basic functional activity of the Bartel index in group 1 was 15.52%, in group 2 was 35.59% ($p < 0.05$). Improvement in the overall score of instrumental activity on the Lawton scale in group 1 was 18.70%, in group 2 it was 36.11% ($p < 0.05$).

Conclusion. Elderly patients with polymorbid pathology with traumatic bone injuries require the preparation of pathogenetically based physical therapy programs, taking into account and correcting the specificity of each disease, which increased the overall effectiveness of rehabilitation and, as a consequence, the functional activity of patients.

Keywords: rehabilitation, sarcopenia, parkinsonism, trauma, joint contracture.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.271
УДК 615.825:613.25
Коваль Н. П.

ВПЛИВ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ ДІЯЛЬНОСТІ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ, МЕТАБОЛІЗМУ ТА ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАТУСУ ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ ТА СТАРЕЧОЮ АСТЕНІЄЮ

Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника,
Івано-Франківськ, Україна

koval.nazar.massage@gmail.com

Збільшення поширеності інсулінорезистентності в осіб похилого віку, пов'язане з фізіологічними змінами метаболізму вуглеводів в процесі старіння організму, асоціюється з високим ризиком серцево-судинних катастроф та ендокринних захворювань. Ця проблема потребує вирішення фахівцями в галузі охорони здоров'я медикаментозними та немедикаментозними засобами.

Мета – визначення ефективності програми фізичної терапії за динамікою показників серцево-судинної системи, вуглеводневого та ліпідного обмінів, психоемоційного статусу в осіб похилого віку зі старечою астенією та метаболічним синдромом.

Обстежено 96 осіб похилого віку. Контрольну групу склали особи без метаболічного синдрому та з відсутністю старечої астенії. Основну групу 1 склали особи з метаболічним синдромом та старечою астенією з низьким рівнем терапевтичного альянсу, які не бажали співпрацювати з фізичним терапевтом та/або самостійно активно покращувати рівень свого здоров'я. До основної групи 2 включали пацієнтів, які погодились проходити розроблену програму фізичної терапії (високий рівень терапевтичного альянсу) із застосуванням кінезітерапії, масажу, нутритивної корекції, освіти пацієнта та його родини, елементів когнітивного тренінгу та ерготерапії тривалістю 1 рік. Ефективність програми оцінювали за динамікою рівнів систолічного та діастолічного артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, коефіцієнту витривалості Кваса, адаптаційного потенціалу Баєвського, індексу Робінсона, стану фізичної працездатності (за результатами 6-хвилинної проби), параметрів вуглеводневого (вміст глюкози в крові натще та після глюкозного навантаження) та ліпідного (концентрація холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої щільності) обмінів, рівнем депресії за опитувальником GDS-15.

У осіб похилого віку зі старечою астенією та метаболічним синдромом виявлено статистично значуще ($p<0,05$) погіршення параметрів функціонування серцево-судинної системи (за рівнями діастолічного артеріального тиску, частотою серцевих скорочень у спокої, коефіцієнтом витривалості Кваса, адаптаційним потенціалом Баєвського, індексом Робінсона), фізичної працездатності (за результатами 6-хвилинної проби – відстанню, ступнем втоми, задишкою, кардіалгією), біохімічних параметрів (гіперглікемія натще, порушення толерантності до глюкози, атерогенна дисліпідемія), психоемоційного стану (рівень депресії) від своїх однолітків. Застосування засобів фізичної терапії в рамках розробленої програми призвело до статистично значущого покращення ($p<0,05$) всіх досліджуваних параметрів функціонування серцево-судинної системи, біохімічних параметрів у осіб похилого віку з метаболічним синдромом та старечою астенією, збільшення у них фізичної працездатності, покращення психоемоційного статусу. Низький рівень терапевтичного/реабілітаційного альянсу призвів до незадовільного виконання або невиконання наданих рекомендації хворими та асоціюється із відсутністю покращення стану серцево-судинної системи, фізичної працездатності, асоційованою із віком депресією.

Засоби фізичної терапії доцільно включати в програми реабілітації хворих похилого віку з коморбідною патологією – старечою астенією та метаболічним синдромом для профілактики серцево-судинних катастроф.

Ключові слова: реабілітація, старший вік, ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія.

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», № державної реєстрації 0110U001671.

Вступ. Глобальні цивілізаційні зміни у світі, зокрема, покращення якості медичних послуг на тлі соціального зростання, призвели до появи численної кількості осіб старшого віку. У зв'язку із цим з'явився термін «успішне старіння», у якому

виділяють такі складові як хороше здоров'я та зовнішній вигляд, соціальна адаптація, почуття мети життя, тощо [1]. У такому контексті старіння сприймається не як кінець життя, а як черговий етап розвитку людини. Тому від медицини очікують, що вік активної старості - стану, коли літня людина фізично та психологічно зможе вести повноцінне життя, буде неухильно підвищуватися.

Серед ознак асоційованого з віком стану здоров'я вирізняють ряд геріатричних синдромів (ГС). ГС – це багатофакторний, асоційований з віком клінічний стан, який погіршує якість життя, підвищує ризик несприятливих наслідків та функціональних порушень, відображає комплекс змін в декількох системах організму, а не є проявом патології одного органу або системи організму [1, 2]. До основних ГС відносяться стареча астенія, саркопенія, деменція, делірій, депресія, падіння, остеопороз, зниження мобільності, порушення рівноваги, запаморочення, ортостатичний синдром, зниження зору та слуху, нетримання сечі / калу, констипаційний синдром, мальнутріція, дегідратація, дисфагія, пролежні, порушення сну, задишка, анемія, больовий синдром, поліпрагмазія, самотність, соціальна ізоляція [3].

Стареча астенія (frailty) (СА) – один з провідних ГС, який характеризується зниженням фізіологічного резерву та функцій багатьох систем організму, що призводить до підвищеної уразливості літньої людини, з високим ризиком розвитку несприятливих наслідків для здоров'я, втрати автономності та смерті [2, 3]. У основі розвитку СА виділяють три взаємозалежних зумовлених віком стани: мальнутриція, саркопенія, зниження метаболічного індексу та фізичної активності. Частота саркопенії у популяції неухильно збільшується з віком: з 7-14% серед людей у віці 65-70 років до 53% і вище в віці 80 років; спостерігається як у чоловіків, так і у жінок [4]. Вона визнана одним з 5 основних чинників ризику захворюваності та смертності осіб старше 65 років (Center for Disease Control and Prevention, CDC: 1993-1997), оскільки нормальне функціонування м'язової тканини є основою підтримання рівноваги, зменшення ризику падіння, можливості повноцінного самообслуговування, нормальної побутової та (за потреби) професійної активності [5, 6, 7].

Збільшення поширеності цукрового діабету (ЦД) в осіб похилого віку пов'язано з фізіологічними змінами метаболізму вуглеводів в процесі старіння організму. Відомо, що гіперглікемія, артеріальна гіпертензія і ліпідні порушення надають несприятливу дію на багато органів і системи організму людини, сприяють формуванню ускладнень з боку серцево-судинної системи, нирок, очей, периферичної нервової системи [8]. Поліорганне ураження погіршує та вкорочує життя літніх людей. Крім того, ЦД може прискорювати розвиток ГС, зокрема, саркопенії. Її поширеність вище у пацієнтів з ЦД, ніж у осіб без нього [5], що обґрунтовується тим, що при ЦД ряд факторів (гіперглікемія, ускладнення діабету, ожиріння, інсулінорезистентність, підвищення маркерів хронічного запалення) прискорює зниження м'язової маси і сили [4, 5].

Відзначено, що зміни складу тіла, пов'язані з віком, призводять до збільшення кількості жирової тканини та зменшення м'язової маси і / або сили. У зв'язку з цим з'явився термін «саркопенічне ожиріння» [4]. Важливо відзначити, що зв'язок з погіршенням фізичного статусу більш сильний для саркопенічного ожиріння, ніж тільки для ожиріння або тільки саркопенії.

Відповідно найбільша частота метаболічного синдрому (МС), основним компонентом якого є абдомінальний тип ожиріння за індексом маси тіла (ІМТ), спостерігається в похилому віці [8, 9]. Але вже у середньому віці починається різкий ріст захворюваності, який відбувається паралельно з розвитком ожиріння в популяції. Чіткий зв'язок між ожирінням та серцево-судинними ускладненнями було встановлено за даними, отриманими при Фремінгемському дослідженні. Підвищення маси тіла на 1/3 від ідеальної приводить до зниження чутливості до інсуліну на 40 % [9]. Активний ліполіз у жировій тканині сальника й брижі, характерний для абдомінального жиру, може бути пусковим механізмом розвитку гіпертригліцеридемії, гіперглікемії, гіперінсулінемії й інших метаболічних порушень, пов'язаних з МС. Крім того, МС сприяє розвитку артеріальної гіпертензії (АГ), переважно через активацію симпато-адреналової системи та збільшення реабсорбції натрію в ниркових канальцях [8].

Мета дослідження – визначення впливу засобів фізичної терапії на показники діяльності серцево-судинної системи, метаболізму та психоемоційного статусу в осіб похилого віку з метаболічним синдромом та старечою астенією.

Матеріал та методи дослідження. У поздовжньому проспективному дослідженні прийняли участь 96 осіб похилого віку, які проходили лікування на базі медичної практики «Центр відновної медицини та реабілітації» (м. Івано-Франківськ). Критерії включення групу дослідження: похилий вік (60-75 років згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)); відсутність загострення хронічної або гострої патології внутрішніх органів на момент проведення обстеження; для осіб основної групи: наявність ознак МС (абдомінальне ожиріння у поєднанні із гіперглікемію натще, гіпертригліцегидемію, зниженням рівня ліпопротеїдів низької щільності [8, 9]) та синдрому

старечої астенії (діагностованому за результатами The Short Physical Performance Battery та китичної динамометрії [7]). Критерії виключення з групи дослідження: гострий стан або загострення патології внутрішніх органів на момент проведення обстеження; наявність ознак або діагностованої деменції будь-якого походження.

Контрольну групу (КГ – 19 чоловіків, 15 жінок віком 68,2±1,1 роки) склали особи без МС та з відсутністю СА.

Основну групу (ОГ) склали 72 особи з СА та МС. З усіма ними була проведена роз'яснювальна освітня бесіда щодо етіології, патогенезу, клінічного перебігу, ускладнень та коморбідних станів МС та СА; висвітлювалося обґрунтування позитивного впливу засобів ФТ, які будуть використовуватись у апробованій програмі. Після цього за результатами визначення бажання щодо власної активної участі у процесі покращення свого здоров'я під контролем фізичного терапевта (за величиною терапевтичного/реабілітаційного альянсу) обстежених хворих було поділено на 2 групи. Особам основної групи 1 (ОГ1 – 16 чоловіків, 15 жінок віком 67,2±0,9 років), які не виявили бажання співпрацювати з фізичним терапевтом та/або самостійно активно покращувати рівень свого здоров'я (низький рівень терапевтичного/реабілітаційного альянсу), надавалися рекомендації згідно програми ВООЗ по інтегрованій профілактиці неінфекційних захворювань CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention) щодо модифікації харчування та розширення побутової та тренувальної фізичної активності, адаптовані до потреб осіб похилого віку [10]. До основної групи 2 (ОГ2 – 18 чоловіків, 23 жінки віком 66,9±1,2 років) включали пацієнтів, які виявили згоду до активних дій щодо покращення стану власного здоров'я під контролем фізичного терапевта (високий рівень терапевтичного/реабілітаційного альянсу). Для них було розроблено програму ФТ, ефективність якої представлена у даному дослідженні.

Розроблена програма ФТ впроваджувалась впродовж 1 року, включала наступні компоненти:

– Кінезітерапія з метою зменшення вираженості ознак СА, збереження і відновлення здатності пацієнтів до самообслуговування, функціональної активності та незалежності від сторонньої допомоги в повсякденному житті, поліпшення якості життя, зниження ризику падіння, зменшення ступеня абдомінального ожиріння. Впроваджувалась у вигляді занять з фізичним терапевтом (функціональні та координаційно-рухові тренування на платформі «Prosedos»; вправи з опором та навантаженням, стретчинг; аеробні тренування); ранкової гігієнічної гімнастики; самостійного розширення побутової та тренувальної фізичної активності. Заняття відбувались під контролем стану: до занять, під час занять, після занять (самопочуття, рівнів задишки, артеріального тиску, пульсометрії).
– Масаж – загальний оздоровчий, для прискорення відновлення після тренувань;
– Нутритивна корекція – впроваджувалась у двох напрямках: зменшення маси тіла (зниження калорійності переважно за рахунок вуглеводів) та компенсація саркопенії дієтою (зживання білка в дозі не менше 1 г на кг ваги; корекція вітамінного та мікроелементного складу харчування);
– Освіта пацієнта – інформування про ризики СА та МС; навчання самоконтролю компонентів СА та МС (регулярне вимірювання рівнів глюкози в крові, артеріального тиску, маси тіла, обхватів талії та стегон, слідкування за самопочуттям); уникнення соціальної ізоляції та самотності.
– Освіта родини – інформування про ризики недотримання фізичної активності та принципів оздоровчого харчування; мотивування, нагадування про заходи корекції; допомога у формуванні раціону; допомога у виконанні вправ; заохочення до самостійного виконання побутових та професійних занять; контроль гігієни,
– Елементи ерготерапії – організація безпечного побуту (підбір висоти меблів та забезпечення її стійкості меблів; установка поручнів; використання нековзного атравматичного покриття; усунення порогів там, де це можливо; достатнє освітлення; контрастні маркування на сходах; підбір стійкого взуття для профілактики падіння);
– Елементи когнітивного тренінгу – контроль запам'ятовування завдань попередніх занять; заохочення до спілкування з родиною, друзями, іншими особами, включення в коротко- та довготривалі цілі реабілітації заучування віршів та пісень; розгадування кросвордів та логічних завдань; малювання; гру на музичних інструментах; комп'ютерні ігри, тощо).

Ефективність створеної програми оцінювали за наступними параметрами.

Стан серцево-судинної системи оцінювали за рівнями офісного систолічного (САТ) та діастолічного (ДАТ) артеріального тиску, частотою серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою. Функціональні адаптаційні резерви визначали за розрахунком коефіцієнту витривалості серцево-судинної системи Кваса, індексу Робінсона, адаптаційного потенціалу серцево-судинної системи Баєвського [9, 11, 12].

Функціональні можливості пацієнтів оцінювали за результатами тесту з 6-хвилинною ходьбою: відстанню, яку пацієнт може швидко пройти по рівній, твердій поверхні впродовж 6 хвилин; рівнем втоми за 10-бальною шкалою Борга; ступенем

важкості кардіалгії та диспное за 4-бальною шкалою [11, 12, 13].

В якості критеріїв МС в даному дослідженні, згідно рекомендацій Міжнародної діабетичної асоціації [8], розглядали комбінацію абдомінального ожиріння (критерій включення у дослідження) (за співвідношенням обхватів талії та стегон) та високий вміст тригліцеридів (ТГ), загального холестерину (ХС), гіперглікемію натще, зниження вмісту ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ), порушення толерантності до глюкози (за результатами 2-годинної навантажувальної проби), артеріальну гіпертензію. Біохімічні дослідження проводились за допомогою експрес-аналізатора «CardioChekPA».

Ступінь виражності пригнічення психоемоційного стану як наслідок соматичних та вікових змін оцінювали за Геріатричною шкалою депресії (Geriatric Depression Scale, GDS-15), що складається з 15 запитань, призначених для з'ясування величини депресії осіб похилого та старечого віку [14].

Стан обстежених осіб основної групи оцінювали в динаміці до та після впровадження розробленої програми ФТ (річного періоду спостереження для осіб ОГ1).

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». У всіх включених в дослідницький проект було отримано інформовану згоду на участь в ньому. Протокол дослідження було обговорено та затверджено на засіданні комісії з біоетики ЗВО «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, рішенням якої воно було схвалено.

Статистичну обробку результатів проводили в програмі «Microsoft Excel» 5.0. Для опису отриманих кількісних ознак, що мають нормальний розподіл, були розраховані середньоарифметичне значення, стандартне відхилення, стандартна помилка середнього. Статистично достовірними вважали відмінності при p <0,05.

Результати дослідження. Показники функціонування серцево-судинної системи у обстежених осіб виявили ряд змін, асоційованих із віком та наявною поліморбідною патологією.

У осіб КГ, навість за умови відсутності комбінації досліджуваної патології, визначались асоційовані із віком зміни серцево-судинної системи: АГ I ступеня, енергопотенціал серцево-судинної системи нижче середнього (за індексом Робінсона), напруга адаптаційного потенціалу системи кровообігу (Баєвського); коефіцієнт витривалості Кваса знаходився у коридорі норми, проте теж був гіршим, ніж у осіб КГ (**табл. 1**).

Стан пацієнтів з коморбідною патологією – СА та МС – характеризувався вираженішими, ніж у осіб КГ, негативними змінами у функціонуванні серцево-судинної системи. В них також виявлялась АГ, проте рівень ДАТ був статистично значуще вищим, ніж у осіб КГ (**табл. 1**). ЧСС у спокої визначалась як тахікардія.

Результати 6-хвилинної проби, що оцінює фізичну працездатність в умовах, наближених до повсякденної діяльності, показала, що відстань, пройдена особами КГ була на рівні, який є сприятливим щодо запобігання серцево-судинних ускладнень (за рекомендаціями ACSM, 2018 [13]). У той же час аналогічний показник у осіб обох ОГ був статистично значуще меншим, на рівні поганого прогнозу (**табл. 2**). Рівень своєї втоми за шкалою Борга пацієнти КГ оцінювали як помірний, а обох ОГ – як важкий. Інтенсивність диспное в КГ характеризувалася рівнем на межі між його відсутністю та легким, в обох ОГ – як помірний такого ступеню, що викликає деякі труднощі. Важкість кардіалгії у осіб КГ після 6-хвилинного навантаження характеризувалась як легка, ледь відчутна; в ОГ1 та ОГ2 – як помірна. Тобто на фоні відносно

Таблиця 1 – Динаміка параметрів функціонування серцево-судинної системи у осіб похилого віку з СА та МС під впливом програми ФТ ($\overline{x} \pm S$)

	КГ, n=34	ОГ1, n=31		ОГ2, n=41	
		Первинне обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
САТ	142,66±6,18	152,42±5,22	153,33±4,18	155,31±2,16	145,56±4,22°●
ДАТ	85,14±3,11	98,32±2,21*	99,14±3,26*	99,95±3,15*	86,77±2,12°●
ЧСС	76,11±2,63	95,64±3,11*	95,06±2,12*	95,51±1,28*	77,87±3,05°●
Коефіцієнт витривалості Кваса	13,23±1,03	17,59±0,85*	17,73±1,12*	17,26±1,26*	13,25±0,76°●
Адаптаційний потенціал Баєвського	2,48±0,08	3,91±0,15*	4,02±0,23*	4,04±0,0,31*	2,54±0,15°●
Індекс Робінсона	108,58±5,45	145,01±4,48*	147,29±5,13*	147,56±6,41*	113,35±2,46°●

Примітки: * – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ОГ; ° – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2

Таблиця 2 – Динаміка результатів 6-хвилинної проби у осіб похилого віку з СА та МС під впливом програми ФТ $(\overline{x} \pm S)$

Критерій оцінювання	КГ, n=34	ОГ1, n=31		ОГ2, n=41	
		Первинне обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
Відстань, метри	387,23±8,24	321,65±5,42*	334,08±5,87*	338,12±6,41*	395,14±4,24°●
Важкість, бали					
втоми за шкалою Борга	3,42±0,16	5,61±0,21*	5,70±0,13*	5,72±0,24*	3,51±0,45°●
диспное	0,98±0,06	2,51±0,18*	2,60±0,08*	2,61±0,11*	0,90±0,09°●
кардіалгії	0,11±0,05	2,08±0,12*	2,03±0,08*	2,03±0,15*	0,51±0,07°●

Примітки: ***** – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ОГ; **°** – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2

слабо виражених змін з боку серцево-судинної системи, що логічно обґрунтовуються асоційованими із віком захворюваннями та наявністю ознак МС, визначалась виражена втома, що можна пояснити наявністю СА.

Визначена гіперглікемія натще та порушення толерантності до глюкози за аналізом глюкозного профілю після навантажувальної проби у обстежених пацієнтів з МС та СА свідчать про інсулінорезистентність (**табл. 2**).

У пацієнтів з МС була визначена атерогенна дисліпідемія. Небезпечно високими рівнями щодо загрози розвитку атеросклерозу характеризувались рівні загального ХС та ТГ; також визначено низький рівень ХС ЛПВЩ, що мають антиатерогенний ефект (**табл. 3**).

Наявність кардіологічної патології на фоні фізичної слабкості, що призводять до неможливості або ускладнень під час виконання звичної побутової діяльності, у поєднанні із віковими змінами психіки та соціальної ролі, відобразилося на психоемоційному статусі обстежених осіб із МС та СА. У них була констатована наявність депресії за шкалою GDS-15; в той час як у їх краще фізично збережених однолітків цієї характеристики не виявлено (**рис. 1**).

За результатами первинного обстеження представники основних груп не відрізнялись між собою (p>0,05), тобто були співставимими. Це дало можливість проводити наступне дослідження, спрямоване на корекцію виявлених функціональних порушень.

За результатами впровадження програми відновлення фізичного статусу осіб похилого віку з СА та МС при повторному обстеженні, проведеного після програми ФТ, виявлено наступні результати.

Покращення функціонування серцево-судинної системи виявилося у зменшенні рівнів офісних САТ та ДАТ, вигляді нормалізації ЧСС у спокої, покращенні індексу Робінсона (до рівня «нижче середнього») та коефіцієнту Баєвського (до рівня «напруга адаптації») (**табл. 1**).

Статистично значуще покращення результатів 6-хвилинної проби (відносно вихідного результату та осіб ОГ1, p<0,05) у осіб ОГ2 є свідченням покращення сили та витривалості внаслідок виконання

Таблиця 3 – Динаміка результатів біохімічних маркерів МС у осіб похилого віку з СА та МС під впливом програми ФТ $(\overline{x} \pm S)$

Показник	КГ, n=34	ОГ1, n=31		ОГ2, n=41	
		Первинне обстеження	Повторне обстеження	До ФТ	Після ФТ
Глюкоза, ммоль/л					
натще	3,88±0,16	5,79±0,18*	5,77±0,15*	5,83±0,09*	4,41±0,06*°●
після навантаження глюкозою	5,35±0,20	7,42±0,15*	7,58±0,19*	7,63±0,22*	6,11±0,09*°●
Загальний ХС, ммоль/л	5,44±0,11	7,56±0,16*	7,48±0,25*	7,60±0,09*	3,53±0,08°●
ЛПВЩ, ммоль/л					
чоловіки	1,16±0,03	0,69±0,04*	0,72±0,06*	0,68±0,06*	1,11±0,08°●
жінки	1,28±0,10	0,77±0,09*	0,73±0,05*	0,75±0,07*	1,23±0,11°
ТГ, ммоль/л	1,64±0,17	3,42±0,15*	3,37±0,11*	3,46±0,10*	1,72±0,21°●

Примітки: ***** – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ОГ; **°** – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2

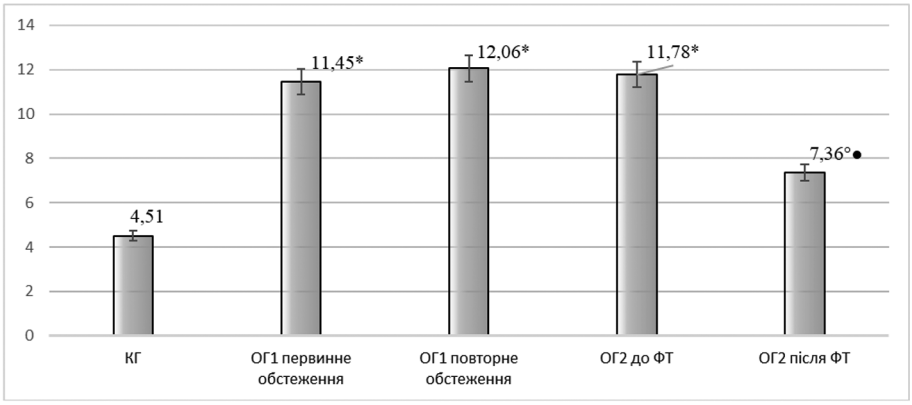

Рис. 1. Динаміка результатів шкали GDS-15 (бали) у осіб похилого віку з СА та МС під впливом програми фізичної реабілітації

Примітки: * – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ОГ; ° – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2)

аеробних та анаеробних навантажень в рамках розробленої програми фізичної терапії (**табл. 2**).

Під впливом розроблених заходів в ОГ2 зменшилася виразність біохімічних проявів метаболічних та дисліпідемічних проявів відносно параметрів первинного обстеження. В нормалізувалися параметри глюкози натще, відновилась чутливість тканин до глюкози. Відбулися позитивні зміни в концентраціях атерогенних фракцій ліпідів – загального ХС, ЛПВЩ, ТГ (**табл. 3**).

Покращення фізичного стану на фоні зменшення соціальної ізоляції в рамках розробленої програми ФТ призвело до покращення психоемоційного стану пацієнтів ОГ2, що проявилось зменшенням ступеня депресивності, хоча їх результат і не досягнув рівня КГ (p>0,05) (**рис. 1**).

При повторному обстеженні осіб ОГ1, які характеризувались низьким рівнем терапевтичного/реабілітаційного альянсу, встановлено, що позитивної динаміки у їх стані не відбулося (p>0,05 відносно вихідних даних). Це свідчить про те, що, незважаючи на інформованість щодо ризиків МС та СА, ці пацієнти не виконували наданих рекомендацій або виконували їх несистематично або у неповному обсязі.

Обговорення результатів дослідження. Регулярні фізичні навантаження є важливим компонентом покращення стану здоров'я у будь-якому віці [1, 15]; при цьому у літніх людей фізична активність за рахунок підтримки м'язової маси і сили одночасно здатна віддалити розвиток старечої астенії і / або сповільнити її прогресування [2, 3]. Доведені переваги виконання фізичних вправ у літніх людей для підвищення мобільності та зниження частоти падінь, підвищення мінеральної щільності кісток і поліпшення загального самопочуття [3, 7].

Проте інволюційні зміни серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату та інших систем не дозволяють їм виконувати інтенсивні та технічно складні фізичні вправи, що можуть викликати перенапруження організму і стати поштовхом до негативних змін в ньому. Це викликає відчуття страху, зменшує і так низьку активність пацієнтів та збільшує ризик саркопенії та СА [15].

Специфіка наявності коморбідності та поліморбідності при ГС актуалізує застосування у осіб похилого віку засобів фізичної терапії. Наявність поліморбідної патології у похилому віці є предиктором поліпрагмазії внаслідок призначення великої кількості лікарських препаратів. Тому немедикаментозна корекція ланок патогенезу та окремих ознак захворювань внутрішніх органів у пацієнтів похилого віку набуває особливого значення. Розглядаючи використані у засоби ФТ з цих позицій, слід зазначити, що всі вони сприятливо впливають на нівелювання ознак патології серцево-судинної системи, масу тіла, обмінні процеси, психоемоційний стан, що дозволяє зменшити медикаментозне навантаження на обмінні процесу людини похилого віку і, відповідно зменшити кількість побічних ефектів ліків.

Стан людей похилого віку визначається не тільки соматичною дисфункцією. Вищий ризик соціальної ізоляції також призводить до порушень стані психічного та фізичного здоров'я. Тому довготерміновою метою ФТ у старшому віці є підвищення фізичних якостей та збереження психічного статусу людини, що має асоційовані з віком відхилення в стані здоров'я, і, тим самим, сприяння продовженню активного соціального періоду життя за рахунок забезпечення оптимального режиму функціонування фізичних та розумових здібностей.

Висновки

1. У осіб похилого віку з старечою астенією та метаболічним синдромом виявлено статистично значуще погіршення параметрів функціонування серцево-судинної системи (за рівнями ДАТ, ЧСС в спокої, коефіцієнтом витривалості Кваса, адаптаційним потенціалом Баєвського, індексом Робінсона), фізичної працездатності (за результатами 6-хвилинної проби), метаболічних біохімічних параметрів (гіперглікемія натще, порушення толерантності до глюкози, атерогенна дисліпідемія), психоемоційного стану (депресія за GDS-15) від своїх однолітків, що підвищує ризик

несприятливих наслідків для здоров'я, втрати автономності та смерті.

2. Застосування засобів фізичної терапії (кінезітерапії, нутрітивної корекції, масажу, освіти пацієнта та його родини, елементів ерготерапії та когнітивного тренінгу) призвело до статистичного значущого покращення всіх досліджуваних параметрів функціонування серцево-судинної системи, біохімічних параметрів у осіб похилого віку з МС та СА, збільшення у них фізичної працездатності, покращення психоемоційного статусу.
3. Низький рівень терапевтичного/реабілітаційного альянсу призвів до незадовільного виконання або невиконання наданих рекомендації особам похилого віку з СА та МС та асоціюється із відсутністю покращення стану серцево-судинної системи, фізичної працездатністю, асоційованою із віком депресією.
4. Засоби фізичної терапії доцільно включати в програми реабілітації хворих похилого віку з коморбідною патологією – старечою астенією та метаболічним синдромом.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої програми фізичної терапії на антропометричні показники та параметри компонентного складу тіла у хворих похилого віку з МС та СА для профілактики серцево-судинних катастроф.

References

1. Lauze M, Martel DD, Aubertin-Leheudre M. Feasibility and Effects of a Physical Activity Program Using Gerontechnology in Assisted Living Communities for Older Adults. *J Am Med Dir Assoc***. 2017; 18**(12): 1069-75. doi: 10.1016/j.jamda.2017.06.030
2. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al.; Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *J Am Med Dir Assoc*. 2016; 17(12): 1163.e1-1163.e17. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.010
3. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al.; Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019; 48(1): 16-31. doi: 10.1093/ageing/afy169
4. Kim TN, Park MS, Yang SJ, Yoo HJ, Kang HJ, Song W, et al. Prevalence and determinant factors of sarcopenia in patients with type 2 diabetes: the Korean Sarcopenic Obesity Study (KSOS). *Diabetes Care*. 2010; 33(7): 1497-9. doi: 10.2337/dc09-2310
5. Morley JE. Diabetes, sarcopenia, and frailty. *Clin Geriatr Med*. 2008; 24(3): 455-69. doi: 10.1016/j.cger.2008.03.004
6. Byrchak V, Duma Z, Aravitska M. Effectiveness of the active physical therapy in restoring wrist and hand functional ability in patients with immobility-induced contracture of the wrist joint complicated by median nerve entrapment owing to distal forearm fracture. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020; 20(6): 3599–3606. doi: 10.7752/jpes.2020.06485
7. Koval N, Aravitska M. Efektyvnist korektsiyi pokaznykiv ryzyku padinnya ta fizychnoho statusu v osib pokhyloho viku z starechoyu asteniyeyu ta metabolichnym syndromom zasobamy fizychnoyi terapiyi [Effect of Physical Therapy on Fall-Risk and Physical Status in Older Adults with Frailty and Metabolic Syndrome]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. *2020; 5(6): 282–91.* doi: 10.26693/jmbs05.06.282 [Ukrainian]
8. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*. 2005; 366(9491): 1059-62. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
9. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 International Society of Hypertension global hypertension practice guidelines. *J Hypertens*. 2020; 38(6): 982-1004. doi: 10.1097/HJH.0000000000002453
10. A strategy to prevent chronic disease in Europe. A focus on public health action. The CINDI vision. WHO. 2004. Available from: https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/publications/pre-2009/a-strategy-to-prevent-chronic-disease-in-europe.-a-focus-on-public-health-action.-the-cindi-vision
11. Aronov DM, Lupanov VP. *Funktsionalnyye proby v kardiologii* [Functional tests in cardiology]. M: MEDpress-inform; 2003. [Russian]
12. Bubnova MG, Aronov DM, Boytsov SA. *Metodicheskiye rekomendatsii Obespecheniye fizicheskoy aktivnosti u grazhdan, imeyushchikh ogranicheniya v sostoyanii zdorovya* [Methodical recommendations Ensuring physical activity among citizens with disabilities]. M; 2015. [Russian]
13. American College of Sports Medicine. *ACSM's guidelines for exercise testing and prescription* (10th ed.). Philadelhia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2018.
14. Sheikh JI, Yesavage JA. Geriatric Depression Scale (GDS): Recent evidence and development of a shorter version. *Clinical Gerontologist.* 1986*; 5:* 165-173. doi: 10.1300/J018v05n01_09
15. Taylor D. Physical activity is medicine for older adults. *Postgrad Med J*. 2014; 90(1059): 26-32. doi: 10.1136/postgradmedj-2012-131366

УДК 615.825:613.25

ВЛИЯНИЕ СРЕДСТВ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ДЕЯТЕЛЬНОСТИСЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ, МЕТАБОЛИЗМА И ПСИХОЭМОЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ И СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ

Коваль Н. П.

Резюме. Увеличение распространенности инсулинорезистентности у лиц пожилого возраста, связанное с физиологическими изменениями метаболизма углеводов в процессе старения организма, ассоциируется с высоким риском сердечно-сосудистых катастроф и эндокринных заболеваний. Эта проблема требует решения специалистами в области здравоохранения медикаментозными и немедикаментозными средствами.

Цель – определение эффективности программы физической терапии по динамике показателей сердечно-сосудистой системы, углеводного и липидного обменов, психоэмоционального статуса лиц пожилого возраста со старческой астенией и метаболическим синдромом.

Обследовано 96 людей пожилого возраста. Контрольную группу составили лица без метаболического синдрома и с отсутствием старческой астении. Основную группу 1 составили лица с метаболическим синдромом и старческой астенией с низким уровнем терапевтического альянса, не желавших сотрудничать с физическим терапевтом и / или самостоятельно активно улучшать уровень своего здоровья. В основную группу 2 включали пациентов, согласились проходить разработанную программу физической терапии (высокий уровень терапевтического альянса) с применением кинезитерапии, массажа, нутритивной коррекции, образования пациента и его семьи, элементов когнитивного тренинга и эрготерапии продолжительностью 1 год. Эффективность программы оценивали по динамике уровней систолического и диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений, коэффициента выносливости Кваса, адаптационного потенциала Баевского, индекса Робинсона, состояния физической работоспособности (по результатам 6-минутной пробы), параметров углеводного (содержание глюкозы в крови натощак и после глюкозной нагрузки) и липидного (концентрация холестерина, триглицеридов, липопротеидов высокой плотности) обменов, уровнем депрессии по опроснику GDS-15.

У лиц пожилого возраста со старческой астенией и метаболическим синдромом выявлено статистически значимое ($p<0,05$) ухудшение параметров функционирования сердечно-сосудистой системы (по уровням диастолического артериального давления, частоты сердечных сокращений в покое, коэффициенту выносливости Кваса, адаптационному потенциалу Баевского, индексу Робинсона), физической работоспособности (по результатам 6-минутной пробы – расстоянием, выраженности усталости, одышки, кардиалгии), биохимических параметров (гипергликемия натощак, нарушение толерантности к глюкозе, атерогенная дислипидемия), психоэмоционального состояния (депрессия) от своих сверстников. Применение средств физической терапии в рамках разработанной программы привело к статистически значимому улучшению ($p <0,05$) всех исследуемых параметров функционирования сердечно-сосудистой системы, биохимических параметров у лиц пожилого возраста с метаболическим синдромом и старческой астенией, увеличению их физической работоспособности, улучшению психоэмоционального статуса. Низкий уровень терапевтического / реабилитационного альянса привел к неудовлетворительному выполнению или невыполнению предоставленных рекомендации больными и ассоциируется с отсутствием улучшения состояния сердечно-сосудистой системы, физической работоспособности, ассоциированной с возрастом депрессией.

Средства физической терапии целесообразно включать в программы реабилитации больных пожилого возраста с коморбидной патологией – старческой астенией и метаболическим синдромом для профилактики сердечно-сосудистых катастроф.

Ключевые слова: реабилитация, старший возраст, ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия.

UDC 615.825:613.25

Influence of Physical Therapy Means on Indicators of Cardiovascular System Activity, Metabolism and Psychoemotional Status of Elderly Individuals with Metabolic Syndrome and Frailty

Koval N. P.

Abstract. An increase in the prevalence of insulin resistance in the elderly, associated with physiological changes in carbohydrate metabolism during the aging process, is associated with a high risk of cardiovascular

accidents and endocrine diseases. This problem requires a solution by healthcare professionals with medication and non-medication.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of the program of physical therapy by the dynamics of indicators of the cardiovascular system, carbohydrate and lipid metabolism, psychoemotional status of elderly people with frailty and metabolic syndrome.

Material and methods. 96 elderly people were examined. The control group consisted of persons without metabolic syndrome and without frailty. The main group 1 consisted of patients with metabolic syndrome and frailty with a low level of therapeutic alliance who did not want to cooperate with a physical therapist and / or actively improve their health on their own. The main group 2 included patients who agreed to undergo a developed program of physical therapy (a high level of therapeutic alliance) using kinesitherapy, massage, nutritional correction, education of the patient and his family, elements of cognitive training and occupational therapy for 1 year. The effectiveness of the program was assessed by the dynamics of systolic and diastolic blood pressure, heart rate, Kvass endurance coefficient, Baevsky's adaptive potential, Robinson's index, physical performance (based on the results of a 6-minute test), carbohydrate parameters (fasting blood glucose and after glucose load) and lipid (concentration of cholesterol, triglycerides, high density lipoproteins) metabolism, the level of depression according to the GDS-15 questionnaire.

Results and discussion. In elderly people with frailty and metabolic syndrome, a statistically significant ($p < 0.05$) deterioration in the parameters of the functioning of the cardiovascular system (according to the levels of DBP, heart rate at rest, Kvass endurance coefficient, Baevsky's adaptive potential, Robinson's index), physical performance (according to the results of a 6-minute test - distance, severity of fatigue, shortness of breath, cardialgia), biochemical parameters (fasting hyperglycemia, impaired glucose tolerance, atherogenic dyslipidemia), psycho-emotional state (depression) from their peers. The use of physical therapy tools led to a statistically significant improvement ($p < 0.05$) of all the studied parameters of the functioning of the cardiovascular system, biochemical parameters in elderly people with metabolic syndrome and frailty, an increase in their physical performance, and an improvement in psycho-emotional status. A low level of therapeutic / rehabilitative alliance led to unsatisfactory fulfillment or non-fulfillment of the recommendations provided by patients and is associated with a lack of improvement in the state of the cardiovascular system, physical performance, age-associated depression.

Conclusion. It is advisable to include physical therapy means in the rehabilitation programs for elderly patients with comorbid pathology like frailty and metabolic syndrome for the prevention of cardiovascular accidents.

Keywords: rehabilitation, older age, obesity, insulin resistance, arterial hypertension.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.280
УДК 616-001.5+615.8

Остап'як З. М.[1], Стародубцев С. Г.[2]

ДИНАМІКА ЯКОСТІ ЖИТТЯ ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ З СТАРЕЧОЮ АСТЕНІЄЮ ТА ПАРКІНСОНІЗМОМ ПІД ВПЛИВОМ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПОСТІММОБІЛІЗАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ ПІСЛЯ ПЕРЕЛОМУ ПРОМЕНЕВОЇ КІСТКИ У ТИПОВОМУ МІСЦІ

[1]Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, Івано-Франківськ, Україна
[2]Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна

z.ostapiak@gmail.com

У похилому та старечому віці внаслідок поширення асоційованих із віком захворювань відбуваються зміни у функціонуванні багатьох органів та систем внаслідок та на тлі поліморбідності, що відображається на якості життя та вимагає корекції.

Мета – визначення динаміки якості життя осіб похилого віку з старечою астенією та паркінсонізмом під впливом засобів фізичної терапії у постіммобілізаційному періоді після перелому променевої кістки у типовому місці.

Обстежено 27 осіб похилого віку з синдромом старечої астенії та хворобою Паркінсона у ранньому постіммобілізаційному періоді після перелому дистального метаепіфіза променевої кістки (у типовому місці). Їх було поділено на групу 1 (займались згідно принципів поліклінічної реабілітації із переважанням застосування преформованих фізичних факторів) та групу 2 (займались за розробленою програмою фізичної терапії, створеної з точки зору пацієнтоцентричної моделі реабілітації з врахуванням специфіки кожного поліморбідного стану із застосуванням функціонального тренування, масажу, корекції харчування, розширення соціальної активності). Ефективність програми оцінювали в динаміці до та після місяця впровадження за результатами порівняння якості життя за опитувальником SF-36.

У обстежених осіб при первинному обстеженні виявлено значне зниження результатів всіх шкал фізичного та психічного компонентів якості життя опитувальника SF-36. Параметри обох груп статистично значуще не відрізнялися між собою ($p>0,05$).

При повторному тестуванні різниця результатів фізичного компоненту здоров'я при первинному та повторному дослідженні за шкалою PF для осіб групи 1 становила 18,9%, групи 2 – 29,0%, RP – відповідно 19,8% та 35,5%, BP –12,3% та 33,1%, GH – 25,8% та 30,1%. Покращення психічного компоненту у порівнянні із первинним результатом за шкалами VT у пацієнтів групи 1 становило 14,0%, групи 2 – 27,4%, SF – відповідно 17,5% та 41,3%, RE – 15,0% та 23,8%, MH – 20,5% та 30,2%. Результати тестування за всіма шкалами були статистично значуще кращими у осіб групи 1 у порівнянні із результатом групи 2 ($p<0,05$).

Пацієнти похилого віку зі поліморбідною патологією при травматичних ушкодженнях кісток потребують складання патогенетично обґрунтованих програм фізичної терапії з урахуванням та корекцією специфіки кожного захворювання, що підвищує загальну ефективність реабілітації і, як наслідок, якість життя.

Ключові слова: реабілітація, хвороба Паркінсона, старечий вік, травма, поліморбідність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника і є фрагментом дослідження «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № державної реєстрації 0110U001671.

Вступ. Зростання досліджень по дослідженню якості життя (ЯЖ) у старших вікових категоріях пов'язано з тим, що стан здоров'я людини у цей період вразливий і у значній мірі пов'язаний саме із повноцінністю ЯЖ. Згідно звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) про старіння від 2015 року (Report on Ageing and Health), у світі налічується біля 893 млн осіб у віці 60 років та старше, а до 2050 року очікується збільшення кількості людей похилого та старечого віку до 2,03 млрд осіб [1]. У той же час спостерігається вкрай низький рівень залучення людей похилого та старечого віку до суспільного життя; привертає до себе увагу поганий стан їх здоров'я, низький рівень матеріального забезпечення [2, 3].

У похилому та старечому віці внаслідок поширення асоційованих із віком захворювань відбуваються зміни у функціонуванні багатьох органів та систем на тлі поліморбідності. Літня людина час-

тіше піддається стресовим ситуаціям, які викликають зміни у стані її здоров'я на додаток до існуючих. Сприйняття стресу та реакція на стрес у старшої людини активують функціональні резерви та адаптаційні механізми, що призводить до більшої ймовірності виснаження та зростання прогресуючих форм хронічних захворювань [2, 3].

Сучасна медична модель допомоги літнім людям фокусує свою увагу виключно на односторонній нозологічній діагностиці. Однак проста констатація стану здоров'я нічого не говорить про те, як воно впливає на життя людей старших вікових категорій. Не враховується вплив ЯЖ, економічного статусу, функціональної активності, преморбідних особистісних характеристик, психічного здоров'я, компенсаторних ресурсів на об'єктивні і суб'єктивні показники фізичного здоров'я [3, 4, 5].

Одним з поширених у похилому віці захворювань (близько 1% осіб серед людей старше 65 років [6]) є хвороба Паркінсона (ХП) – хронічне прогресуюче захворювання головного мозку з розладами функції нервової системи, переважно пов'язане з дегенерацією дофамінергічних нейронів чорної субстанції з накопиченням у них білка α-синуклеїну та утворенням внутрішньоклітинних включень – тілець Леві [7, 8]. ХП є основною причиною синдрому паркінсонізму [6, 8].

Широкий спектр моторних і немоторних симптомів ХП, зокрема, постуральна нестабільність та порушення ходи, погіршують ЯЖ та збільшують ризик падінь у понад 2 рази [8, 9]. Ці проблеми починаються приблизно через 5 років після постановки діагнозу через погіршення функції постуральних систем, прогресуючої повільності рухів, ригідності тулуба та погіршення пропріоцепції. Падіння має широкий спектр наслідків, включаючи ризик переломів (особливо стегнової кістки та кісток передпліччя у типовому місці) та страх перед рухом [9, 10, 11].

Обмеження фізичної активності, пригнічений настрій, порушення харчування внаслідок зниження апетиту, порушення ковтання та змін регуляції функціонування органів шлунково-кишкового тракту призводять до того, що пацієнти похилого віку з ХП мають високий ризик розвитку саркопенії – основного компоненту синдрому старечої астенії [11, 12, 13]. Саркопенія характеризується зниженням маси скелетної мускулатури та її сили, і теж, в свою чергу, також достовірно асоціюється із ризиком розвитку ускладнень, таких як порушення рухливості, падіннями, зниженням ЯЖ [12, 14].

Мета дослідження – визначення динаміки якості життя осіб похилого віку з старечою астенією та паркінсонізмом під впливом засобів фізичної терапії у постіммобілізаційному періоді після перелому променевої кістки у типовому місці.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні прийняли участь 27 осіб похилого віку з ХП. Критерії включення у дослідження: похилий вік (60-75 років); стадія ХП 2, 2,5, 3.0 за Хен та Яр, корегована індивідуальною схемою медикаментозних препаратів; наявність синдрому старечої астенії (діагностованого за скринінговим опитувальником «Вік не перешкода» [13]); ранній постіммобілізаційний період (2-3 день після заняття іммобілізації) після лікування перелому дистального метаепіфіза променевої кістки (у типовому місці). Критерії виключення з групи дослідження: наявність ревматичних або неврологічних порушень у ділянці травмованої або неушкодженої руки в анамнезі або на момент первинного обстеження; наявність деменції середнього або важкого ступеня.

Обстежених осіб методом простої рандомізації було поділено на дві групи: контрольну (КГ) та основну (ОГ). КГ (8 чоловіків та 6 жінок віком 63,2±1,8 роки) проходила реабілітацію згідно принципів, рекомендованих до застосування у постіммобілізаційному періоді при травмах передпліччя [16]. Їх характерною ознакою було переважання застосування преформованих фізичних факторів, масажу, застосованих на ділянку м'язів передпліччя та китиці над виконанням кінезітерапії. Основну групу (ОГ, 7 чоловіків, 6 жінок віком 65,5±2,8 роки) склали особи, які проходили реабілітацію за розробленою програмою ФТ з акцентом на функціональне тренування з врахуванням поліморбідної патології, що тривала 1 місяць. Ефективність розробленої програми ФТ оцінювали в динаміці до та після впровадження за результатами порівняння ЯЖ. Програма складалась з наступних компонентів:

Функціональний тренінг, що включав маніпуляції з навколишніми предметами в ритмічному темпі та із застосуванням візуальних орієнтирів, що покращувало рух за рахунок коркового контролю над рухами. Виконання терапевтичних вправ впливало на всі патогенетичні ланки рухових розладів у пацієнтів із досліджуваною складною патологією. У постіммобілізаційному періоді фізичні тренування зменшували контрактуру у променевозап'ястковому суглобі; атрофію м'язів передпліччя; покращували регенерацію ураженої ділянки; відновлювали рухову активність верхньої кінцівки [10, 14]. Терапевтичні вправи були спрямовані на зменшення гіпокінезії, ригідності, покращення настрою, когнітивні функції та настрій (якщо розглядати їх з позицій корекції ознак ХП). Застосовували функціональне тренування м'язів передпліччя, китиці з оточуючими побутовими предметами, особливо з тими, які реально викликали труднощі у конкретного пацієнта. В основі цих програм лежав принцип рухового навчання [16, 17]. Враховували, що у

пацієнтів з ХП найбільше порушуються впорядковані рухи та рухи, скоєні одночасно двома руками. Тому розділяли складні комплекси рухів на більш прості дії, що полегшувало виконання завдань. Терапевтичні вправи проводили послідовно за щадним, щадно-тренувальним та тренувальним режимами із застосуванням китичних еспандерів та гіроскопічних китичних тренажерів.

- Масаж китиці, ПЗС, передпліччя, плеча: лімфодренажний, щадно-тонізуючий, тонізуючий; загальний з метою підвищення функціональних можливостей нервово-м'язового апарату, зменшення ригідності м'язів, больового синдрому, нормалізації реактивності організму.
- Корекція харчування: збільшення вживання білка мінімум до 1 г на кг ваги, вживання додаткових доз вітаміну Д для зменшення ознак саркопенії та остеопорозу.
- Рекомендації щодо розширення побутової та соціальної активності для профілактики депресії та соціальної ізоляції, визначені в рамках коротко- та довготривалих цілей реабілітації.

Для оцінки ефективності створеної програми був використаний опитувальник «Medical outcomes study short form» (SF-36) [18]. Дана методика призначена для дослідження неспецифічної ЯЖ, пов'язаної зі здоров'ям, незалежно від наявного захворювання, статевих, вікових особливостей та специфіки лікування або реабілітації. 36 пунктів опитувальника були згруповані у вісім шкал за двома компонентами:

- Фізична складова здоров'я (Physical health – PH): Physical Functioning (PF) – фізичне функціонування; Role-Physical (RP) – рольове функціонування; Bodily Pain (BP) інтенсивність болю; General Health (GH) – загальний стан здоров'я.
- Психічний компонент здоров'я (Mental Health – MH): Vitality (VT) – життєздатність; Social Functioning (SF) – соціальне функціонування; Role-Emotional (RE) – вплив емоційного стану на рольове функціонування; Mental Health (MH) – самооцінка психічного здоров'я.

Показники кожної шкали варіювали від 0 до 100 балів, де 100 балів являє найвищу оцінку ЯЖ. Оцінки у балах по 8 шкалами складені таким чином, що вища оцінка вказує на більш високий рівень ЯЖ [19].

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». У всіх включених в дослідницький проект було отримано інформовану згоду на участь у ньому. Протокол дослідження було обговорено та затверджено на засіданні комісії з біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, рішенням якої воно було схвалено.

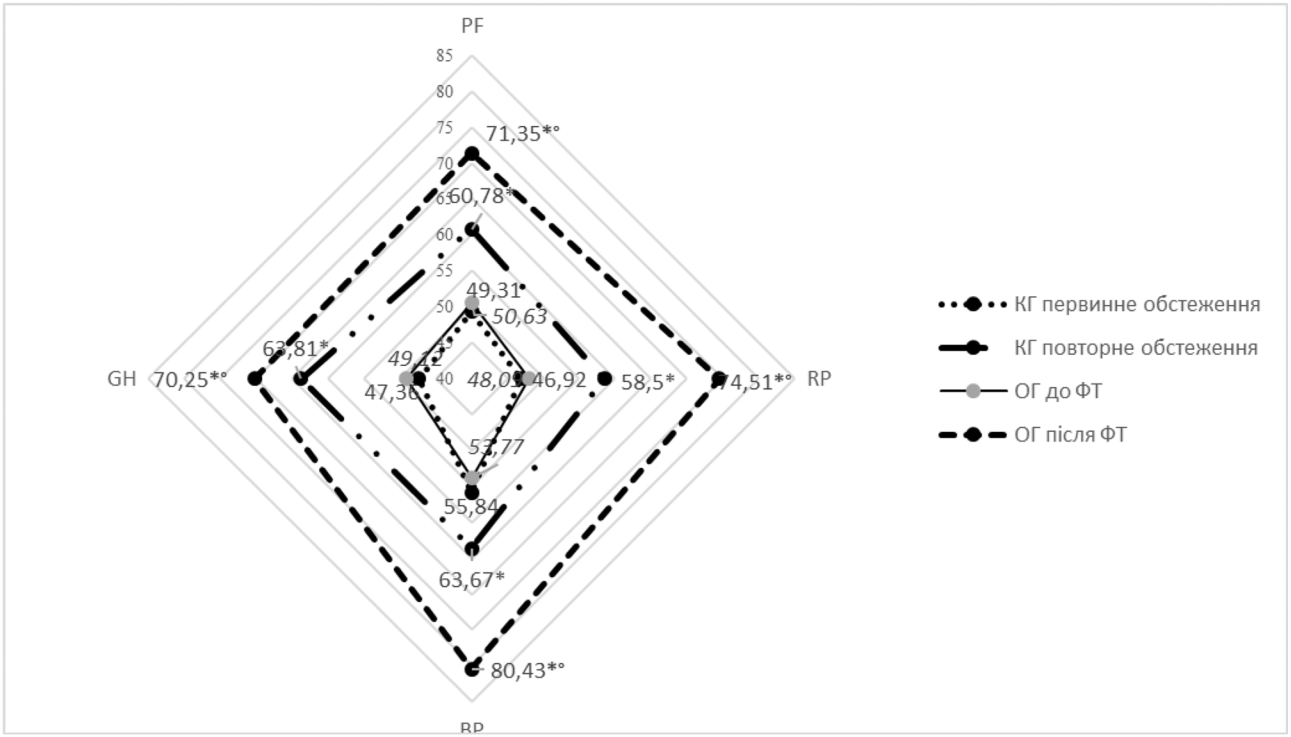

Рис. 1. Динаміка профілю фізичної складової здоров'я за SF-36 у осіб похилого віку з старечою астенією та хворобою Паркінсона під впливом реабілітаційного втручання

Примітки: * – статистична значуща різниця відносно показника до реабілітації ($p<0,05$); ° – статистична значуща різниця відносно показника ОГ ($p<0,05$)

Статистичну обробку отриманих результатів (розрахунок середнього арифметичного значення ($\overline{x}$) та середнього квадратичного відхилення (S); оцінку достовірності отриманих показників за критерієм Стьюдента) здійснювали за допомогою програми «Microsoft Excel» 6.0. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження. Аналіз профілю фізичної складової здоров'я SF-36 (**рис. 1**) відображав ЯЖ осіб похилого віку в контексті посттравматичних змін та порушень, пов'язаних із поліморбідністю (ХП, старечою астенією та іншими захворюваннями, асоційованими з віком).

Аналіз результатів шкали фізичного функціонування PF (**рис. 1**), показав, що у всіх обстежених осіб вони були на низькому рівні (у КГ – 49,31±1,33 бали, в ОГ – 50,63±1,07 бали), що свідчить про те, що стан їх здоров'я значно лімітує виконання фізичних навантажень (самообслуговування, ходьба, підйом по сходах, перенесення речей, тощо).

Результати аналізу субшкали RP засвідчили, що обстежені пацієнти характеризують вплив свого фізичного стану на рольове функціонування (роботу, виконання побутової діяльності) як негативний, що проявилось у низьких параметрах: в КГ 46,92±1,34 бали, в ОГ – 48,09±1,16 бали (**рис. 1**).

Шкала BP, що визначає інтенсивність болю та його вплив на здатність займатися повсякденною діяльністю, включаючи роботу по дому та професійну, відображала залишкові больові явища в ділянці травми руки, які, очевидно, посилювалися при рухах і, відповідно, впливали на активність пацієнтів. Вплив больових відчуттів та соматичного дискомфорту на якість життя пацієнти КГ оцінювали у 55,84±0,56 бали, ОГ – 53,77±0,58 бали.

При самооцінці загального стану свого здоров'я у даний момент і перспектив відновлення за шкалою GH пацієнти обох груп при первинному обстеженні виявили низький результат – 47,36±1,59 бали в КГ та 49,12±1,22 бали в ОГ, що, очевидно, пов'язано із наявністю виражених посттравматичних змін [20] та значним тягарем супутніх захворювань.

Профіль психічного компоненту здоров'я SF-36 також відображав незадовільний стан обстежених осіб зі складною патологією (**рис. 2**).

Результати опитування за шкалою VT – життєздатність, що характеризує стан відчуття себе повним сил та енергії або, навпаки, знесиленим, засвідчив, що обстежені пацієнти почувають себе виснаженими (45,11±1,04 балів в КГ, 48,05±0,47 балів в ОГ), що, обґрунтовується, зокрема, наявністю у них синдрому старечої астенії.

Результати шкали SF – соціальне функціонування, засвідчили, що обстежені особи вважають, що їх фізичний або емоційний стан обмежує соціальну активність (в КГ – 49,06±1,47 бали, в ОГ – 47,36±2,46 бали). Це є логічним наслідком поєднання асоційованої з віком депресії, фізичного

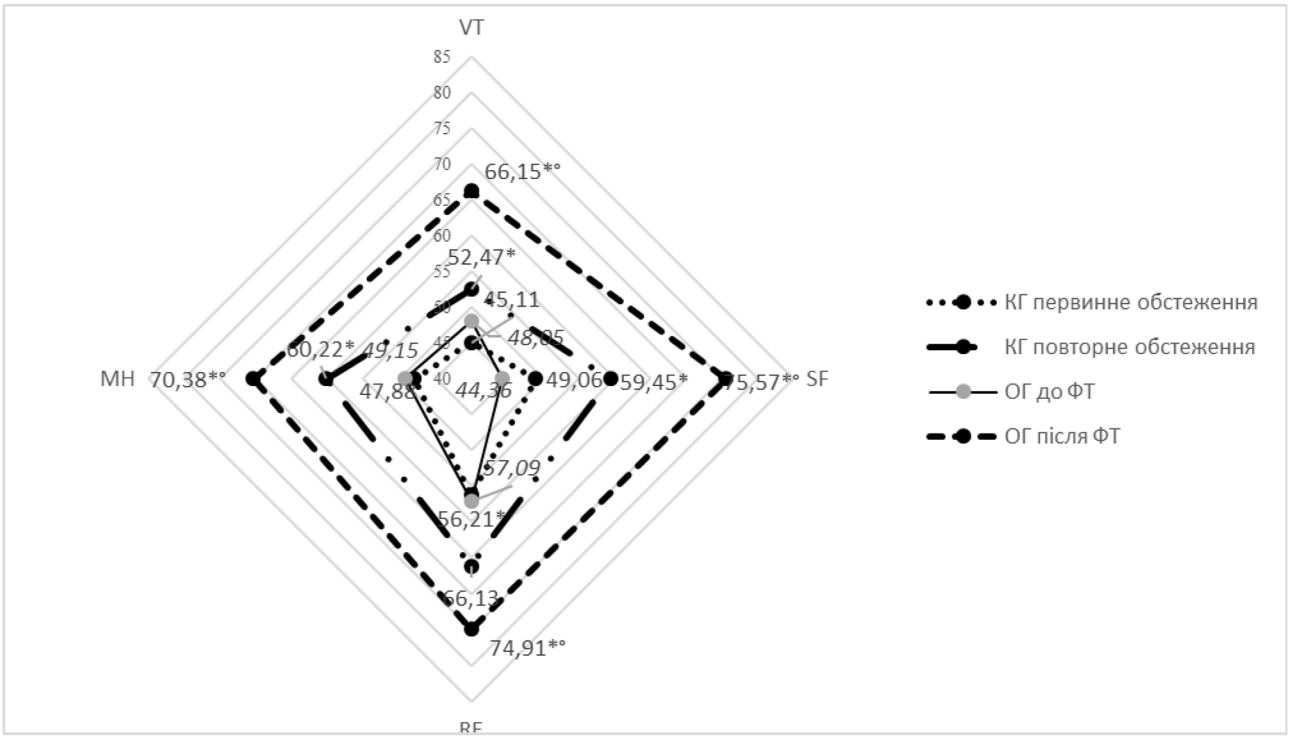

Рис. 2. Динаміка профілю психічної складової здоров'я за SF-36 у осіб похилого віку з старечою астенією та хворобою Паркінсона під впливом реабілітаційного втручання

Примітки: * – статистична значуща різниця відносно показника до реабілітації (p<0,05); ° – статистична значуща різниця відносно показника ОГ (p<0,05)

виснаження та дискомфорту, страху зниження ступня самостійності та працездатності.

Шкала RE характеризує вплив емоційного стану на рольове функціонування. Її профіль засвідчив, що обстежений контингент хворих вважає, що їх емоційний стан заважає виконанню роботи або іншої повсякденної діяльності (включаючи збільшення витрат часу, зменшення обсягу виконаної роботи, зниження якості її виконання, тощо) – 56,21±0,41 балів в КГ, 57,09±0,38 балів в ОГ.

Самооцінка стану психічного здоров'я за шкалою МН, що характеризує настрій (наявність депресії, тривоги, загальний показник позитивних емоцій), також підтвердила наявність пригніченого психоемоційного стану (очевидно, внаслідок наявності геріатричної депресії та больових відчуттів) – в КГ – 47,88±0,66 балів, в ОГ – 49,15±1,23 бали.

При первинному обстеженні результати представників ОГ та КГ статистично значуще не відрізнялись між собою (p>0,05), що дало можливість залучати їх до подальшого дослідження.

Ефективність розробленої програми фізичної терапії з позицій покращення ЯЖ засвідчила, що у осіб похилого віку з важкою поліморбідною патологією фізичний та психічний компоненти здоров'я тісно взаємопов'язані між собою та включають соціальні елементи, що обов'язково повинно знаходити відображення у реабілітаційних програмах у процесі їх створення. Це доцільно робити з позицій пацієнтоцентричної моделі Міжнародної класифікації функціонування (а не тільки з застарілої точки зору корекції структурних та функціональних порушень).

При повторному тестуванні різниця результатів фізичного компоненту здоров'я при первинному та повторному дослідженні за парціальною шкалою PF для осіб КГ становила 18,9%, ОГ – 29,0%, RP – відповідно 19,8% та 35,5%, BP – 12,3% та 33,1%, GH – 25,8% та 30,1% (**рис. 1**).

Перевагу ефективності розробленої програми також стверджено на основі визначення психічного компоненту здоров'я. Покращення у порівнянні із первинним результатом за шкалою VT у пацієнтів КГ становило 14,0%, ОГ – 27,4%, SF – відповідно 17,5% та 41,3%, RE – 15,0% та 23,8%, МН - 20,5% та 30,2% (**рис. 2**).

Результати тестування за всіма шкалами опитувальника SF-36 були статистично значуще кращими у осіб ОГ у порівнянні із результатом КГ (p<0,05).

Обговорення результатів дослідження. У літньому віці ЯЖ визначає результат, різноманітність форм старіння: сприятливе старіння; здорове старіння; передчасне старіння, що супроводжується інвалідизацією. ЯЖ у старшому віці не може бути зведена до біомедичних параметрів, її доцільніше розглядати через призму біопсихосоціальної моделі здоров'я [2, 4]. У літньому віці вона має свої особливості, що залежать, у першу чергу, від стану здоров'я, оцінки свого життєвого шляху, внутрішніх стандартів, переконань, а також від наявності підтримки з боку оточуючих людей і можливості ефективно функціонувати у соціальних умовах [3, 4, 5]. Труднощі у повсякденному функціонуванні, порушення адаптації до мінливих умов навколишнього середовища, наявність симптомів когнітивного дефіциту, виникнення афективних розладів (тривожні розлади, депресії пізнього віку) при недостатності механізмів компенсації будуть приводити до погіршення ЯЖ людей старших вікових категорій [1].

ЯЖ літньої людини також багато у чому визначається незалежністю від сторонньої допомоги. Залежність починається, коли виникає стареча астенія: слабкість м'язів; з'являється страх падінь, знижується швидкість ходьби, виникають когнітивні порушення [2, 3, 11].

Метою реабілітації пацієнтів з ХП є відновлення порушених і компенсація втрачених фізіологічних функцій організму [6, 7, 8]. Відповідно, комплекс корегуючих заходів потрібно підбирати з урахуванням основних клінічних проявів ХП: гіпокінезії, ригідності, тремору, постуральної нестійкості, когнітивних, мовних порушень, феномену застигання на пізніх стадіях захворювання. Це накладає певний відбиток на принципи створення програм фізичної терапії для пацієнтів з ХП та супутньою патологією. Проведення терапевтичних вправ у вигляді функціонального тренування (на фоні адекватної медикаментозної корекції) є важливим фактором реабілітації хворих ХП. У ході їх проведення виробляються нові рухові стереотипи, прийоми і автоматизми, частково компенсуються рухові дефекти [9, 12]. Подібні заняття зменшують ризик падінь і травм, що особливо актуально на пізніх стадіях хвороби.

Фізичні терапевти відіграють важливу роль у підтримці людей з ХП у виборі стратегій корекції основного захворювання, його наслідків, ускладнень та супутніх станів, розстановці пріоритетів і вирішенні проблем, з якими вони стикаються [9]. Поліпшення руху та безпеки функціонування зазвичай є основним напрямком фізіотерапії в світлі прогресуючої патології, а також інвалідності та обмежень участі, які вона може викликати. Крім того, фізичні вправи сприяють профілактиці та значно зменшують вже наявні контрактури, зменшують вираженість ригідності і тремору; доведено важливу роль фізичних вправ в уповільненні розвитку дегенеративного процесу, активації комплексу механізмів, що протидіють ушкоджучим головний мозок факторам [6, 12, 13].

Навіть відносно короткотривала програма фізичної терапії, створена із врахуванням не тільки локальних проблем у ділянці травми, але й з врахуванням складної супутньої патології, з врахуванням коротко- та довготермінових цілей реабілітації та пацієнтоцентричної моделі Міжнародної класифікації функціонування, призвела до значного покращення якості життя пацієнтів. Даний результат є наочним з точки зору ефективності біопсихосоціального підходу до ведення пацієнтів з позицій Міжнародної класифікації функціонування, згідно якого під впливом реабілітації можливо і є бажаним значне покращення у домені «Участь» навіть за умов, коли не вдається досягнути великого приросту показників доменів «Структура і функція», «Активність». Тобто в результаті впровадження розробленої програми фізичної терапії вдалося досягнути покращення ЯЖ пацієнтів, хоча повністю нівелювати виражені зміни в організмі на фоні хронічної патології, особливо ХП (що висвітлено у нашій попередній роботі [20]), фактично неможливо.

Висновки

1. У пацієнтів похилого віку з старечою астенією та хворобою Паркінсона у постіммобілізаційному періоді після перелому променевої кістки у типовому місці виявлено значне зниження фізичного та психічного компонентів якості життя, що визначено за допомогою опитувальника SF-36.
2. Розроблена комплексна програма фізичної терапії, створена з точки зору пацієнтоцентричної моделі реабілітації із врахуванням специфіки поліморбідного стану із застосуванням функціонального тренування, масажу, корекції харчування, розширення соціальної активності виявила статистично значуще кращий вплив на показники якості життя обстежених осіб у порівнянні із загальною поліклінічною програмою за усіма досліджуваними показниками ($p<0,05$).
3. Пацієнти похилого віку зі поліморбідною патологією при травматичних ушкодженнях кісток потребують складання патогенетично обґрунтованих програм фізичної терапії з урахуванням та корекцією специфіки кожного захворювання, що підвищує загальну ефективність реабілітації і, як наслідок, якість життя.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої програми фізичної терапії на показники функціонування передпліччя та китиці у пацієнтів з екстрапірамідними розладами судинного генезу.

References

1. WHO. Report on Ageing and Health. Geneva: World Health Organization; 2015.
2. WHO. Active aging. Geneva: World Health Organization; 2002.
3. Fernández-Ballesteros R, Ivars M. *Aging and quality of life. International Encyclopedia of Rehabilitation*. Eds by JH Stone, M Blouin. 2010. Available from: http://cirrie. buffalo. edu/encyclopedia/en/article/296
4. Gerino E, Marino E. Quality of Life in the Third Age: A Research on Risk and Protective Factors. *Procedia – Social and Behavioral Sciences*. 2015; 187: 217–222. doi: 10.1016/j.sbspro.2015.03.041
5. Melokhin AI. Kachestvo zhizni v pozhilom i starcheskom vozraste: problemnyye voprosy [Quality of life in old and senile age: problematic issues]. *Sovremennaya zarubezhnaya psikhologiya*. 2016; 5(1): 53-63. [Russian]. doi: 10.17759/jmfp.2016050107
6. Amara AW, Memon AA. Effects of Exercise on Non-motor Symptoms in Parkinson's Disease. *Clinical Therapeutic*. 2018; 40(1): 8-15. doi: 10.1016/j.clinthera.2017.11.004
7. Hulbert S, Rochester L, Nieuwboer A, Goodwin V, Fitton C, Chivers-Seymour K, et al. «Staying safe» - a narrative review of falls prevention in people with Parkinson's - «PDSAFE». *Disability and Rehabilitation*. 2019; 41(21): 2596-2605. doi: 10.1080/09638288.2018.1471167
8. Lee J, Choi M, Yoo Y. A Meta-Analysis of Nonpharmacological Interventions for People With Parkinson's Disease. *Clinical Nursing Research*. 2017; 26(5): 608-631. doi: 10.1177/1054773816655091
9. Tan L, Wang Y, Zhou L, Shi Y, Zhang F, Liu L, et al. Parkinson's disease and risk of fracture: a meta-analysis of prospective cohort studies*. PLoS One*. 2014; 9(4): e94379. doi: 10.1371/journal.pone.0094379
10. Byrchak V, Duma Z, Aravitska M. Effectiveness of the active physical therapy in restoring wrist and hand functional ability in patients with immobility-induced contracture of the wrist joint complicated by median nerve entrapment owing to distal forearm fracture. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020; 20(6): 3599–3606. doi: 10.7752/jpes.2020.06485
11. Koval N, Aravitska M. Efektyvnist korektsiyi pokaznykiv ryzyku padinnya ta fizychnoho statusu v osib pokhyloho viku z starechoyu asteniyeyu ta metabolichnym syndromom zasobamy fizychnoyi terapiyi [Effect of Physical Therapy on Fall-Risk and Physical Status in Older Adults with Frailty and Metabolic Syndrome]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. *2020; 5(6): 282–91.* [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.06.282
12. Vermeiren S, Vella-Azzopardi R, Beckwée D, Habbig AK, Scafoglieri A, Jansen B, et al. Gerontopole Brussels Study group. Frailty and the Prediction of Negative Health Outcomes: A Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Directors Association.* 2016; 17(12): 1163.e1-1163.e17. doi: 10.1016/j.jamda.2016.09.010

13. Skybchyk VA, Bablyak SD. Syndrom starechoyi asteniyi (frailty) — suchasna problema herontolohichnoyi medytsyny [Elderly asthenia syndrome (frailty) - the current problem of herontolonic medicine]. *Hypertension*. 2018; 4(60):12-18. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-1485.4.60.2018.141770
14. Byrchak VM, Duma ZV, Aravitska MG. Zminy psykho-emotsiynoho stanu ta funktsionalnykh mozhlyvostey peredplichchya ta zapyastka yak marker efektyvnosti fizychnoyi terapiyi patsiyentiv z postimmobilizatsiynymy kontrakturamy vnaslidok perelomiv dystalnykh viddiliv kistok peredplichchya [Changes in the psycho-emotional state and functionality forearm and wrist as a marker of efficiency of physical therapy of patients with post-mobilization contractures because of distal forearm fractures]. *Art of Medicine.* 2020; 2(14): 23-31. [Ukrainian]. doi: 10.21802/artm.2020.2.14.23
15. Unifikovanyy klinichnyy protokol pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi) ta tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy. Perelomy dystal'noho metaepifiza promenevoyi kistky [Unified clinical protocol of primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Fractures of the distal metaepiphysis of the radial bone]. *Litopys of traumatology and orthopedics*. 2018; 1-2: 178-197. [Ukrainian]
16. Ramazzina I, Bernazzoli B, Costantino C. Systematic review on strength training in Parkinson's disease: an unsolved question. *Clinical Interventions in Aging*. 2017; 31(12): 619-628. doi: 10.2147/CIA.S131903
17. Vieira de Moraes Filho A, Chaves SN, Martins WR, Tolentino GP, de Cássia Pereira Pinto Homem R. Progressive Resistance Training Improves Bradykinesia, Motor Symptoms and Functional Performance in Patients with Parkinson's Disease. *Clinical Interventions in Aging.* 2020; 23(15): 87-95. doi: 10.2147/CIA.S231359
18. Ware JE Jr, Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992; 30(6): 473-83.
19. Wilson D, Parsons J, Tucker G. The SF-36 summary scales: Problems and solutions. *Soz Präventivmed*. 2000; 45: 239–246. doi: 10.1007/BF01591686
20. Ostapyak ZM. Vplyv prohramy fizychnoyi terapiyi na pokaznyky funktsionuvannya verkhnoyi kintsivky u osib pokhyloho viku z sarkopeniyeyu ta ekstrapiramidnymy rozladamy u postimmobilizatsiynomu periodi pislya perelomu dystalnoho metaepifiza promenevoyi kistky [The influence of the physical therapy program on the upper limb functioning indicators in elderly adults with sarcopenia and extrapyramidal disorders in the post-immobilization period after the distal radius metaphyseal fracture]. *Klinichna ta profilaktychna medytsyna*. 2020; 4(14): 88-93. doi: 10.31612/2616-4868.4(14).2020.08

УДК 616-001.5+615.8

ДИНАМИКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ПОЖИЛЫХ ЛЮДЕЙ СО СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ И ПАРКИНСОНИЗМОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ СРЕДСТВ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ПОСТИММОБИЛИЗАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ ПЕРЕЛОМА ЛУЧЕВОЙ КОСТИ В ТИПИЧНОМ МЕСТЕ

Остапяк З. М., Стародубцев С. Г.

Резюме. В пожилом и старческом возрасте в результате распространения ассоциированных с возрастом заболеваний происходят изменения в функционировании многих органов и систем вследствие и на фоне полиморбидности, что отражается на качестве жизни и требует коррекции.

Цель – определение динамики качества жизни пожилых людей с старческой астенией и паркинсонизмом под влиянием средств физической терапии в постиммобилизационном периоде после перелома лучевой кости в типичном месте.

Обследовано 27 пожилых людей с синдромом старческой астении и болезнью Паркинсона в раннем постиммобилизационном периоде после перелома дистального метаэпифиза лучевой кости (в типичном месте). Они были разделены на группу 1 (занимались согласно принципам поликлинической реабилитации с преобладанием применения преформированных физических факторов) и группу 2 (занимались по разработанной программе физической терапии, созданной с точки зрения пациентоцентрической модели реабилитации с учетом специфики каждого полиморбидного состояния с применением функциональной тренировки, массажа, коррекции питания, расширения социальной активности). Эффективность программы оценивали в динамике до и после месяца внедрения по результатам сравнения качества жизни по опроснику SF-36.

У обследованных лиц при первичном тестировании выявлено значительное снижение результатов всех шкал физического и психического компонентов качества жизни опросника SF-36. Параметры обеих групп статистически значимо не отличались между собой ($p > 0,05$).

При повторном тестировании разница результатов физического компонента здоровья при первичном и повторном исследовании по шкале PF для лиц группы 1 составляла 18,9%, группы 2 – 29,0%, RP – соответственно 19,8% и 35,5%, BP – 12,3% и 33,1%, GH – 25,8% и 30,1%. Улучшение психического компонента по сравнению с первичным результатом по шкалам VT у пациентов группы 1 составило

14,0%, группы 2 – 27,4%, SF – соответственно 17,5% и 41,3%, RE – 15,0% и 23, 8%, MH – 20,5% и 30,2%. Результаты тестирования по всем шкалам были статистически значимо лучше у лиц группы 1 по сравнению с результатом группы 2 (p <0,05).

Пациенты пожилого возраста с полиморбидной патологией при травматических повреждениях костей требуют составления патогенетически обоснованных программ физической терапии с учетом и коррекцией специфики каждого заболевания, что повышает общую эффективность реабилитации и, как следствие, качество жизни.

Ключевые слова: реабилитация, болезнь Паркинсона, старческий возраст, травма, полиморбидность.

UDC 616-001.5+615.8

Dynamics of Quality of Life of Elderly People with Frailty and Parkinsonism under the Influence of Physical Therapy in the Postimmobilization Period after Radial Bone Fracture in a Typical Place

Ostapyak Z. M., Starodubtsev S. G.

Abstract. In old age, due to the spread of age-related diseases, there are changes in the functioning of many organs and systems due to and against the background of polymorbidity, which affects the quality of life and requires correction.

The purpose of the study was to determine the dynamics of the quality of life of elderly people with frailty and parkinsonism under the influence of physical therapy in the post-immobilization period after fracture of the radial bone in a typical place.

Material and methods. We examined 27 elderly people with frailty and Parkinson's disease in the early postimmobilization period after fracture of the distal metaepiphysis of the radial bone (in a typical place). Group 1 engaged in the principles of outpatient rehabilitation with a predominance of preformed physical factors and group 2 engaged in a developed program of physical therapy, created in terms of patient-centric model of rehabilitation taking into account the specifics of each polymorbid condition using functional body training, massage, nutrition correction, expansion of social activity. The effectiveness of the program was evaluated in the dynamics before and after a month of implementation based on the results of the comparison of quality of life on the questionnaire "Medical outcomes study short form" (SF-36). 36 points were grouped into eight scales: Physical health: Physical Functioning, Role-Physical, Bodily Pain, General Health and Mental Health, Vitality, Social Functioning, Role-Emotional.

Results and discussion. At the initial examination the examined people revealed a significant decrease in the results of all scales of physical and mental components of the quality of life of the questionnaire SF-36. The parameters of both groups did not differ statistically significantly (p> 0.05).

At retesting, the difference between the results of the physical component of health in the primary and re-study on the physical functioning scale for individuals in group 1 was 18.9%, group 2 – 29.0%, role-physical – 19.8% and 35.5%, respectively, bodily pain – 12.3% and 33.1%, general health – 25.8% and 30.1%. The improvement of the mental component compared to the initial result on the vitality scales in patients of group 1 was 14,0%, group 2 – 27,4%, social functioning – 17,5% and 41,3%, respectively, role-emotional – 15,0% and 23,8%, mental health – 20,5% and 30,2%. The results of testing on all scales were statistically significantly better in individuals of group 1 compared with the result of group 2 (p <0,05).

Conclusion. Elderly patients with polymorbid pathology and traumatic bone injuries require the development of pathogenetically based physical therapy programs taking into account and correcting the specifics of each disease, increases the overall effectiveness of rehabilitation and, consequently, quality of life.

Keywords: rehabilitation, Parkinson's disease, old age, trauma, polymorbidity.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs06.01.288
УДК 378.091.12-051-043.86:005.336.5]:[378.6:61
Степанчук А. П., Лисаченко О. Д., Єрошенко Г. А.

НАПРЯМИ І СТРАТЕГІЧНІ ОРІЄНТИРИ БЕЗПЕРЕРВНОГО ПРОФЕСІЙНОГО РОЗВИТКУ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРАЦІВНИКІВ УКРАЇНСЬКОЇ МЕДИЧНОЇ СТОМАТОЛОГІЧНОЇ АКАДЕМІЇ

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна
cvetkovajj@gmail.com

Підвищення якості вищої освіти потребує постійного професійного розвитку і росту, як молодих, так і більш досвідчених викладачів вузів. Безперечно, професійне зростання необхідне, в першу чергу, молодим викладачам вищих навчальних закладів, адже у них відсутній досвід роботи зі студентами та недостатній запас знань з дисципліни, яку вони викладають. Професійне зростання, яке проходить протягом усієї творчої діяльності, полягає у всебічно-гармонійному розвитку педагога, направленому на удосконалення раніше набутих і набуття нових компетентностей у межах його професійної діяльності. Для реалізації цього процесу науково-педагогічні працівники систематично оновлюють набуті професійні знання і вміння, засвоюють сучасні освітні технології та розвивають свої професійно-особистісні якості.

Особливе місце займає безперервний професійний розвиток спеціалістів в області охорони здоров'я. Систематичний процес навчання та вдосконалення професійних компетентностей після здобуття фахівцями вищої та післядипломної освіти в інтернатурі, дає їм можливість підтримувати та покращувати стандарти професійної діяльності відповідно до потреб сфери охорони здоров'я. Надання якісних освітніх послуг в медичних вузах відбувається високопрофесійними педагогами, які постійно удосконалюють свої знання, уміння і навички завдяки безперервному професійному розвитку.

Ключові слова: безперервний професійний розвиток, науково-педагогічні працівники, молоді викладачі, медичні вузи, професійні компетентності.

Вступ. Перед системою вищої освіти України стоїть важливе завдання: розробити сучасну модель безперервної освіти у контексті запитів інноваційного суспільства, перспектив розвитку національної економіки та інформаційних технологій, глобальних технологічних змін. Завдяки модернізації вищої освіти, визначенню перспективних шляхів професійного розвитку та підвищенню кваліфікації науково-педагогічних працівників вирішиться питання підготовки конкурентоспроможних фахівців, адаптованих до сучасних соціокультурних умов, здатних до безперервного самонавчання, саморозвитку та самовдосконалення.

Постанова Кабінету Міністрів України № 800 від 21.08.2019 року зобов'язує педагогічних і науково-педагогічних працівників систематично підвищувати свою професійну кваліфікацію. Для забезпечення цього процесу необхідно виконати завдання з: удосконалення раніше набутих та/або набуття нових компетентностей у межах професійної діяльності; набуття особою досвіду виконання додаткових завдань та обов'язків у межах спеціальності та/або професії, та/або займаної посади; формування та розвиток цифрової, управлінської, комунікаційної, медійної, інклюзивної, мовленнєвої компетентностей тощо [1, 2].

Ефективне використання можливостей безперервного професійного розвитку викладачів сприяє: реалізації принципів конкурентоздатного освітнього середовища; розробці індивідуально-освітніх траєкторій професійного розвитку і саморозвитку; упровадженню багатовекторних моделей розвитку фахівця з урахуванням індивідуальних потреб і соціально-економічних запитів [3]. В сучасному інформаційному глобалізованому суспільстві науково-педагогічні працівники мають необмежені можливості для свого безперервного професійного зростання та удосконалення фахової майстерності. Інтеграція України до європейської спільноти та орієнтація на загальноєвропейську якість освіти передбачають реформування і модернізацію

вищої школи при підвищенні професійного рівня викладачів. Рейтинг та результативність діяльності закладу вищої освіти залежать від ефективності професійної діяльності викладацького складу. Від професійного рівня педагогів залежить якість навчання, особистісний розвиток студентів, їх самовизначення, життєві плани та професіоналізм в майбутній діяльності [4].

Мета роботи – провести аналіз реалізації можливостей безперервного професійного розвитку науково-педагогічних працівників Української медичної стоматологічної академії, направленого на постійне удосконалення знань, умінь і навичок, залежно від теоретичного чи клінічного напрямку діяльності викладача.

Професійне зростання науково-педагогічного працівника відбувається впродовж усієї творчої діяльності і полягає в його всебічно-гармонійному розвитку, виробленні власного оригінального педагогічного стилю, набутті компетентнісного досвіду шляхом формальної, неформальної та інформальної освіти. Перед безперервним професійним розвитком сучасного фахівця стоять наступні цілі: гносеологічна (формування особистості через освіту як цілісну систему); праксеологічна (формування фахівця через навчання впродовж усього життя шляхом формальної, неформальної, інформальної освіти); аксіологічна (формування духовно-моральної патріотичної особистості) [5, 6]. Перевагами безперервного професійного розвитку є вільний вибір навчання у залежності від потреб конкретної практики (теоретичної чи клінічної кафедри), навчання у зручний час (зокрема у вихідні дні та дистанційно). Невід'ємним компонентом професійного життя сучасного викладача стали тренінги, віртуальні лабораторії, вебінари, дистанційне навчання та інші.

Положення про підвищення кваліфікації науково-педагогічних (педагогічних) працівників Української медичної стоматологічної академії розроблено відповідно до Законів України «Про вищу освіту», «Про освіту», «Про наукову і науково-технічну діяльність», «Про фахову передвищу освіту», постанови КМУ «Деякі питання підвищення кваліфікації педагогічних і науково-педагогічних працівників», розпорядження КМУ «Про затвердження плану заходів із реалізації Стратегії медичної освіти в Україні на 2019-2021 роки», наказу МОЗ України «Деякі питання безперервного професійного розвитку лікарів» та інших. Згідно даного Положення метою підвищення кваліфікації науково-педагогічних працівників академії є вдосконалення їх професійної підготовки шляхом поглиблення та розширення професійних знань, умінь і навиків, набуття досвіду виконання додаткових обов'язків та завдань, пов'язаних з їхньою професійною діяльністю відповідно до державної політики в галузі освіти та забезпечення якості вищої медичної освіти. Безперервний професійний розвиток фахівців у сфері охорони здоров'я – це безперервний процес навчання та вдосконалення професійних компетентностей фахівців після здобуття ними вищої та післядипломної освіти в інтернатурі, що дає змогу фахівцю підтримувати або покращувати стандарти професійної діяльності відповідно до потреб сфери охорони здоров'я та триває протягом усього періоду професійної діяльності. Серед основних завдань підвищення кваліфікації науково-педагогічних працівників УМСА є: удосконалення раніше набутих та набуття нових компетентностей у межах професійної діяльності, а також набуття досвіду виконання додаткових завдань та обов'язків у межах спеціальності, професії чи зайнятої посади [7].

Адміністрація Української медичної стоматологічної академії постійно і всіляко сприяє професійному розвитку викладачів свого закладу, створюючи необхідні для цього умови та допомагає в виборі форм підвищення та удосконалення педагогічної майстерності.

Підвищення кваліфікації науково-педагогічних працівників академії може здійснюватись з відривом та без відриву від основної діяльності викладача. Форми підвищення: інституційна (денна, вечірня, заочна, дистанційна, мережева) та дуальна. Основними видами підвищення кваліфікації в УМСА є навчання за програмою підвищення кваліфікації (участь у семінарах, практикумах, тренінгах, вебінарах, майстер-класах) та стажування. Науково-педагогічні працівники мають право самостійно обирати конкретні форми, види та суб'єкти надання освітніх послуг з підвищення кваліфікації.

Для викладачів клінічних кафедр академії рекомендовано тематичне удосконалення (підвищення професійної майстерності з окремих розділів відповідної спеціальності з опануванням відповідних практичних навичок і технологій). Одним з видів такого удосконалення є стажування. Важливе місце в безперервному професійному розвитку викладача відіграє самоосвіта, яка передбачає самоорганізоване здобуття науково-педагогічними працівниками трансверсальних компетенцій, зокрема під час повсякденної діяльності, пов'язаної з професійною, громадською або іншою діяльністю [8].

Науково-педагогічні працівники Української медичної стоматологічної академії створюють особисте освітнє портфоліо за результатам проходження безперервного підвищення педагогічної майстерності. До портфоліо включаються виконані роботи в вигляді: навчання за програмою підвищення педагогічної кваліфікації; публікації статей

навчально-методичного та наукового спрямування; участь в роботі всеукраїнських і міжнародних науково-методичних та наукових конференцій, доповіді на них; видання підручників, монографій та навчально-методичних посібників; планові наукові стажування у рамках реалізації мобільності викладачів; отримання сертифіката з англійської мови рівня B2 і вище та ін. Кожен вид роботи оцінюється певною кількістю кредитів, що дає можливість підвести результати реалізації безперервного професійного зростання науково-педагогічних працівників академії за кожен рік їхньої роботи. Виконані види діяльності з підвищення кваліфікації підтверджуються відповідними документами у вигляді: завірених ксерокопій сертифікатів та програм конференцій, навчань за програмою підвищення педагогічної кваліфікації, тематичних курсів за профілем дисципліни, що викладається; ксерокопій статей в журналах; друкованих видань; ксерокопій дипломів про здобуття другої вищої освіти та ін. Науково-педагогічні працівники повинні набрати не менше 2 кредитів за рік, але портфоліо виконаних робіт вказують на значно кращі показники, що свідчить про високі результати роботи викладачів нашого вузу, їхнє відповідальне відношення до якості своїх знань та прагнення до постійного удосконалення. Особливо активно співробітники академії приймали участь в роботі міжнародних науково-методичних конференцій, міжнародних вебінарах, онлайн-семінарах, дистанційних курсах, курсах підвищення педагогічної майстерності. Викладачі мають багато публікацій науково-методичного спрямування у виданнях, включених до бази Scopus, Web of Science та матеріалах навчально-методичних конференцій.

Професійний розвиток науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти вивчали В. Введенський, О. Вознюк, О. Дубасенюк, Н. Кузьміна, С. Мірошник, Л. Хоружа, І. Ярмола та ін. О. Бульвінською проведено опитування науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти України щодо видів і форм їхнього професійного розвитку. Результати дослідження показали, що найбільш значимими видами і формами професійного розвитку для викладачів є: навчання на тренінгах, курсах, коучінг-сесіях за межами свого закладу освіти; використання онлайнових форм; самоаналіз власного професійного досвіду. Курси підвищення кваліфікації і стажування теж є досить популярними серед науково-педагогічних працівників вузів. Стратегічним напрямом професійного розвитку викладачів є кількісне і якісне збільшення акредитованих освітніх програм у закладах освіти та наукових інституціях. Перспективним є розвиток освітніх українських та залучення європейських і світових онлайн ресурсів [9].

Безперервний професійний розвиток науково-педагогічних працівників закладів вищої освіти спрямований на набуття нових та вдосконалення набутих професійних компетентностей, які відповідають сучасним тенденціям освітнього процесу: перехід до студентоцентрованої моделі навчання та викладання; інтернаціоналізація і вдосконалення іншомовної та міжкультурної компетентності; розвиток дослідницької компетентності; розвиток умінь адаптувати освітні цілі до високотехнологічного і мобільного навчального середовища; створення психологічно безпечного навчального середовища; електронне навчання і освоєння нових технологічних засобів навчання, а також досвід використання засобів, методів і технологій електронного навчання в освітньому процесі закладу вищої освіти [10].

Висновки. В Україні кожен вуз формує власну модель професійного розвитку науково-педагогічних працівників, в залежності від напрямку підготовки навчальним закладом спеціалістів та специфіки проведення освітнього процесу. Безперервний професійний розвиток є невід'ємною частиною діяльності закладів вищої освіти та сприяє набуттю нових і вдосконаленню набутих професійних компетентностей науково-педагогічними працівниками в межах їх професійної діяльності, що відповідає сучасним тенденціям освітнього процесу. У співробітників Української медичної стоматологічної академії особливою популярністю користуються: участь в роботі міжнародних науково-методичних конференцій, міжнародних вебінарах, онлайн-семінарах, дистанційних курсах; проходження курсів підвищення педагогічної майстерності; написання та публікація робіт науково-методичного спрямування у виданнях включених до бази Scopus та Web of Science. Безперервне професійне зростання сприяє збагаченню досвіду роботи викладачів академії, розширенню їхніх знань, умінь та навичок, які використовуються для забезпечення якості навчального процесу при підготовці здобувачів вищої освіти.

Перспективи подальших досліджень безперервного професійного розвитку науково-педагогічних працівників Української медичної стоматологічної академії полягають у вивченні результативності професійного зростання педагогів та дослідження впливу різних видів підвищення кваліфікації на набуття нових та вдосконалення набутих компетентностей викладачів академії.

References

1. Postanova KMU № 800 vid 21.08.2019 roku. Deyaki pytannya pidvyshchennya kvalifikatsiyi pedahohichnykh i naukovo-pedahohichnykh pratsivnykiv [Some issues of professional development of pedagogical and scientific-pedagogical workers]. [Ukrainian]
2. Tsymbal S, Yaremenko N. Profesiynyi rozvytok vykladacha VNZ [Professional development of a university teacher]. [Iternet]. [Ukrainian]. Available from: https://nubip.edu.ua/node/67917
3. Illyakhova MV. Bezperervnyi profesiynyi rozvytok naukovo-pedahohichnykh pratsivnykiv u konteksti rozvytku yevropeyskoho osvitnoho prostoru [Continuous professional development of scientific and pedagogical workers in the context of development of the European educational space]. *Visnyk Natsionalnoho universytetu «Chernihivskyi kolehium» imeni TH Shevchenka. Seriya: Pedahohichni nauky*. 2019; 1(157): 55-60. [Ukrainian]
4. Yermak YuI. Profesiynyi rozvytok vykladachiv v umovakh neperervnoi pedahohichnoi osvity [Professional development of teachers in terms of continuing pedagogical education]. *Naukovi zapysky kafedry pedahohiky*. 2018; 43: 137-145. [Ukrainian]
5. Sydorenko VV. Bezperervnyi profesiynyi rozvytok pedahoha novoi ukrainskoi shkoly v umovakh formalnoi i neformalnoi osvity [Continuous professional development of a teacher of a new Ukrainian school in terms of formal and informal education]. *Zb materialiv III Vseukrainskoi naukovo-praktychnoi konferentsiyi z mizhnar. uchastyu «Psykholoho-pedahohichnyi suprovid profesiynoi pidhotovky ta pidvyshchennya kvalifikatsiyi fakhivtsiv v umovakh transformatsiyi osvity», 25 travnya 2018 roku, Kyiv*. 2018. s. 97-102. [Ukrainian]
6. Scheerens J. *Teachers' professional development. Europe in international comparison. An analysis of teachers' professional development based on the OECD's Teaching and Learning International Survey (TALIS).* Luxembourgh: Office for Official Publications of the European Union; 2010. 204 p.
7. *Polozhennya pro pidvyshchennya kvalifikatsiyi naukovo-pedahohichnykh (pedahohichnykh) pratsivnykiv Ukrainskoi medychnoi stomatolohichnoi akademiyi* [Regulations on professional development of scientific and pedagogical (pedagogical) employees of the Ukrainian Medical Dental Academy]. Poltava; 2020. [Ukrainian]
8. Zakon Ukrainy vid 05.09.2017 № 2145-VIII. Pro osvitu [Law of Ukraine on education]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2145-19
9. Bulvinska O. Vydy i formy bezperervnoho profesiynoho rozvytku naukovo-pedahohichnykh pratsivnykiv (za rezultatamy opytuvannya) [Types and forms of continuous professional development of scientific and pedagogical workers (according to the results of the survey)]. *Osvitolohichnyi dyskurs*. 2018; 3-4(22-23): 95-106. [Ukrainian]
10. Bulvinska O. Suchasni tendentsiyi bezperervnoho profesiynoho rozvytku naukovo-pedahohichnykh pratsivnykiv zakladiv vyshchoi osvity [Modern tendencies of continuous professional development of scientific and pedagogical workers of higher education institutions]. *Neperervna profesiyna osvita: teoriya i praktyka. Seriya: Pedahohichni nauky*. 2018; 1-2(54-55): 22-30. [Ukrainian]

УДК 378.091.12-051-043.86:005.336.5]:[378.6:61

НАПРАВЛЕНИЯ И СТРАТЕГИЧЕСКИЕ ОРИЕНТИРЫ НЕПРЕРЫВНОГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ РАБОТНИКОВ УКРАИНСКОЙ МЕДИЦИНСКОЙ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОЙ АКАДЕМИИ

Степанчук А. П., Лисаченко О. Д., Ерошенко Г. А.

Резюме. Профессиональный рост педагога, который проходит в течение всей его творческой деятельности, направлен на совершенствование ранее приобретенных и приобретении новых компетенций в рамках его профессиональной деятельности. Научно-педагогические работники систематически обновляют приобретенные профессиональные знания и умения, осваивают современные образовательные технологии, и развивают свои профессионально-личностные качества.

Особое место занимает непрерывное профессиональное развитие специалистов в области здравоохранения. Систематический процесс обучения и совершенствования профессиональных компетенций после получения специалистами высшего и последипломного образования в интернатуре, дает им возможность поддерживать и улучшать стандарты профессиональной деятельности в соответствии с потребностями здравоохранения. Предоставление качественных образовательных услуг в медицинских вузах происходит высокопрофессиональными педагогами, которые постоянно совершенствуют свои знания, умения и навыки благодаря непрерывному профессиональному развитию.

Администрация Украинской медицинской стоматологической академии постоянно и всячески способствует профессиональному развитию преподавателей своего заведения, создавая необходимые для этого условия, а также помогает в выборе форм повышения и совершенствования педагогического мастерства. По результатам работы за прошлый год, особенно активно сотрудники академии принимали участие в работе международных научно-методических конференций, международных вебинарах, онлайн-семинарах, дистанционных курсах, курсах повышения педагогического мастерства, а также

имеют многочисленные публикации научно-методического направления в изданиях, включенных в базу Scopus, Web of Science и материалах учебно-методических конференций.

Ключевые слова: непрерывное профессиональное развитие, научно-педагогические работники, молодые преподаватели, медицинские вузы, профессиональные компетентности.

UDC 378.091.12-051-043.86:005.336.5]:[378.6:61

Directions and Strategic Guidelines for Continuous Professional Development of Scientific and Pedagogical Collaborators of Ukrainian Medical Stomatological Academy

Stepanchuk A. P., Lisachenko O. D., Yeroshenko G. A.

Abstract. Improving the quality of higher education requires constant professional development and growth of both young and more experienced university teachers. Undoubtedly, professional growth is necessary, first of all, for young teachers of higher educational institutions, because they have no experience of working with students and insufficient knowledge of the discipline they teach.

The professional growth of a teacher, which takes place throughout his/her creative activity, is aimed at improving the previously acquired and acquiring new competencies within the framework of his/her professional activity. Scientific and pedagogical workers systematically update the acquired professional knowledge and skills, master modern educational technologies and develop their professional and personal qualities. The continuous professional development of healthcare professionals occupies a special place. The systematic process of training and improving professional competencies after specialists receive higher and postgraduate education in internship, gives them the opportunity to maintain and improve the standards of professional activity in accordance with the needs of healthcare. The provision of high-quality educational services in medical universities is carried out by highly professional teachers who constantly improve their knowledge, skills and abilities through continuous professional development. The administration of the Ukrainian Medical Dental Academy constantly and in every possible way contributes to the professional development of the teachers of its institution, creating the necessary conditions for this, and also helps in choosing forms of increasing and improving pedagogical skills. Based on the results of work over the past year, the staff of the academy took part especially actively in the work of international scientific and methodological conferences, international webinars, online seminars, distance courses, courses for improving pedagogical skills, and also have numerous publications of the scientific and methodological direction in publications included in Scopus database, Web of Science and materials of educational and methodological conferences.

Research and teaching staff of the Ukrainian Medical Stomatological Academy created a personal educational portfolio based on the results of continuous improvement of pedagogical skills. Each type of work is evaluated by a certain number of credits, which makes it possible to summarize the results of continuous professional growth of scientific and pedagogical staff of the academy for each year of their work. In Ukraine, each university forms its own model of professional development of research and teaching staff, depending on the direction of training of specialists and the specifics of the educational process. Continuing professional development is an integral part of the activities of higher education institutions and contributes to the acquisition of new and improvement of acquired professional competencies by research and teaching staff within their professional activities, which corresponds to modern trends in the educational process.

Keywords: continuous professional development, scientific and pedagogical collaborators, young teachers, medical universities, professional competencies.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.293
УДК 576.311.347-(591.863+577.15):616-092.9
Войтенко В. Л.[1], Гуніна Л. М.[2]

ВПЛИВ БУРШТИНОВОЇ КИСЛОТИ НА ЗМІНИ МІТОХОНДРІЛЬНОГО АПАРАТУ КЛІТИН СКЕЛЕТНИХ М`ЯЗІВ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

[1]Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна

[2]Олімпійський інститут Національного університету фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна

gunina.sport@gmail.com

Одним з універсальних засобів стимуляції працездатності та прискорення відновлення у спортсменів є бурштинова кислота, що належить до природних метаболітів циклу Кребса і здатна пом'якшити негативні наслідки понадінтенсивних тривалих фізичних навантажень на різних рівнях організації живого організму. Оскільки цей процес у клітинах, а клітини м'язової тканини не є виключенням, перебігає в мітохондріях, дуже цікавим є визначення структурно-функціональних перебудов мітохондріуму міоцитів за фізичних навантажень і на фоні застосування бурштинової кислоти як органопротектора.

Фізичне навантаження моделювали протягом трьох тижнів у щурів шляхом плавання із додатковим вантажем. Контролем слугували 10 інтактних тварин, а решту 20 було порівну поділено на дві дослідні групи – з фізичним навантаженням та таким само навантаженням при курсовому застосуванні бурштинової кислоти у добовому дозуванні 2,5 мг на тварину масою 220-250 г що відповідає екстраполяції дозувань на дорослу людину. Дослідження виконували з дотриманням усіх норм біоетики при роботі з експериментальними тваринами. Електронно-мікроскопічні дослідження проводили на матеріалі тканини литкового м'яза.

Результати досліджень довели, що, по-перше, в клітинах цієї тканини була виявлена гіпоксія навантаження субкомпенсованого ступеня. Було показано активацію морфогенезу мітохондрій як субсарколемальної, так і інтраміофібрилярної субпопуляцій, на 58,3% та 69,0% відповідно. Встановлене в експерименті зростання кількості мембранних структур, рівно як й збільшення середнього діаметра мітохондрій, приводить до підвищення енергетичної потужності мітохондріуму, й такі явища можна віднести до компенсаторно-пристосувальних змін за фізичних навантажень.

Застосування бурштинової кислоти активізує ці процеси ще більшою мірою, тобто ця речовина справляє потужній протективний вплив на оптимізацію енергетичного метаболізму м'язової тканини за фізичних навантажень. Таким чином, показано, що застосування бурштинової кислоти сприяє зменшенню проявів структурних ознак ендотеліальної та мітохондріальної дисфункції, сприяючи, відповідно до своїх відомих властивостей, оптимізації енергетичного метаболізму і захищення мітохондрій із нівелюванням структурних проявів мітохондріальної дисфункції. Це, в свою чергу, призводить до оптимізації продукції макроергів, а, в слід, і зростання фізичної працездатності.

Викладені факти на новому рівні розвитку науки доводять доцільність та ефективність застосування бурштинової кислоти та фармакологічних засобів на її основі з метою покращення функціонального стану організму спортсменів та зростання їх фізичних якостей.

Ключові слова: фізичні навантаження, мітохондрії, утворення енергії, бурштинова кислота, фізична працездатність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках НДР кафедри біології людини та тварин Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка МОН України «Адаптаційні реакції організму на дію ендогенних та екзогенних факторів середовища», № держ. реєстрації 0116U008030.

Вступ. Фізичні навантаження на сьогодні розглядаються не тільки як спосіб здійснення професійної діяльності значної популяції спортсменів, але й як засіб захисту організму від виникнення патології серцево-судинної системи. Висловлюється навіть думка, що сприятливий вплив на організм, що виникає внаслідок підвищення рівня фізичної активності, відбувається на різних рівнях

клітинної організації, оскільки переважаючою мішенню є мітохондріум скелетних м'язів [1, 2]. В даний час, проте, залишається не остаточно з'ясованим, які захисні механізми мають надважливе значення для захисту міокарду від пошкоджень, спричинених фізичними навантаженнями. Запропоновані механізми пояснення кардіопротекторних ефектів фізичних вправ опосередковуються, принаймні частково, окислювально-відновлювальними змінами і включають підвищення регуляції мітохондріальних шаперонів, покращення антиоксидантної здатності [3] та / або зростання вмісту інших захисних молекул, дія яких спрямована проти клітинної загибелі (некрозу, апоптозу) [4]. Проте, існує й інший бік питання, коли йде мова про фізичні навантаження граничної інтенсивності з одночасним виникненням тканинної гіпоксії, що притаманне не оздоровчим вправам, а спорту вищих досягнень. І тому пошуки в експерименті та практиці спортивної підготовки фармакологічних засобів, які б мали змогу пом'якшити негативні наслідки понадінтенсивних тривалих фізичних навантажень, не припиняються, причому дослідження проводяться на різних рівнях організації живого організму [5].

Як відомо, бурштинова кислота (БК) є природною малотоксичною сполукою, яка не справляє мутагенної й тератогенної дії, проте бере участь у багатьох біохімічних реакціях та фізіологічних процесах, що протікають в організмі [6, 7, 8]. БК та її солі (сукцинати) являють собою універсальний внутрішньоклітинний метаболіт, широкого спектру дії: приймає участь в обмінних реакціях в організмі, в клітинному обміні через участь в циклі трикарбонових кислот, в процесах окисного фосфорилювання [9, 10]. Доведено, що БК здатна поліпшувати роботу багатьох органів (серця, серцевого м'яза, нирок, кишечника), зміцнює нервову систему, вживається як протизапальний і антитоксичний засіб. До теперішнього часу в науковій літературі обговорюється компенсаторна роль сукцинату для процесів енергозабезпечення сукцинат-оксидазного шляху окислення [11]. Це питання є надважливим для за необхідності підвищення адаптаційних можливостей організму, особливо у спорті вищих досягнень [12].

Фізична працездатність значною мірою обмежена фізіологічними можливостями механізмів доставки кисню до інтенсивно працюючих тканин, в першу чергу, скелетних м'язів та міокарду і розвитком внаслідок цього енергетичного дефіциту, котрий сприяє формуванню тканинної гіпоксії. Одним з шляхів корекції метаболічних зрушень внаслідок інтенсивних фізичних навантажень є застосування речовин, які беруть участь в енергетичному обміні, до котрих належить й БК та її похідні [13].

У теперішній час показано, що порушення енергетичного обміну тісно пов'язане з структурно-функціональними перебудовами в тканинах організму [14] і в першу чергу − з розвитком мітохондріальної та/або ендотеліальної дисфункції, які, з одного боку, обумовлюють інтенсивність кровообігу в капілярному руслі, а, отже, постачання тканини та працюючого органу в цілому киснем, що безпосередньо визначає рівень тканинної гіпоксії, з іншого − прямо впливають на інтенсивність та адекватність енергетичного метаболізму в тканинах організму. Зазначені перебудови стосуються як змін ультраструктури, так й функціонування мітохондріального апарату клітин, та відіграють важливу роль у забезпеченні життєдіяльності організму, оскільки пошкодження мітохондрій (МХ), які є найбільш чутливими до гіпоксії клітинними органелами, спричиняє порушення енергозабезпечення, антиоксидантного захисту й обумовлене, головним чином, зміною стабільності мембран внаслідок інтенсифікації процесів перекисного окислення ліпідів (ПОЛ). Показано, що такі зміни є органо(тканинно)специфічними [15].

Задля усунення подібних структурних змін та їх наслідків, цілком ймовірно, також може ефективно застосовуватись бурштинова кислота. Активізуючи морфогенез МХ і захищаючи останні, БК може підвищувати стійкість організму до усіх стресових впливів, внутрішніх і зовнішніх чинників, до яких належить і фізичне навантаження, шляхом сприяння вираженому посиленню енергозабезпечення клітин [12].

Для того, щоб оцінити ефективність впливу БК на ультраструктуру тканин при фізичному навантаженні та підвищення адаптаційних резервів та витривалості організму, необхідно, в першу чергу, оцінити ті морфофункціональні зміни, що відбуваються за таких умов у скелетних м'язах, оскільки саме їх стан є основним лімітуючим чинником зростання працездатності спортсменів. Цікавим є вивчення порушень, які мають місце при фізичних навантаженнях у тканині литкового м'яза, як характерної тканини, що активно залучається до навантаження при моделюванні навантажень. Детальна оцінка функціонального стану вказаної тканини необхідна для прогнозу спортивного результату, раннього виявлення ознак дезадаптації при постійних тренувань та запобігання формування патологічних станів у спортсменів.

Мета роботи – оцінити обґрунтованість застосування бурштинової кислоти для корекції порушень мітохондріального апарату клітин скелетних м'язів при експериментальному моделюванні фізичних навантажень граничної інтенсивності.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження змін, котрі відбуваються

при тривалому фізичному навантаженні у тканині литкового м'язу, було проведено на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар масою 220-250 г розведення віварію Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України, яких утримували на стандартному раціоні. Фізичне навантаження моделювали шляхом плаванням тварин у підігрітій до 30-32^{0}С воді; висота водяного стовпа становила 80 см, що не дозволяло тваринам стояти на задніх лапах. Тритижневе щоденне плавання щурів протягом 30 хв проводили з додатковим навантаженням (1 дослідна група) [16]. Бурштинову кислоту вводили щурам *per os* у водному розчині під час експерименту з моделюванням фізичного навантаження (2 дослідна група). Добова доза БК за фізичних навантажень, залежно від їх інтенсивності, зазвичай становить в середньому 750 мг. З урахуванням значної інтенсивності та тривалості навантажень в поставленому експерименті, у перерахунку 750 мг на середню масу 250 г, добова доза активної речовини повинна складати не менш ніж 2,5 мг на тварину. Контрольну групу тварин складали 10 інтактних щурів, тобто за кількістю тварин контрольна та дві дослідні групи були репрезентативні.

Через три тижні (по закінченні експерименту) тварин декапітували під слабким ефірним наркозом. Роботу на усіх етапах експерименту виконували відповідно до Положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» [17], та принципів Ґельсінської Декларації [18]. Утримання і використання лабораторних тварин відповідало методам, які рекомендуються Національними нормами з біоетики [19].

У морфологічних і морфометричних дослідженнях використовували зразки литкового м'язу експериментальних тварин. Препарати для електронномікроскопічних досліджень виготовляли за загальноприйнятою методикою, котра включала фіксацію біологічного матеріалу при миттєвому, внесенні зразків в забуферений 2,5 % розчин глютарового альдегіду; дофіксацію за допомогою реактиву Колфілда на основі 2 % OsO_4, pH – 7,4 (Sigma, США) та наступне зневоднення в спиртах зростаючої концентрації, абсолютному спирті та ацетоні з наступною заливкою в епон-аралдіт (Fluka, Швейцария) [20].

Ультратонкі зрізи товщиною 40-60 нм контрастували за допомогою 1 % розчину уранілацетату і розчину цитрату свинцю (Sigma, США) і переглядали в електронному мікроскопі «ПЕМ-124с» (Україна). Морфометричні характеристики мітохондрій (загальна кількість МХ – nMX; кількість структурно змінених МХ – dMX; середній діаметр МХ – d; Si_{tot} – суму поверхонь МХ в одиниці об'єму тканини) визначали за допомогою комп'ютерної програми Image Tool (США) на 130-150 полях для кожної серії досліджень.

Експериментальні дослідження було проведено із допомогою головного наукового співробітника відділу вивчення гіпоксичних станів Інституту фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України доктора біологічних наук К.В. Розової.

Статистичну обробку морфометричних та електронно-мікроскопічних даних здійснювали за допомогою програми «Microsoft Ecxel» та «OriginPro» з обчисленням середніх значень, помилки середнього, при оцінці достовірності отриманих результатів з використанням t-критерію Стьюдента. Рівень статистичної ймовірності міжгрупових відмінностей оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Подібний статистичний підхід та представлення результатів є правомірними, оскільки завдяки обсягу масиву отриманих даних, їх значення вкладалися у рамки нормального розподілу відповідно до критерію Шапіро-Уїлка [21].

Результати дослідження та їх обговорення. При застосованій нами моделі дослідження було встановлено наявність гіпоксії навантаження субкомпенсованого ступеня, виходячи з чого ми й аналізували отримані дані. Аналіз отриманих морфо- та стереометричних результатів базували на даних ультраструктури литкового м'яза контрольних тварин, приклад чого наведений на **рисунку 1**.

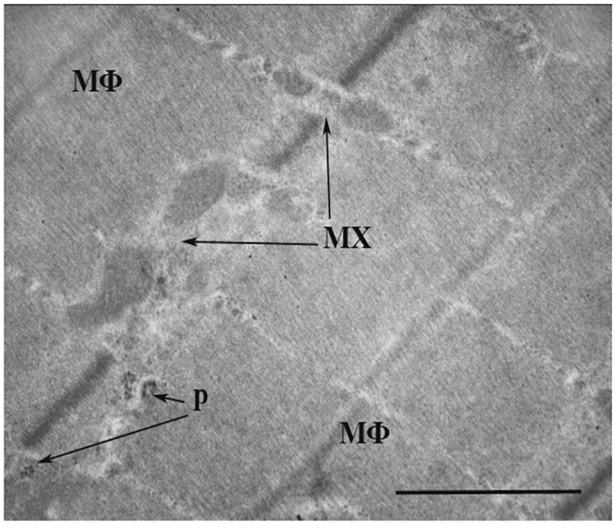

Рис. 1. Ультраструктура м'язової тканини у контрольних щурів.

Примітки: МФ – міофібрили, МХ – мітохондрії, р – рибосоми

До адаптивних перебудов в тканині скелетного м'яза слід віднести і зміни мітохондріального апарату міоцитів (**табл. 1**). До таких само змін у тканині литкового м'яза відноситься також активація морфогенезу мітохондрій як субсарколемальної (СС МХ), так і інтраміофібрилярної (ІМФ МХ) субпопуляцій (**табл. 1**): зростання загальної

Таблиця 1 – Зміни характеристик мітохондріуму клітин тканини литкового м'язу (M±m) при фізичному навантаженні

Показники	Контрольна група (n=10)	1-а дослідна група (n=10)
Загальна кількість мітохондрій, од. × мкм$^{-2}$:	16,3±2,8	25,8±3,3*
субсарколемальні мітохондрії	8,4±2,3	14,2±2,1*
інтраміофібрилярні мітохондрії		
Кількість структурно змінених мітохондрій, %:	4,2±0,9	15,4±1,7**
субсарколемальні мітохондрії	1,3±0,7	8,6±3,0**
інтраміофібрилярні мітохондрії		
Середній діаметр мітохондрій, мкм:		
субсарколемальні мітохондрії	0,37±0,07	0,50±0,05*
інтраміофібрилярні мітохондрії	0,61±0,05	0,78±0,09*
Сума поверхонь мітохондрій в одиниці об'єму м'язової тканини, мкм^2:	6,6±1,2	10,1±1,5*
субсарколемальні мітохондрії	4,8±0,8	7,6±0,6*
інтраміофібрилярні мітохондрії		

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) відносно даних контрольної групи, ** – різниця достовірна ($p < 0,01$) відносно даних контрольної групи

кількості органел становило 58,3% та 69,0% відповідно. Остання величина є особливо цікавою відносно забезпечення адекватного енергетичного метаболізму при ФН, оскільки вважають, що ІМФ МХ характеризуються спеціалізацією на синтезі креатинфосфату [22, 23].

Збільшення загальної кількості мітохондрій призводило до зростання суми поверхонь мітохондрій в одиниці об'єму м'язової тканини: щодо субсарколемальних мітохондрій (СС МХ) – на 47,0%, щодо інтраміофібрилярних мітохондрій (ІМФ МХ) – на 41,7%. Величина цього показника має відігравати значну роль у функціонуванні мітохондріального апарату, оскільки сума поверхонь МХ в одиниці об'єму (Si_{tot}) відповідно до стереометричного підходу, в кінцевому рахунку, віддзеркалює кількість мембран мітохондрій в одиниці об'єму досліджуваної тканини. Оскільки синтез АТФ відбувається саме на мембранах МХ, то зростання кількості мембранних структур (за відсутності первинної тканинної гіпоксії з пошкодженням та/чи інактивацією ферментів) призводить до підвищення енергетичної потужності мітохондріального апарату [24].

Перетворення біологічної енергії в мітохондріях здійснюється за допомогою мембранних білкових комплексів дихальної ланцюга та мітохондріальної АТФ-синтази у внутрішніх мембранних кристах. Нещодавні досягнення електронної мікроскопії дали можливість зрозуміти структурну та функціональну структуру цих комплексів у мембрані [25]. Завдяки їх здатності ефективно генерувати АТФ, у кількості, необхідній для підтримання нормального функціонування клітин, мітохондрії часто вважають «силовими клітинами клітини». Однак розуміння ролі мітохондрій у клітинній біології нещодавно розширилось, оскільки було визнано, що вони є ключовою платформою для безлічі каскадів клітинної сигналізації. Ця функціональна універсальність мітохондрій тісно поєднана з постійною перебудовою клітинної мітохондріальної мережі в серії процесів, які спільно називають динамікою мітохондріальної мембрани, що включає злиття і поділ органели, а також ультраструктурне перепланування мембрани. Відповідно, мітохондріальна динаміка впливає і часто управляє не тільки метаболізмом, але й складними подіями клітинної сигналізації, такими як ті, що беруть участь у регуляції клітинної плюрипотентності, поділу, диференціації, старіння та клітинної смерті (апоптозу). У свою чергу, динаміка мітохондріальної мембрани широко регулюється посттрансляційними модифікаціями її механізму та формуванням мембранних контактних ділянок між мітохондріями та іншими органелами, обидва з яких мають здатність інтегрувати входи з різних шляхів. Тому динаміка мітохондріальної мембрани та їх регуляція біоенергетичних процесів та клітинної сигналізації тісно пов'язані з цими динамічними змінами морфології мітохондрій [24]. Тому отримані нами експериментальні дані щодо змін мітохондріального комплексу в тканинах литкового м'язу мають високе практичне значення.

У нашому дослідженні також спостерігалося збільшення середнього діаметра мітохондрій: на 35,1% у СС МХ і на 27,9% − у ІМФ МХ. Таке зростання також можна віднести до компенсаторно-пристосувального, оскільки на теперішній час доведено, що помірне набухання мітохондрій зі збільшенням їх діаметру в межах 20-30 % свідчить про активацію синтезу макроергів, можливо, за рахунок активації мітохондріального $K^+_{АТФ}$-залежного каналу [26]. Подекуди у мітохондріях виявляється просвітлення матриксу, що, поряд з набуханням органел, може свідчити також про активацію гліколізу під впливом фізичних навантажень [27].

Виражені пристосувальні ультраструктурні перебудови в мітохондріальному апараті литкового м'язу у відповідь на фізичні навантаження значною мірою нівелювалися різким зростанням кількості структурно пошкоджених органел: серед СС МХ їх кількість збільшувалася у 3,7 рази відносно контрольних величин, серед ІМФ МХ − збільшення

досягало 6,6 разів. Основні порушення полягали у наявності частково або повністю вакуолізованих, тобто функціонально неактивних, мітохондрій (**рис. 2**).

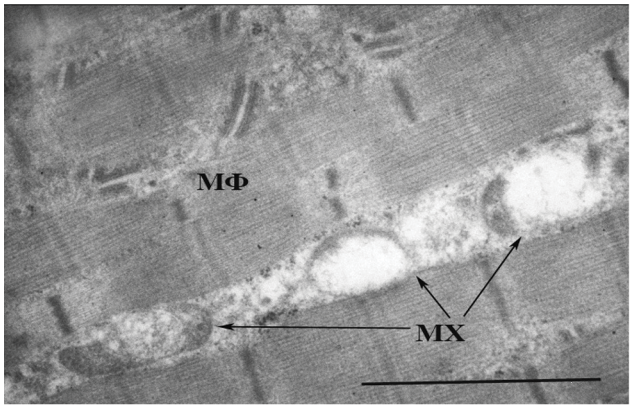

Рис. 2. Ультраструктура мітохондрій литкового м'язу при фізичному навантаженні

Примітки: МФ – міофібрили, МХ – мітохондрії. Масштаб 1 мкм

Отже, було виявлено, що у відповідь на змодельоване фізичне навантаження відбувався розвиток структурного компоненту мітохондріальної дисфункції, що, як правило, призводить до вторинної тканинної гіпоксії зі зниженням енергетичної потужності мітохондрій. Такий розвиток подій вказує на зниження фізичної працездатності як окремого м'яза, так і, ймовірно, організма в цілому, за рахунок виникнення енергетичного дефіциту, обумовленого, зокрема порушенням ультраструктури мітохондрій.

Однією з найцінніших для практичної спортивної фармакології властивостей БК є також її здатність посилювати утилізацію лактату, що є особливо важливо для забезпечення скоротливої діяльності м'язів при фізичних навантаженнях [28].

Таким чином, вивчення впливу БК на стан як мітохондріального апарату м'язової тканини, так і тканин організму в цілому, може допомогти з'ясувати вплив сукцинату на формування на компенсаторно-пристосувальних реакцій, спрямованих на підтримання процесів адекватного енергозабезпечення, а, отже, й на фізичну працездатність при навантаженнях, особливо граничної інтенсивності.

При цьому як маркер пошкодження клітин на сьогодні розглядають гіперферментемію, котра спричиняє зміну структури внутрішньоклітинних мембран і їх проникності, порушення бар'єрної функції мембран [29]. Тому для нас певною мірою дискутабельним є твердження про те, що екзогенне введення БК в організм не завжди є досить ефективним задля підтримки процесу енергозабезпечення у зв'язку з низькою проникністю цієї речовини крізь біологічні мембрани і необхідність збільшення її біодоступності завдяки комбінуванню з метаболітами, які сприяють кращому проникненню бурштинової кислоти у клітину [4, 30]. Оскільки основна частина молекули БК може вбудовуватися в фосфоліпідний шар мембрани, впливаючи на її фізико-хімічні властивості [31-34], а сама бурштинова кислота використовується безпосередньо дихальним ланцюгом як енергетичний субстрат, такий метаболічний шлях є можливим при зростанні проникності біологічних мембран під впливом фізичних навантажень або при модифікації молекули БК (наприклад, у вигляді її похідних або солей).

Зміни, які спостерігалися в м'язовій тканині при ФН у тварин із застосуванням БК, після аналізу та порівняння з даними контрольної та 1-ої дослідної групи наведено у **таблиці 2.**

Нами встановлено, що застосування БК більш суттєво (порівняно з даними контрольної групи) стимулювало морфогенез мітохондрій (**табл. 2**). Цей результат є досить очікуваним, оскільки згідно даних наявних наукових та клінічних досліджень, передумовою використання засобів БК слугувала, в першу чергу, здатність сукцинату підтримувати енергогенеруючу здатність клітин в умовах гіпоксії [35, 36]. Слід звернути увагу, що тенденція при використанні БК на фоні фізичних навантажень щодо більш вираженої активації морфогенезу в ІМФ субпопуляції мітохондрій, відносно СС субпопуляції МХ, зберігалася. Отже, результати нашого дослідження свідчать, що застосування БК справляє потужній протективний вплив на оптимізацію енергетичного метаболізму м'язової тканини.

Таблиця 2 – Зміни характеристик мітохондріуму м'язової тканини при фізичному навантаженні на фоні застосування бурштинової кислоти

Показники	Значення, M±m
Загальна кількість мітохондрій, од.×мкм$^{-2}$:	
субсарколемальні мітохондрії	26,6±2,4*
інтраміофібрилярні мітохондрії	15,2±2,8*
Кількість структурно змінених мітохондрій, %:	
субсарколемальні мітохондрії	10,2±2,1*
інтраміофібрилярні мітохондрії	6,1±1,1*
Середній діаметр мітохондрій, мкм:	
субсарколемальні мітохондрії	0,42±0,03
інтраміофібрилярні мітохондрії	0,69±0,05
Сума поверхонь мітохондрій в одиниці об'єму м'язової тканини, мкм^2:	
субсарколемальні мітохондрії	13,8±1,3*
інтраміофібрилярні мітохондрії	9,0±1,0*

Примітки: * – різниця достовірна ($p < 0,05$) відносно даних 1-ої дослідної групи, ** – різниця достовірна ($p < 0,01$) відносно даних 1-ї дослідної групи (дані для порівняння взято з **таблиці 1**)

При застосуванні БК знижувалася кількість структурно-пошкоджених мітохондрій, порівняно із клітинами інтактних скелетних м'язів (**табл. 1, 2**). Такий факт може, з одного боку, бути обумовленим утворенням нових МХ або їх поділом (хоча цей процес більшою мірою притаманний не скелетним м'язам, а міокарду) при застосуванні БК, оскільки цей процес є енергозатратним і вимагає значної кількості АТФ [37]. З іншого боку, зниження кількості пошкоджених органел може пояснюватися їх утилізацією, наприклад, з допомогою процесу аутофагії (мітофагії) − катаболічного процесу, спрямованого на утилізацію клітинних компонентів та пошкоджених органел у відповідь на зміну факторів внутрішнього середовища організму [38]. Відомо, що даний процес активується при стресі, фізичному навантаженні та належить до захисних механізмів при активізації ліпопероксидації для підтримання якісного складу мітохондріуму [39-41].

Відповідно таким змінам зростав і показник Si_{tot} (**табл. 1, 2**). Якщо згадати, що ця морфометрична характеристика безпосередньо пов'язана з протяжністю мітохондріальних мембран в одиниці об'єму тканини, що комплекси дихального ланцюга є мембранозв'язаними [42], а саме, розташованими на внутрішній мітохондріальній мембрані [43], то можна певною мірою пояснити підґрунтя, механізм та причини зростання енергетичної потужності мітохондрій за дії БК, котра має доведений ергогенний ефект, є природним компонентом циклу Кребса, окислюється з утворенням великої кількості енергії у вигляді АТФ через безпосередній вплив на енергетичний обмін в мітохондріях [44, 45].

Більш того, зниження за допомогою БК вираженості не тільки окисного стресу, що притаманний фізичним навантаженням, але й впливу факторів апоптозу, відкриває шлях до підтримання власного геному мітохондрій, який кодує гени, критичні для здійснення мітохондріальної функції [46]. Пошкодження мітохондріальної ДНК можуть спричинити мутації та на наступні перебудови з негативним впливом на дихальні функції клітин будь-яких тканин організму [43]. Фактори відновлення ДНК здатні локалізуватися в мітохондріях, щоб відновити цілісність мтДНК та забезпечити її належне успадкування [47]. Це є критично важливим, оскільки відповідає за збереження і передачу інформації щодо функціонування мітохондрій як енергетичних органел клітини та попереджує їхній апоптоз [48].

Серед перерахованих основних напрямків змін характеристик мітохондрій важливим є збільшення кількості цих органел, яке може або супроводжуватися або, навіть, не супроводжуватися, змінами їх розмірів. Ми особливо виділяємо саме цей напрямок, оскільки даний процес є безпосереднім морфологічним проявом зміни морфогенезу мітохондрій. На теперішній час показано, що морфогенез (біогенез) мітохондрій у відповідь на вплив стресорного фактору супроводжується експресією всіх ядерних генів, що відповідають за продукування мітохондрій, і координацією їх експресії з генами мтДНК [49]. Виходячи з цього, кількісні зміни в мітохондріальному апараті клітин можуть бути непрямим свідченням активації експресії генів. Такий ефект від застосування БК може бути певною мірою закономірним, оскільки на даний час показаний ДНК-протекторний та геномопротекторний ефект впливу БК та її похідних [**50**]. Отже, ми передбачаємо можливість і такого механізму позитивного впливу БК при фізичних навантаженнях.

Висновки. Таким чином, результати проведеного дослідження дозволили встановити, що при фізичних навантаженнях у клітинах тканині литкового м'язу відбуваються зміни, які частково можна віднести до компенсаторно-пристосувальних [51]. Такі перебудови стосуються переважно мітохондріального апарату досліджуваних тканин, зокрема, активації морфогенезу МХ. Проте значна кількість структурно-пошкоджених органел вказує на розвиток ознак мітохондріальної дисфункції. Отже, для підтримки функціонального стану, збереження енергогенеруючого потенціалу клітини, необхідним є використання засобів, здатних посилювати саме компенсаторно-пристосувальну ланку відповіді на влив фізичних навантажень. Нами показано, що застосування БК сприяє зменшенню проявів структурних ознак ендотеліальної та мітохондріальної дисфункції, сприяючи, відповідно до своїх відомих властивостей, оптимізації енергетичного метаболізму і захищення мітохондрій із нівелюванням структурних проявів мітохондріальної дисфункції. Це, в свою чергу, призводить до оптимізації продукції макроергів, а в слід, і зростання фізичної працездатності.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні поглиблених дослідження із застосуванням біохімічних технології в експериментальних умовах моделювання фізичних навантажень, а також оцінки параметрів фізичної працездатності в масштабі реального часу у спортсменів.

Автори цього дослідження підтверджують, що дослідження та публікація результатів не були пов'язані з будь-якими конфліктами щодо комерційних чи фінансових відносин, відносинами з організаціями та / або особами, які, можливо, були пов'язані з дослідженням, і взаємозв'язками співавторів статті

References

1. Distefano G, Standley RA, Zhang X, Carnero EA, Yi F, Cornnell HH, et al. Physical activity unveils the relationship between mitochondrial energetics, muscle quality, and physical function in older adults. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; 9(2): 279-94. doi: 10.1002/jcsm.12272
2. Dubé JJ, Broskey NT, Despines AA, Stefanovic-Racic M, Toledo FG, Goodpaster BH, et al. Muscle Characteristics and Substrate Energetics in Lifelong Endurance Athletes. *Med Sci Sports Exerc*. 2016; 48(3): 472-80. doi: 10.1249/MSS.0000000000000789
3. Yin B, Tang S, Sun J, Zhang X, Xu J, Di L, et al. Vitamin C and sodium bicarbonate enhance the antioxidant ability of H9C2 cells and induce HSPs to relieve heat stress. *Cell Stress Chaperones*. 2018; 23(4): 735−48. doi: 10.1007/s12192-018-0885-2
4. Ascensão A, Lumini-Oliveira J, Oliveira PJ, Magalhães J. Mitochondria as a target for exercise-induced cardioprotection. *Curr Drug Targets*. 2011; 12(6): 860-871. doi: 10.2174/138945011795529001
5. Calebiro D, Koszegi Z. The subcellular dynamics of GPCR signaling. *Mol Cell Endocrinol*. 2019; 483: 24−30. doi: 10.1016/j.mce.2018.12.020
6. Smyrnov AV, Nesterova OB, Golubev RV. Yantarnaya kyslota y ee prymenenye v medytsyne. Chast I. yantarnaya kyslota: metabolyt y regulyator metabolyzma organyzma cheloveka [Succinic acid and its use in medicine. Part I. Succinic acid: metabolite and regulator of the metabolism of the human body]. *Nefrologiya.* 2014; 18(2): 33−41. [Russian]
7. Ferone M, Raganati F, Olivieri G, Marzocchella A. Bioreactors for succinic acid production processes. *Crit Rev Biotechnol*. 2019; 39(4): 571−86. doi: 10.1080/07388551.2019.1592105
8. Jiang M, Ma J, Wu M, Liu R, Liang L, Xin F, et al. Progress of succinic acid production from renewable resources: Metabolic and fermentative strategies. *Bioresour Technol*. 2017; 245(Pt B): 1710−17. doi: 10.1016/j.biortech.2017.05.209
9. Cadenas S. Mitochondrial uncoupling, ROS generation and cardioprotection. *Biochim Biophys Acta Bioenerg*. 2018; 1859(9): 940−950. doi: 10.1016/j.bbabio.2018.05.019
10. Zhao RZ, Jiang S, Zhang L, Yu ZB. Mitochondrial electron transport chain, ROS generation and uncoupling (Review). *Int J Mol Med*. 2019; 44(1): 3−15. doi: 10.3892/ijmm.2019.4188
11. Lobo-Jarne T, Pérez-Pérez R, Flavia Fontanesi, Timón-Gómez A, Wittig I, Peñas A, et al. Multiple pathways coordinate assembly of human mitochondrial complex IV and stabilization of respiratory supercomplexes. *EMBO J*. 2020; 39(14): e103912. doi: 10.15252/embj.2019103912
12. Gunina LM. Dotsilnist vykorystannya kompozytsiy na osnovi burshtynovoyi kysloty v sporti vyshchykh dosyagnen. [The expediency of using compositions based on succinic acid in sports of the highest achievements]. *Pedagogika, psikhologiya ta mediko-biologichni problemi fizichnogo vikhovannya i sportu.* 2015; 5: 50−54. [Ukrainian]
13. Scoletta S, Biagioli B. Energetic myocardial metabolism and oxidative stress: let's make them our friends in the fight against heart failure. *Biomedical Pharmacotherapy*. 2010; 64(3): 203–207. doi: 10.1016/j.biopha.2009.10.002
14. Rozova KV, Bolgova TV, Tymoshenko KR, Vinnychuk YuD, Gunina LM, Bezugla VV. Perebudova tkanyn skeletnykh m'yaziv, legen ta sertsya shchuriv za umov gipoksiyi navantazhennya v eksperymenti. [Reconstruction of skeletal muscle, lung and heart tissues of rats under conditions of stress hypoxia in the experiment]. *Fiziologichnij zhurnal.* 2016; 62(6): 72−80. [Ukrainian]
15. Iuso A, Repp B, Biagosch C, Terrile C, Prokisch H. Assessing Mitochondrial Bioenergetics in Isolated Mitochondria from Various Mouse Tissues Using Seahorse XF96 Analyzer. *Methods Mol Biol*. 2017; 1567: 217−30. doi: 10.1007/978-1-4939-6824-4_13
16. Vilmor DzhX, Kostill DL. *Fiziologiya sportu* [Physiology of sport]. K: Olimpiyska literature; 2003. 655 s. [Russian]
17. Yevropeyska konventsiya pro zakhyst khrebetnykh tvaryn, shcho vykorystovuyutsya dlya doslidnykh ta inshykh naukovykh tsiley vid 18.03.1986 [European convention for the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes 18.03.1986]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137
18. Gelsinska deklaratsiya Vsesvitnoyi medychnoyi asotsiatsiyi «Etychni pryntsypy medychnykh doslidzhen za uchastyu lyudyny u yakosti ob'yekta doslidzhennya» vid 01.06.1964 [Helsinki declaration of the world medical association "Ethical principles of medical research with human participation as an object of study" from 01.06.1964]. [Internet]. Available from: http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/990_005
19. Bioetychna ekspertyza doklinichnykh ta inshykh naukovykh doslidzhen, shcho vykonuyutsya na tvarynakh [Bioethical examination of preclinical and other scientific studies performed on animals]: *Metodychni rekomendatsiyi Natsionalnogo Komitetu z pytan bioetyky pry Prezydiyi NAN Ukrayiny, Komitetu z bioetyky pry Prezydiyi AMN Ukrayiny, Instytutu farmakologiyi i toksykologiyi AMN Ukrayiny, Derzhavnogo farmakologichnogo tsentru MOZ Ukrayiny*. [Internet]. K; 2006. 29 s.

20. Karupu VYa. *Elektronnaya mykroskopyya* [Electron microscopy]. K: Vyshcha shkola; 1984. 208 s. [Russian]
21. Lukyanova EM, Antypkyn YuG, Chernyshov VP, Vykhovanets EV. *Metodyka statystycheskoy obrabotky medytsynskoy ynformatsyy v nauchnykh yssledovanyyakh* [Methods of statistical processing of medical information in scientific research]. K: Planeta lyudey; 2002. 267 s. [Russian]
22. Frelikh GA, Polomeeva NYu, Vasil'ev AS, Udut VV. Sovremennye metody otsenky funktsyonalnogo sostoyanyya mytokhondryy [State of the art methods of evaluation of mitochondrial function]. *Sybyrskiy medytsynskiy zhurnal*. 2013; 28(3): 7−13. [Russian]
23. Pokotylo PB. Ultrastrukturne doslidzhennya mitokhondrialnogo aparatu kardiomiotsytiv intaktnykh shchuriv [Ultrastructural study of the cardiomyocytes mitochondrial apparatus of the intact rat]. *Svit biologiyi ta medytsyny*. 2014; 21(5): 148−415. [Ukrainian]
24. Giacomello M, Pyakurel A, Glytsou C, Scorrano L. The cell biology of mitochondrial membrane dynamics. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2020; 21(4): 204−224. doi: 10.1038/s41580-020-0210-7
25. Kühlbrandt W. Structure and function of mitochondrial membrane protein complexes. *BMC Biol*. 2015; 13: 89. doi: 10.1186/s12915-015-0201-x
26. Mironova GD, Rozova EV, Belosludtseva NV, Man'kovskaya IN. Dynamic Restructuring of the Myocardial Mitochondria in Response to Uridine Modulation of the Activity of Mitochondrial ATP-Dependent Potassium Channel under Conditions of Acute Hypoxic Hypoxia. *Bull Experim Biol Med*. 2019; 166(6): 806−810.
27. Mankovska IM, Gavenauskas BL, Nosar VI, Nazarenko AI, Rozova KV, Bratus LV. Mekhanizmy adaptatsiyi m'yazovoyi tkanyny do gipoksiyi navantazhennya za umov diyi intervalnoyi gipoksychnoyi gipoksiyi [Mechanisms of adaptation of muscle tissue to load hypoxia under conditions of interval hypoxic hypoxia]. *Sportyvna medytsyna*. 2005; 1: 3−11. [Ukrainian]
28. Scoletta S, Biagioli B. Energetic myocardial metabolism and oxidative stress: let's make them our friends in the fight against heart failure. *Biomed Pharmacother*. 2010; 64(3): 203–207. doi: 10.1016/j.biopha.2009.10.002
29. Gil'miiarova FN, Radomskaia VM, Baisheva GM, Kretova IG, Kleĭman MS, Pervova IuV. The role of hyperlactatedehydrogenasemia in induction of metabolic disorders in the body. *Vopr Med Khim*. 2001; 47(5): 469−476.
30. Tikhonova EO, Lyapina EP, Shuld'yakov AA, Satarova SA. Yspolzovanye preparatov, soderzhashchykh suktsynat, v klynyke ynfektsyonnykh bolezney [Use of succinate-containing agents in the treatment of infectious diseases]. *Terapevtycheskyy arkhyv*. 2016; 11: 121−127. [Russian]
31. Gunina LM. Vlyyanye yantarnoy kysloty y ee proyzvodnykh na fyzycheskuyu rabotosposobnost sportsmenov [Influence of succinic acid and its derivatives on the physical capacity of sportsmen]. *Dopovidi Natsionalnoyi akademiyi nauk Ukrayiny*. 2013; 3: 180−184. [Ukrainian]
32. Harma MI, Harma M, Erel O. Measuring plasma oxidative stress biomarkers in sport medicine. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 97(4): 505−508. doi: 10.1007/s00421-006-0202-0
33. Banfi G, Malavazos A, Iorio E, Dolci A, Doneda L, Verna R, et al. Plasma oxidative stress biomarkers, nitric oxide and heat shock protein 70 in trained elite soccer players. *Eur J Appl Physiol*. 2006; 96(5): 483−486. doi: 10.1007/s00421-005-0104-6
34. El Abed K, Ammar A, Boukhris O, Trabelsi K, Masmoudi L, Bailey SJ, et al. Independent and Combined Effects of All-Out Sprint and Low-Intensity Continuous Exercise on Plasma Oxidative Stress Biomarkers in Trained Judokas. *Front Physiol*. 2019; 10: 842. doi: 10.3389/fphys.2019.00842
35. Rozova EV, Mankovskaya IN, Mironova GD. Structural and Dynamic Changes in Mitochondria of Rat Myocardium under Acute Hypoxic Hypoxia: Role of Mitochondrial ATP-Dependent Potassium Channel. *Biochemistry*. 2015; 80(8): 994−1000. doi: 10.1134/S0006297915080040
36. Nanadikar MS, Vergel Leon AM, Borowik S, Hillemann A, Zieseniss A, Belousov VV, et al. O2 affects mitochondrial functionality ex vivo. *Redox Biol*. 2019; 22: 101152. doi: 10.1016/j.redox.2019.101152
37. Borysova O. Zhyzn y smert mytokhondryy [Life and death of mitochondria]. 2018. [Internet]. Available from: https://habr.com/ru/post/424573/
38. Lee J, Giordano S, Zhang J. Autophagy, mitochondria and oxidative stress: cross-talk and redox signalling. *Biochem J.* 2012; 441(2): 523−540. doi: 10.1042/BJ20111451
39. Zenkov NK, Chechushkov AV, Kozhin PM, Martinovich GG, Kandalintseva NV, Menshchikova EB. Autofagyya kak mekhanyzm zashchyty pry okyslytelnom stresse [Autophagy as a protective mechanism in oxidative stress]. *Byulleten sybyrskoy medytsyny*. 2019; 18(2): 195–214. [Russian]
40. Filomeni G, De Zio D, Cecconi F. Oxidative stress and autophagy: the clash between damage and metabolic needs. *Cell Death Differ*. 2015; 22(3): 377–388. doi: 10.1038/cdd.2014.150
41. Anding AL, Baehrecke EH. Cleaning house: Selective autophagy of organelles. *Dev Cell*. 2017; 41(1): 10−22. doi: 10.1016/j.devcel.2017.02.016
42. Marreiros BC, Calisto F, Castro PJ, Duarte AM, Sena FV, Silva AF, et al. Exploring membrane respiratory chains. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1857(8): 1039−1067. doi: 10.1016/j.bbabio.2016.03.028

43. Bernal M, Yang X, Lisby M, Mazón G. The FANCM family Mph1 helicase localizes to the mitochondria and contributes to mtDNA stability. *DNA Repair (Amst)*. 2019; 82: 102684. doi: 10.1016/j.dnarep.2019.102684
44. Smyrnov AV, Nesterova OB, Golubev RV. Yantarnaya kyslota y ee prymenenye v medytsyne. Chast II. Prymenenye yantarnoy kysloty v medytsyne [Succinic acid and its use in medicine. Part I. Succinic acid: metabolite and regulator of the metabolism of the human body]. *Nefrologyya*. 2014; 18(4): 12−24. [Russian]
45. Yakovleva IL. Mekhanizmy aktoprotektornoyi diyi pokhidnykh burshtynovoyi kysloty [Mechanisms of actoprotective action of succinic acid derivatives]. *Likarska sprava*. 2013; 3: 78−85. [Ukrainian]
46. Kujoth GC, Hiona A, Pugh TD, Someya S, Panzer K, et al. (all 19 coautors). Mitochondrial DNA mutations, oxidative stress, and apoptosis in mammalian aging. *Science*. 2005; 309(5733): 481−484. doi: 10.1126/science.1112125
47. Stein A, Sia EA. Mitochondrial DNA repair and damage tolerance. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2017 Jan 1; 22: 920-943. doi: 10.2741/4525
48. Yan C, Duanmu X, Zeng L, Liu B, Song Z. Mitochondrial DNA: Distribution, Mutations, and Elimination. *Cells.* 2019; 8(4): 379. doi: 10.3390/cells8040379
49. Vera Y, Dias-Romero M, Rodrigues S, Lue Y, Wang C, Swerdloff RS, et al. Mitochondria-Dependent Pathway Is Involved in Heat-Induced Male Germ Cell Death: Lessons from Mutant Mice. *Biol Reproduction*. 2004; 70(14): 1534−1540. doi: 10.1095/biolreprod.103.024661
50. Okovityi SV, Rad'ko SV. Prymenenye suktsynatov v sporte [The application of succine in sports]. *Voprosy kurortologii, fizioterapiyi i lechebnoy fizicheskoy kultury*. 2015; 92(6): 59−65. doi: 10.17116/kurort2015659-65 [Ukrainian]
51. Platonov VN. Diigatelnyie kachestva i fizicheskaya aktivnost` sportsmenov [Motor qualities and physical fitness of athletes]. K: Olimpijskaya literatura; 2017. s. 222−322, 488−491, 535−563. [Russian]

УДК 576.311.347-(591.863+577.15):616-092.9

ВЛИЯНИЕ ЯНТАРНОЙ КИСЛОТОЙ НА ИЗМЕНЕНИЯ МИТОХОНДРИЛЬНОГО АППАРАТА КЛЕТОК СКЕЛЕТНЫХ МЫШЦ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Войтенко В. Л., Гунина Л. М.

Резюме. На сегодня поиски в эксперименте и практике спортивной подготовки фармакологических средств, которые на различных уровнях организации живого организма, включая и мышечную ткань, и мышечные клетки, смогли смягчить негативные последствия сверхинтенсивных длительных физических нагрузок, присущих профессиональному спорту, не прекращаются. Одним из таких универсальных средств является янтарная кислота, относящаяся к природным метаболитам цикла Кребса, а, следовательно, имеющая непосредственное отношение к механизмам генерации энергии в организме. Поскольку этот процесс в клетках, а клетки мышечной ткани не являются исключением, протекает в митохондриях, очень интересным является определение структурно-функциональных перестроек митохондриума миоцитов при физических нагрузках и при применении янтарной кислоты как органопротектора.

Физическую нагрузку моделировали в течении трех недель у крыс путем плавания с дополнительным грузом. Контролем служили 10 интактных животных, а остальные 20 были поровну разделены на две исследовательские группы − с физической нагрузкой и такой же нагрузкой при курсовом применении янтарной кислоты в суточной дозировке 2,5 мг на животное массой 220-250 г, исходя соответствующей экстраполяции дозировок на взрослого человека. Исследования при работе с экспериментальными животными выполняли с соблюдением всех норм биоэтики. Электронно-микроскопические исследования проводили на материале ткани икроножной мышцы.

Результаты исследований показали, что, во-первых, в клетках этой ткани было установлено наличие гипоксии нагрузки субкомпенсированной степени, а также активация морфогенеза митохондрий на 58,3 % и 69,0 % как в субсарколемальной, так и интрамиофибрилярной субпопуляциях, соответственно. Установлен в эксперименте рост количества мембранных структур и увеличение среднего диаметра митохондрий, приводящее к повышению энергетической мощности митохондриума. Эти феномены можно отнести к компенсаторно-приспособительным изменениям под влиянием физических нагрузок.

Применение янтарной кислоты активизирует эти процессы еще в большей степени, т.е. применение данного фармакологического средства обладает мощным протективным влиянием на оптимизацию энергетического метаболизма мышечной ткани при физических нагрузках. Так, показано, что янтарная кислота способствует уменьшению проявлений структурных признаков эндотелиальной и митохондриальной дисфункции, способствуя, в соответствии со своими известными свойствами, оптимизации энергетического метаболизма и сохранения целостности митохондрий с нивелированием структурных проявлений митохондриальной дисфункции. Это, в свою очередь, приводит к оптимизации продукции

макроэргов, а, следовательно, и росту физической работоспособности. Изложенные факты на новом уровне развития науки доказывают целесообразность и эффективность применения янтарной кислоты и фармакологических средств на ее основе с целью улучшения функционального состояния организма спортсменов и их двигательных качеств.

Ключевые слова: физические нагрузки, митохондрии, образование энергии, янтарная кислота, физическая работоспособность.

UDC 576.311.347-(591.863+577.15):616-092.9

The Effect of Succinic Acid on Changes in the Mitochondrial Apparatus of Skeletal Muscle Cells in the Simulation of Physical Loads in the Experiment

Voitenko V. L., Gunina L. M.

Abstract. Today, a search in the experiment and practice of sports training of pharmacological agents, which at various levels of organization of the living organism, including both muscle tissue and muscle cells, were able to mitigate the negative consequences ofsuper-intense long-term physical loads, does not have to stop. One such universal means is succinic acid, which is a natural metabolite of the Krebs cycle, and, therefore, directly related to the mechanisms of energy generation in the body. Since this process in cells, and muscle tissue cells is no exception, it takes place in mitochondria. The definition of the structural-functional rearrangements of the mitochondrium of myocytes during physical loads is very interesting especially when succinic acid is used as an organoprotector.

Material and methods. Physical load was simulated for three weeks in rats by swimming with an additional load. 10 intact animals served as control, and the remaining 20 were equally divided into two study groups, the first was with physical load and the second group had the same load application of succinic acid in a daily dosage of 2.5 mg per animal weighing 220-250 g, based on the corresponding extrapolation of dosages to an adult human. Research on experimental animals was carried out in compliance with all norms of bioethics. Electron microscopic studies were carried out on the material of the tissue gastrocnemius' muscle.

Results and discussion. The results of the studies showed that hypoxia of the subcompensated load was found in the cells of this tissue, as well as activation of mitochondrial morphogenesis by 58.3% and 69.0% in both the subsarcoleal and the intraamyofibrillic subpopulations, respectively. In the experiment we established an increase in the number of membrane structures and an increase in the average diameter of mitochondria, leading to an increase in the energy capacity of the mitochondrium. These phenomena can be attributed to compensatory-adaptive changes under the influence of physical load.

The application of succinic acid activates these processes to an even greater extent, i.e. the application of this pharmacological agent has a powerful protective effect on the optimization of energy metabolism of muscle tissue under physical loads. Thus, it showed that succinic acid contributed to the reduction of the structural signs of endothelial and mitochondrial dysfunction, contributing, in accordance to its known properties, optimization of energy metabolism and preservation of the integrity of mitochondria with levelling of the structural manifestations of mitochondrial dysfunction. This, in turn, leads to the optimization of macroergs products and hence increases in physical performance.

Conclusion. The stated facts at a new level of development of science prove the expediency and effectiveness of using succinic acid and pharmacological agents based on it in order to improve the functional state of the body of athletes and their motor qualities.

Keywords: physical loads, mitochondria, energy generation, succinic acid, physical performance.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.303
УДК 611.43:616.432-089-092.9]:615.012
Гринцова Н. Б., Романюк А. М.

ОРИГІНАЛЬНИЙ СПОСІБ ВИЛУЧЕННЯ ТА ФІКСАЦІЇ ГІПОФІЗА СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ДЛЯ ПРИГОТУВАННЯ ЯКІСНИХ ПОСТІЙНИХ ГІСТОЛОГІЧНИХ ПРЕПАРАТІВ

Сумський державний університет, Україна
natalia.gryntsova@gmail.com

Питання якісного приготування гістологічних препаратів є актуальним питанням гістології та патологічної анатомії, експериментальної медицини та біології. Гіпофіз належить до найменших за масою та розмірами ендокринних залоз як у людини так і у тварин, є залозою внутрішньої секреції та займає одно з центральних місць в ендокринній регуляції життєдіяльності організму. Вивчення особливостей вилучення гіпофіза з турецького сідла клиноподібної кістки черепа щурів залишається актуальним аспектом сучасної морфології.

Метою роботи було розроблення оригінальної методики-техніки що до удосконалення першого (вилучення) та другого (фіксація матеріалу) етапів приготування гістологічних препаратів гіпофізу щурів для проведення морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних медико-біологічних експериментальних досліджень.

Розроблення методики проведено на 200 білих статевозрілих щурах різної статі масою 250-300г, віком 7-8 місяців у відповідності до Національних та загальноевропейських біоетичних положень. Модифікація техніки вилучення гіпофіза щурів включає введення тварини у тіопенталовий наркоз, декапітацію, відсепарування шкіри та м'язових покривів голови, резекцію ділянки потиличної кістки черепної коробки, оголення та вилучення головного мозку, ідентифікацію гіпофізу, з наступним видаленням гіпофіза єдиним комплексом (блоком) разом з гіпофізарною ямкою турецького сідла та фрагментами прилеглої до неї клиноподібної кістки. Фіксацію залози проводили зниженою концентрацією 5 % розчину забуференого нейтрального формаліну. Через 15-18 годин від початку фіксації комплекс тимчасово вилучався з фіксатора та за допомогою скальпеля очного та пінцета очного вилучався гіпофіз з гіпофізарної ямки турецького сідла.

Орган мав добре зафіксовану та ущільнену капсулу, що запобігало зайвій травматизації та фрагментації органу під час вилучення. Вилучений гіпофіз знову занурювали у 5 % розчин нейтрального забуференого формаліну на 2-3 години. Після закінчення терміну фіксації гіпофіз мав добре зафіксовану структуру та підлягає наступним стандартним етапам виготовлення постійних гістологічних препаратів.

Ключові слова: гіпофіз, формалін, гіпофізарна ямка, препарування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана відповідно до плану наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму», № державної реєстрації 0118U006611.

Вступ. Питання якісного приготування гістологічних препаратів є актуальним питанням гістології та патологічної анатомії, експериментальної медицини та біології. Гіпофіз – hypophysis (glandula pituitaria) є залозою внутрішньої секреції, займає одно з центральних місць в ендокринній регуляції життєдіяльності організму. Гіпофіз належить до найменших за масою та розмірами ендокринних залоз як у людини так і у тварин, він розташований у ділянці турецького сідла (гіпофізарній ямці) клиноподібної кістки черепа, анатомічно пов'язаний з гіпоталамусом гіпофізарною (інфундібулярною) ніжкою - виростом воронки III шлуночка [1-4]. Ця нейроендокринна залоза є похідним епітеліального та нейрального зачатків та функціонує як складна ендокринна залоза, знаходиться в прямій взаємодії з гемолімфатичною та лікворною системами організму [5]. Ці морфофізіологічні особливості органу обумовлюють участь гіпофіза в регуляторних ефектах нейроендокринної системи: регуляції метаболізму, репродуктивної функції, ріст тіла; участь у стрес-реакціях, тощо. Гіпофіз секретує тропні гормони, котрі здатні вибірково активізувати, або пригнічувати діяльність периферійних ендокринних залоз. Анатомічна будова гіпофіза щурів є типовою для ссавців [6]. У щурів гіпофіз належить до примітивного типу, так як все життя зберігається порожнина гіпофіза-cavum hypophysialis (Rathke), що представляє собою випинання епітелію задньої стінки ротової порожнини зародка на межі з глоткою та є зачатком аденогіпофіза. Гіпофіз складається з двох часток (аденогіпофіза та нейрогіпофіза), що мають різне ембріональне походження [7].

Аденогіпофіз має в розрізі буро-червоне забарвлення, що обумовлено наявністю у паренхімі великої кількості судин. Проміжна частина гіпофіза у щурів анатомічно виражена слабо, має вигляд звуженої ділянки поряд з нейрогіпофізом. Нейрогіпофіз в розрізі має жовтуватий колір, що обумовлене наявністю пігменту. Аденогіпофіз за розмірами значно превалює над нейрогіпофізом, покриваючи його з трьох боків [6]. Органо- і морфометричні показники гіпофіза знаходяться в певній залежності як від віку тварин, так і від їх статі. Розмір та форма аденогіпофіза значною мірою залежать від віку та індивідуальних особливостей організму [2]. Маса і розміри гіпофізів у самок значно перевищують такі ж показники у самців [3, 6]. Максимальний приріст площі гіпофіза спостерігається в період від 90 до 180 діб життєвого циклу щура [6]. Наявність в гіпофізі щурів тонкої сполучнотканинної капсули та порожнини гіпофіза робить цю залозу вразливою під час вилучення органу з ямки турецького сідла, так як існує висока ступінь вірогідності роз'єднання органу на фрагменти та відокремлення аденогіпофіза від нейрогіпофіза. В науковій літературі широко висвітлені питання гістологічної і фізіологічної будови залози як в нормі, так і при дії різноманітних екзо- та ендогенних чинників [6]. Однак, дані про техніку атравматичного вилучення та фіксації залози під час приготування гістологічних препаратів носять фрагментарний характер, або ж зовсім не висвітлюються у наукових роботах [5, 6, 8, 9]. Тому висвітлення інформації про особливості початкових етапів приготування постійних гістологічних препаратів гіпофіза щурів (вилучення органу та фіксація) є, на нашу думку, доцільним та актуальним.

Актуальність проблеми спонукало авторів до пошуку літературних джерел з описом способів вилучення та приготування гістологічних препаратів гіпофіза у мілких лабораторних тварин, в тому числі і щурів. Спеціальних способів атравматичного вилучення, препарування гіпофіза у щурів нами не знайдено. Прототипом розробленого авторами способу є способи ідентифікації та вилучення залоз центральної ендокринної системи у щурів [10], патенти на корисну модель [11, 12] та наукові статті [5]. Однак, наведені способи не гарантують раціонального препарування та атравматичного відділення гіпофіза з гіпофізарної ямки турецького сідла внаслідок того, що у вказаних методиках в першому випадку [11] для видалення гіпофіза використовувалася гостра препарувальна голка, а у другому [5, 12] - спеціальна лопаточка. Дані способи вилучення гіпофіза не гарантують в повній мірі збереження тонкої анатомічної та мікроскопічної будови залози, внаслідок особливостей тонкої анатомічної будови гіпофіза, в тому числі і наявності тонкої сполучнотканинної капсули у стромі та порожнини гіпофіза у паренхімі органу. Використання спеціальних інструментів, заявлених в раніш розроблених патентах на корисну модель, в багатьох випадках призводить до пошкодження тканин гіпофіза під час виділення органу та в подальшому до появи ряду артефактів при проведенні мікроскопічних, органометричних та морфометричних досліджень. Особливо це актуально, коли експериментальна робота ведеться з патологічно зміненим гіпофізом, внаслідок пухлинних процесів у органі (аденоми гіпофіза) [1, 13, 14], впливу порушень водного балансу організму та впливу негативних чинників зовнішнього середовища [15].

Наступний етап приготуванні гістологічних препаратів включає способи фіксації органу шляхом занурення видаленого гіпофіза у фіксуючий розчин 10 % нейтрального формаліну [5, 16], зневоднення в батареї спиртів, ущільнення парафіном, виготовлення зрізів, забарвлення препаратів гематоксилін-еозином. Недоліком цих способів є неможливість в повній мірі збереження тонкої анатомічної та мікроскопічної будови залози, зайве ущільнення органу в результаті агресивного впливу 10 % нейтрального формаліну. При дослідженні структури гіпофізів піддослідних тварин навіть на органному рівні часто виявляється виразний ефект експериментального впливу. На ці недоліки вказують самі дослідники у наукових роботах [5, 17, 18]. Як наслідок такого негативного впливу на орган, у гістологічних препаратах гіпофіза з'являються артефакти, механізм утворення котрих різний та може бути пов'язаний як з порушенням цілісності органу так і з появою морфологічних картин, трактування котрих може призвести до хибних, помилкових висновків.

Найбільш близьким способом, вибраним як аналог є спосіб видалення гіпофіза у щурів згідно [19] та спосіб приготування гістологічних препаратів з гіпофізу щурів [20]. Спосіб, вибраний за найближчий аналог, включає відокремлення кісткового ложа (поглиблення турецького сідла) разом з гіпофізом від клиноподібної кістки з подальшим вилученням гіпофіза з гіпофізарної ямки турецького сідла [19], зануренням гіпофіза у фіксуючий розчин 5 % розчин формаліну, зневоднення в батареї спиртів, ущільнення парафіном, виготовлення зрізів товщиною 5-7 мкм, забарвлення препаратів гематоксилін-еозином [20]. Але, недоліком цих способів є ймовірність пошкодження тканин гіпофіза під час проведення виділення органу, відсутність рекомендацій щодо використання стандартного медичного інструментарію для розтину черепної коробки, видалення головного мозку та гіпофізу, використання 5% незабуференого розчину нейтрального формаліну для фіксації органу,

що має ряд недоліків, а саме знижується базофілія цитоплазми та ядра, неможливість фіксації кислих білків, а також унеможливлюється проведення в подальшому імуногістохімічних реакцій [21, 22, 23]. Всі недоліки в комплексі не лише призводять до появи у гістологічних препаратах гіпофіза артефактів, механізм утворення котрих різний та може бути пов'язаний як з порушенням цілісності органу так і появою морфологічних картин, трактування котрих може призвести до хибних, помилкових висновків.

Метою роботи стало розроблення оригінальної методики-техніки що до удосконалення першого (вилучення) та другого (фіксація матеріалу) етапів приготування гістологічних препаратів гіпофізу щурів для проведення морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних експериментальних медико-біологічних досліджень.

Матеріали і методи дослідження Розроблення методики проведено на 200 білих статевозрілих щурах різної статі масою 250-300г, віком 7-8 місяців, що були отримані з віварію кафедри морфології медичного інституту Сумського державного університету. Наведена кількість щурів була обумовлена участю тварин у експериментальних біологічних дослідженнях в межах дисертаційної роботи. Щури утримувалися у звичайних умовах віварію, на стандартному питному та харчовому раціоні, з постійною температурою оточуючого середовища 20-22°. У віварії тварини перебували в однакових умовах утримання, харчування, належного догляду та природного освітлення (день/ніч).

Утримання тварин, всі маніпуляції та виведення тварин з експерименту шляхом введення у тіопенталовий наркоз проводилися у відповідності до положень «Загальноетичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.), «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) та закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3477-IV від 21.02.2006 р. Фіксацію залози проводили зниженою концентрацією 5 % розчину забуференого нейтрального формаліну(з додаванням до розчину нейтрального формаліну фосфат-сольового буферу (Phosphate buffered saline (PBS), NaH2PO4´H2O, Na2HPO4´2H2O, NaCl).

Загальний морфологічний аналіз якості гістологічних препаратів проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа «Zeiss Primo Star», з об'єктивами х10, х20, х40, бінокулярами 7, 10. Фотодокументування отриманих результатів проводили цифровою відеокамерою «axiocam ERC 5S Zeiss».

Опис методики дослідження. Спосіб здійснювали наступним чином: піддослідну тварину виводили з експерименту шляхом введення у тіопенталовий наркоз згідно загальноприйнятих біоетичних норм, зручно фіксували на препарувальному столику [24] за допомогою спеціальних ременів. Виведення тварин з експерименту та всі маніпуляції, що до вилучення гіпофіза проводилися за допомогою загальнохірургічного, очного та стоматологічного інструментарію: пінцет анатомічний, пінцет хірургічний, скальпель очний, пінцет очний, ножиці прямі загострені, скальпель стоматологічний, ножиці тупокінцеві прямі, гачок хірургічний гострий, ножиці для офтальмологічних операцій (**рис. 1**).

Рис. 1. Загальнохірургічний, очний та стоматологічний інструментарій, використаний при вилученні епіфіза (нумерація зліва направо): 1. Пінцет анатомічний; 2. Пінцет хірургічний; 3. Скальпель очний; 4. Пінцет очний; 5. Ножиці прямі загострені; 6. Скальпель стоматологічний; 7. Ножиці тупокінцеві прямі; 8. Гачок хірургічний гострий; 9. Ножиці для офтальмологічних операцій. Цифрове фото

Після фіксації щура виводили з експерименту шляхом декапітації за допомогою прямих загострених хірургічних ножиць. Брали голову тварини у ліву руку, а правою рукою, за допомогою пінцета анатомічного та ножиць для офтальмологічних операцій відсепаровували шкіру голови по середній лінії у напрямку від великого потиличного отвору до носа щура. Потім великим та вказівним пальцями лівої руки розсовували краї розрізаної шкіри голови. За допомогою загострених ножиць прямих хірургічних відрізали шийні хребці та потиличну кістку, знімаючи її за допомогою пінцета хірургічного, підбивали браншу тупокінцевих прямих ножиць під дах черепа збоку та відкушували тім'яно-скроневі кістки з обох сторін. Кісткові фрагменти склепіння черепа видаляли за допомогою гачка хірургічного гострого, пінцета хірургічного та пінцета очного та оголювали головний мозок. (**рис. 2А**).

Вилучення головного мозку проводили шляхом відтягування лобових часток кілька ззаду і догори за допомогою пінцета анатомічного. За допомогою скальпеля стоматологічного, скальпеля очного та ножиць для офтальмологічних операцій та пінцета очного перерізали зоровий тракт, підрізали по обидва боки тверду мозкову оболонку, яка покриває мозочок, перерізали обидва зорових нерви, сонні артерії, ніжку придатка мозку, ліворуч і праворуч перерізали мозочковий намет, підтримуючи головний мозок лівою рукою, перерізали черепно-мозкові нерви, спинний мозок в шийному відділі, бічні артерії та вени. За допомогою пінцета анатомічного виймали головний мозок разом з мозочком і довгастим мозком. В гіпофізарній ямці турецького сідла клиноподібної кістки ідентифікували гіпофіз, що покритий мозковою оболонкою. (**рис. 2Б**).

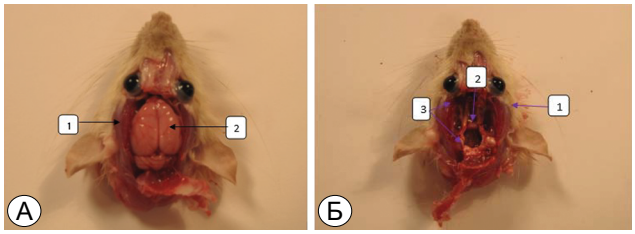

Рис. 2. Голова декапітованого щура:

А – 1 – фрагменти черепної коробки; 2 – оголений головний мозок. Б – 1 – фрагменти черепної коробки; 2 – гіпофіз у гіпофізарній ямці; 3 – клиноподібна кістка черепа. Цифрове фото

За допомогою скальпеля стоматологічного, пінцета анатомічного та ножиць для офтальмологічних операцій виконували надрізи в ділянках клиноподібної кістки черепної коробки, що оточує гіпофізарну ямку з гіпофізом, відступаючи 0,8-0,9см від неї (**рис. 3А**). Щоб зняти мозкову оболонку її захоплювали пінцетом очним, що знаходився в лівій руці, підтягуючи догори і назад. За допомогою пінцета очного перетинали листки мозкової оболонки dura mater encephali та знімали її з боків гіпофізарної ямки. Гіпофіз вилучався у невідокремленому стані від гіпофізарної ямки турецького сідла клиноподібної кістки, в комплексі розмірами

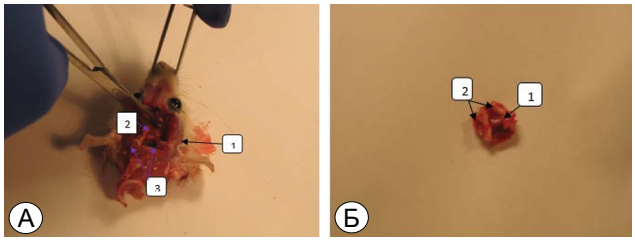

Рис. 3. Видаленням гіпофіза єдиним комплексом (блоком):

А – 1 – фрагменти черепної коробки; 2 – гіпофіз у гіпофізарній ямці; 3 – клиноподібна кістка черепа. Б – 1-гіпофіз у гіпофізарній ямці; 2 – фрагменти клиноподібної кістки черепа. Цифрове фото

1,3х1,0 см разом з прилеглими до нього фрагментами кісткової тканини. (**рис. 3Б**).

Фіксацію гіпофіза проводили безпосередньо після вилучення комплексу шляхом занурення у 5 % забуферений розчин нейтрального формаліну з pH фіксованим у діапазоні 7,0-7,6, запобігаючи підсиханню речовини залози (**рис. 4**).

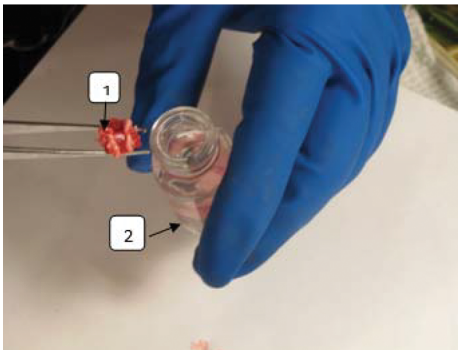

Рис. 4. Занурення комплексу (блоку) гіпофіза з фрагментами клиноподібної кістки у фіксуючий розчин:

А – 1 – комплекс(блок); 2 –фіксуючий розчин – 5 % забуферений нейтральний формалін. Цифрове фото

Нейтральний забуферений розчин формаліну виготовляли шляхом додавання до 100,0 мл 5 % розчину нейтрального формаліну готового фосфат-сольового буферу (Phosphate buffered saline, PBS) у вигляді таблетованої форми - 1 таблетка. Даний фосфатний буфер містить у необхідних співвідношеннях NaH2PO4´H2O, Na2HPO4´2H2O і NaCl. Об'єм фіксуючої рідини перевищував об'єм матеріалу у 10-15 разів. Нейтральний забуферений розчин формаліну швидко проникає в тканини, а потім повільно її фіксує. Формалін особливо добре фіксує маленькі молекули, такі як гормони [23], що особливо важливо при фіксації ендокринної залози-гіпофіза. Використання нейтрального забуференого формаліну зниженої концентрації дозволяє в подальшому, окрім фарбування препаратів гіпофізу гематоксилін-еозином, застосовувати гістохімічні методи дослідження, зокрема імуногістохімічні.

Для поліпшення проникнення в тканини гіпофіза фіксуючої рідини та зменшення часу фіксації матеріалу, через 15-18 годин від початку фіксації комплекс тимчасово вилучався з фіксатора. За допомогою скальпеля очного та пінцета очного вилучали гіпофіз з гіпофізарної ямки турецького сідла. При цьому, орган мав добре зафіксовану та дещо ущільнену капсулу, що запобігає зайвій травматизації та фрагментації органу під час вилучення. (**рис. 5**).

Після цього вилучений гіпофіз знову занурювали у свіжовиготовлений розчин 5 % нейтрального забуференого формаліну. Час фіксації об'єкта -2-3 години. Після закінчення терміну фіксації гіпофіз мав добре зафіксовану структуру (**рис. 6**) та підлягав

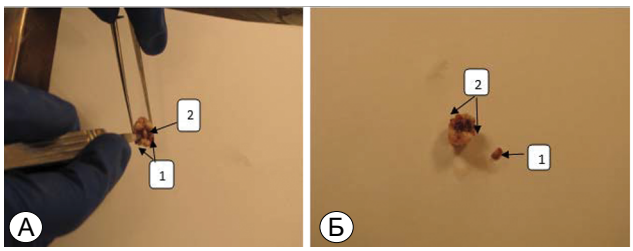

Рис. 5. Видаленням гіпофіза з гіпофізарної ямки турецького сідла:

А – 1 – фрагменти клиноподібної кістки; 2 – гіпофіз у гіпофізарній ямці. Б – 1 – вилучений гіпофіз; 2 – фрагменти клиноподібної кістки черепа з вилученим гіпофізом. Цифрове фото

наступним стандартним етапам виготовлення постійних гістологічних препаратів: промивання, зневоднення в спиртах висхідної концентрації, ущільнення матеріалу парафіном, виготовлення зрізів 3-5мкм, забарвлення фарбником, просвітлення та заключення у середовище [21, 22, 25, 26].

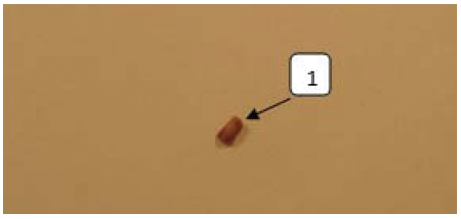

Рис. 6. Гіпофіз щура після фіксації (1). Цифрове фото

Результати дослідження та їх обговорення. На базі кафедри патологічної анатомії та морфології медичного інституту Сумського державного університету проведено близько 200 досліджень гіпофізів експериментальних щурів. При цьому, на мікрофотографіях гіпофізів щурів, що виготовлені за допомогою запропонованої методики та зафарбованих гематоксилін-еозином добре видно збережену цілісність сполучнотканинної капсули, паренхіми залози, збереженою цілісністю між структурними компонентами гіпофіза (**рис. 7**).

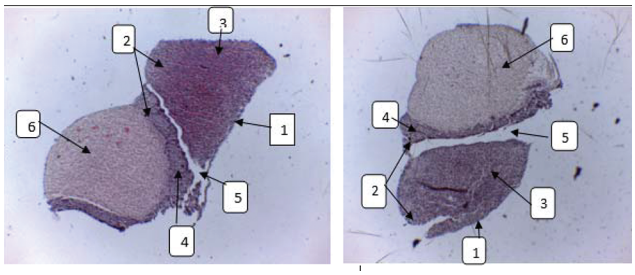

Рис. 7 А, Б. Якісні постійні гістологічні препарати гіпофіза статевозрілих щурів, виготовлених наведеним способом:

1 – капсула; 2 – аденогіпофіз; 3 – дистальна частка аденогіпофіза; 4 – проміжна частка аденогіпофіза; 5 – порожнина гіпофіза; 6-нейрогіпофіз. Забарвлення гематоксилін-еозин. ´40х

Крім того, препарати гіпофіза, виготовлені згідно запропонованої методики, були успішно використані для проведення імуногістохімічніих досліджень, зокрема визначення експресії Hsp90 у гландулоцитах гіпофіза статевозрілого щура під впливом клітинної дегідратації з візуалізацією діамінобензидином **(рис. 8).**

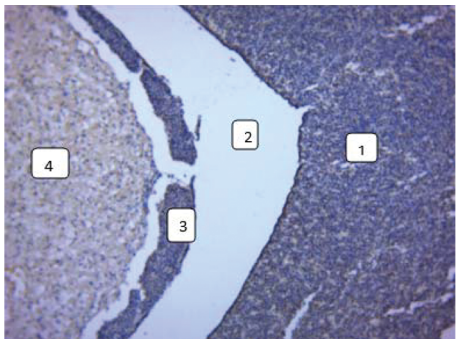

Рис. 8. Імуногістохімічне дослідження експресії Hsp90 у клітинах гіпофіза статевозрілого щура під впливом клітинної дегідратації з візуалізацією діамінобензидином:

1 – аденогіпофіз; 2 – порожнина гіпофіза; 3 – проміжна частка аденогіпофіза; 4 – нейрогіпофіз. ІГХ (Hsp90). ´100х

Висновки. Отже, атравматичне вилучення гіпофізу у невідокремленому стані від гіпофізарної ямки турецького сідла клиноподібної кістки, в комплексі з прилеглими до нього фрагментами кісткової тканини зводить до мінімуму зайву травматизацію та фрагментацію органу. Подальша фіксація комплексу (блоку) відбувалася безпосередньо після вилучення у 5 % розчині забуференого формаліну, з подальшим вилученням залози з гіпофізарної ямки турецького сідла через 15-18 годин від початку фіксації та продовження фіксації гіпофіза ще на протязі 2-3 годин з моменту вилучення з гіпофізарної ямки турецького сідла.

Запропонований спосіб виготовлення гістологічних препаратів гіпофіза щурів дозволив отримати високоякісні гістологічні препарати, без порушень цілісності органу та артефактів, придатні для гістологічних, органометричних, морфометричних та імуногістохімічних досліджень, що дозволило провести комплексне та різнобічне вивчення морфологічних особливостей залози (стромального, паренхіматозного та судинного компонентів), провести імуногістохімічне дослідження.

Використання наведеного способу зберігає цілісність органу та анатомічний взаємозв'язок між його структурами (аденогіпофізом та нейрогіпофізом), зменшує негативний вплив фіксуючого розчину на залозу шляхом зменшення концентрації фіксатора та його хімічного складу, часу експозиції та поліпшення проникнення фіксатора до досліджуваного матеріалу. Спосіб не вимагає

використання нових пристроїв чи інструментів, може бути виконаний загальнодоступним хірургічним, в тому числі очним та стоматологічним інструментарієм.

Перспективи подальших досліджень базуються на проведенні подальших імуногістохімічних досліджень на препаратах гіпофіза, виготовлених заявленим методом.

References

1. *Adenomy gipofiza: klinika, diagnostyka, likuvannya* [Pituitary adenomas: clinic, diagnosis, treatment]. Ed by BA Kadashev. M: OAO «Yzdatelstvo «Medytsyna»; 2007. 368 s. [Russian]
2. Lutsik OD, Ivanova AY, Kabak KS, Chaykovskiy YuB. *Gistologiya lyudini* [Human histology]. K: Kniga plyus; 2003. 592 s. [Ukrainian]
3. Zapadnyuk YP, Zapadnyuk VY, Zakharyya EA, Zapadnyu EA. *Laboratornye zhyvotnye. Razvedenye, soderzhanye, yspolzovanye v eksperymente* [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment]. K: Vyshcha shkola; 1983. 382s. [Russian]
4. 3erbino DD, Bagriy MM, Bodnar YaYa. *Patomorfologiya ta gistologiya (atlas)* [Pathomorphology and histology (atlas)]. Vinnitsya: Nova Kniga; 2016. 799 s. [Ukrainian]
5. Pykalyuk VS, Bessalova EYu. Vozmozhnosty makro-mykroanatomycheskykh metodov v yssledovanyy gypofyzov belykh krys [Possibilities of macro-micro-anatomical methods in the study of the pituitary glands of white rats]. *Ukrayinskyy morfologichnyy almanakh*. 2011; 3(9): 200-202. [Ukrainian]
6. Chumachenko OYu, Redka OG. Anatomiya gipofiziv shchuriv u vikovomu aspekti v ekologichno nespriyatlivikh umovakh [Anatomy of rat pituitary glands in the age aspect in ecologically unfavorable conditions]. *Pytannya bioindikatsiyi ta ekologiyi*. 2015; 1(20): 187-193. [Ukrainian]
7. Nozdrachev AD, Polyakov EL. *Anatomyya krysy (Laboratornye zhyvotnye)* [Anatomy of a Rat (Laboratory Animals]. Pod red akademyka AD Nozdracheva. SPb: Izdatelstvo «Lan»; 2001. 464 s. [Russian]
8. Bobrysheva IV. Osobennosti stroeniya atsidofilnykh endokrinotsitov adenogipofiza krys posle primeneniya tsiklofosfamida [Features of the structure of acidophilic endocrinocytes of the adenohypophysis of rats after the use of cyclophosphamide]. *Vestnik SAFU. Seriya «Mediko-biologicheskie nauki»*. 2016; 3: 59-65. [Russian]
9. Kapytonova MYu, Ulla M, Kuznetsov SL, Khlebnykov VV, Nor-Ashykyn MNK, Akhmad A. Vozrastnaya morfofunktsyonalnaya kharakterystyka follykulo-zvezdchatykh kletok gypofyza krys pry stresse [Age morphofunctional characteristics of follicle-stellate cells of the pituitary gland of rats under stress]. *Vestnyk RAMN*. 2013; 11: 98–102. [Russian]
10. Kashirina NK. Metodika identifikatsiyi ta vidilennya organiv endokrinnoyi sekretsiyi u mishey [Methods of identification and selection of endocrine secretion organs in mice]. *Byuleten eksperimentalnoyi biologiyi i meditsini*.1987; 5: 630-631. [Russian]
11. *Patent 81424 Ukraine*, MPK A61B 17/00. Sposib preparuvannya gipofiza u shchuriv [The method of preparation of the pituitary gland in rats] / Kashchenko SA, Bobrysheva IV, Tatarenko DP, Bobrysheva AO. (UA); zayavnike i vlasniky patentu Kashchenko SA, Bobrysheva IV, Tatarenko DP, Bobrysheva AO. (UA). № u201301459; zayavl 07.02.13; opubl 25.06.13. Byul № 12. [Ukrainian]
12. *Patent 88650 Ukraine*, MPK A61B 17/00. Modifikovaniy sposib preparuvannya gipofiza u bilikh laboratornikh shchuriv [Modified method of pituitary preparation in white laboratory rats] / Smirnov SM, Dubova GA, Dubova YuM, Tatarenko DP. (UA); zayavnike i vlasniky patentu Smirnov SM, Dubova GA, Dubova YuM, Tatarenko DP. (UA). № u201312254; zayavl 21.10.13; opubl 25.03.14. Byul № 6. [Ukrainian]
13. Kalinin PL, Fomichov DV, Kadashev BA. Metodyka endoskopichnoyi endonazalnoyi transsfenoyidalnoyi adenomektomiyi [Methods of endoscopic endonasal transsphenoidal adenomectomy]. *Pytannya neyrokhirurgiyi*. 2007; 4: 42-45. [Russian]
14. Kalinin PL, Kadashev BA, Fomichov DV, Kutin MA, Astaf'yeva LI. *Khirurgichne likuvannya adenom gipofiza* [Surgical treatment of pituitary adenomas]. Klinichni rekomendatsiyi. M; 2014. 3 s. [Russian]
15. **Hryntsova NB,** Khomenko IV, Romanyuk AM, Bumeister VI, Kravtsova IA. Morphological and morphometric rearrangements of the rat adenohypophysial - thyroid system under the experimental extracellular dehydration. *The world of medicine and biology*. 2019; 2(68): 178-183. [Ukrainian]
16. Kornyeykova IP. Korektsiya strukturnykh zmin gipofiza tvaryn riznogo viku, yaki vynykly za umov gipoosmolyarnoyi gipergidriyi [Correction of structural changes of the pituitary gland of animals of different ages, which arose under conditions of hypoosmolar hyperhydria]. *Ukrayinskyy morfologichnyy almanakh*. 2012; 4(15): 95-97. [Ukrainian]
17. Bessalova YeYu. Morfologichni zmini organiv neyroendokrinnoyi sistemi samok ssavtsiv pri parenteralnomu vvedenni ksenogennoyi spinnomozkovoyi ridini [Morphological changes of organs in the neuroendocrine system and female savts with parenteral introduction of xenogenous spinal cord]. *Naukoviy visnik Uzhgorodskogo universitetu. Seriya «Meditsina»*.2008; 33: 10-13. [Ukrainian]

18. Fomyna KA. Organometrycheskye pokazately gypofyza posle dvukhmesyachnogo vozdeystvyya spyrtovoy nastoyky ekhynatsey [Organometric parameters of the pituitary gland after two months of exposure to alcoholic tincture of Echinacea] *Visnyk morfologiyi*. 2010; 2(16): 323-326. [Ukrainian]
19. Elizarova ON, Zhidkova LV, Kochetkova TA. *Posobie po toksikologii dlya laborantov* [A guide to toxicology for laboratory assistants]. M: Meditsina; 1974. 157 s. [Russian]
20. Mardar GI, Savchuk GG, Kavare VI, Kiptenko LI, Trybovska SV. Reaktsiya krovi, adenogipofiza ta kory nadnyrnykiv bilykh shchuriv na ionizuyuche oprominennya i preparat Ersol [The reaction of blood, adenohypophysis and adrenal cortex of white rats to ionizing radiation and the drug Ersol]. *Naukovyy visnyk Chernivetskogo universytetu. Seriya «Biologiya»*. 2000; 77: 210-218. [Ukrainian]
21. Sapozhnikov AG, Dorosevich AE. *Gistologicheskaya i mikroskopicheskaya tekhnika. Rukovodstvo* [Histological and microscopic techniques.] Smolensk: "SAU"; 2000; 475 s. [Russian]
22. Afanasev YuY, Blanchuk VK, Vannykov LL, Donskykh NV. *Osnovy gystologyy y gystologycheskoy tekhnyky* [Fundamentals of Histology and Histological Technique]. Pod obshch red VG Elyseeva. M: Medytsyna; 1967. 267 s. [Russian]
23. Kumar GL, Rudbeck L. Immunogistokhimicheskie metody: Rukovodstvo [Immunohistochemical Methods: Manual]. M; 2011. 224 s. [Russian]
24. Patent 79002 Ukraine, MPK A61B 17/00. Preparuvalnyy stolyk dlya fiksatsiyi laboratornykh tvaryn [Dissection table for fixing laboratory twins] / Kashchenko SA, Tatarenko DP, Ivanov OS. (UA); zayavniky i vlasniky patentu Kashchenko SA, Tatarenko DP, Ivanov OS. (UA). № u201210848; zayavl 17.09.12; opubl 10.04.13. Byul № 7. [Ukrainian]
25. Bagriy MM, Dibrova **VA.** *Metodiki morfologichnikh doslidzhen* [Methods of morphological research]. Vinnitsya: Nova Kniga; 2016. 295 s. [Ukrainian]
26. Koveshnykov VG Tkachenko OYa, Shevchenko YV. K usovershenstvovanyyu metodyky gystologycheskoy obrabotky melkykh ob'ektov [To improve the technique of histological processing of small objects]. *Ukrayinskyy medychnyy almanakh*. 2001; 5(4): 62-64. [Ukrainian]

УДК 611.43:616.432-089-092.9]:615.012

ОРИГИНАЛЬНЫЙ СПОСОБ ИЗЪЯТИЯ И ФИКСАЦИИ ГИПОФИЗА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ДЛЯ ПРИГОТОВЛЕНИЯ КАЧЕСТВЕННЫХ ПОСТОЯННЫХ ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

Гринцова Н. Б., Романюк А. М.

Резюме. Вопрос качественного приготовления гистологических препаратов является актуальным вопросом гистологии и патологической анатомии, экспериментальной медицины и биологии. Гипофиз принадлежит к самым маленьким по массе и размерам эндокринных желез как у человека, так и у животных, является железой внутренней секреции и занимает одно из центральных мест в эндокринной регуляции жизнедеятельности организма. Изучение особенностей изъятия гипофиза с турецкого седла клиновидной кости черепа крыс остается актуальным аспектом современной морфологии.

Целью работы была разработка оригинальной методики-техники по усовершенствованию первого (изъятие) и второго (фиксация материала) этапов приготовления гистологических препаратов гипофиза крыс для проведения морфологических, морфометрических и иммуногистохимических медико-биологических экспериментальных исследований. Разработка методики проведена на 200 белых половозрелых крысах разного пола массой 250-300г в возрасте 7-8 месяцев в соответствии с Национальными и общеевропейскими биоэтическими нормами.

Модификация техники извлечения гипофиза крыс включает введение животного в тиопенталовый наркоз, декапитацию, отсепарирование кожи и мышечных покровов головы, резекцию участка затылочной кости черепной коробки, обнажение и изъятие головного мозга, идентификацию гипофиза, с последующим удалением гипофиза единым комплексом (блоком) вместе с гипофизарной ямкой турецкого седла и фрагментами прилегающей к ней клиновидной кости. Фиксацию железы проводили пониженной концентрацией 5% раствора забуференного нейтрального формалина. Через 15-18 часов от начала фиксации комплекс временно изымался из фиксатора и с помощью скальпеля глазного и пинцета глазного изымался гипофиз с гипофизарной ямки турецкого седла. Орган имел хорошо зафиксированную и уплотненную капсулу, что предотвращало излишнюю травматизацию и фрагментацию органа во время изъятия. Изъятый гипофиз снова погружали в 5% раствор нейтрального забуференного формалина на 2-3 часа. После окончания срока фиксации гипофиз имел хорошо зафиксированную структуру и подлежал следующим стандартным этапам изготовления постоянных гистологических препаратов.

Ключевые слова: гипофиз, формалин, гипофизарная ямка, препарирование.

UDC 611.43:616.432-089-092.9]:615.012

An Original Method for Removing and Fixing the Pituitary Gland of Sexually Mature Rats for Creating High-Quality Permanent Histological Preparations

Hryntsova N. B., Romanyuk A. M.

Abstract. The issue of high-quality creating histological preparations is an urgent issue of histology and pathological anatomy, experimental medicine and biology. The pituitary gland belongs to the smallest in mass and size of the endocrine glands in both humans and animals, it is an endocrine gland and occupies one of the central places in the endocrine regulation of the body's vital activity. The study of the features of the removal of the pituitary gland from Turkish saddle of the sphenoid bone of the skull of rats remains an important aspect of modern morphology.

The purpose of the work was to develop an original technique for improving the first (removal) and second (material fixation) stages of creating histological preparations of the rat pituitary gland for morphological, morphometric, and immunohistochemical medico-biological experimental studies.

Material and methods. The development of the methodology was carried out on 200 white sexually mature rats of different sex weighing 250-300 g at the age of 7-8 months in accordance with the National and European bioethical standards.

Results and discussion. Modification of the technique of extracting the pituitary gland of rats includes the introduction of the animal into thiopental anesthesia, decapitation, separation of the skin and muscular integument of the head, resection of the occipital bone of the skull, exposure and removal of the brain, identification of the pituitary gland, followed by removal of the pituitary gland with a single complex (block) together with the pituitary fossa Turkish saddle and fragments of the sphenoid bone adjacent to it. The gland was fixed with a reduced concentration of a 5% solution of buffered neutral formalin. After 15-18 hours from the beginning of fixation, the complex was temporarily removed from the fixator, and the pituitary gland was removed from the pituitary fossa of Turkish saddle using eye scalpel and eye forceps. The organ had a well-fixed and compacted capsule, which prevented unnecessary trauma and fragmentation of the organ during removal. The removed pituitary gland was again immersed in a 5% solution of neutral buffered formalin for 2-3 hours. After the end of the fixation period, the pituitary gland had a well-fixed structure and was subject to the following standard stages of making permanent histological specimens.

Keywords: pituitary gland, formalin, pituitary fossa, dissection.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.311
УДК 612.766.1
Мамотенко А. В.

ВПЛИВ ДОВГОТРИВАЛОЇ ЗМІНИ РЕЖИМУ ОСВІТЛЕННЯ НА РІВЕНЬ СТАТЕВИХ ГОРМОНІВ У КРОВІ ЩУРІВ

Харківський національний педагогічний університет імені Г. С. Сковороди, Україна

allamamotenko@gmail.com

Сучасний стиль життя у багатьох людей проходить в умовах «світлового забруднення». Подовження фотоперіоду призводить не тільки до пригнічення синтезу й секреції мелатоніну (універсального ендогенного адаптогену), але й викликає ановуляцію та сприяє передчасному статевому дозріванню і старінню організму, що може відбуватися на тлі порушення секреції статевих гормонів.

Метою дослідження стало вивчення довготривалої зміни режиму освітлення на рівень статевих гормонів, тестостерону та естрадіолу, у плазмі крові щурів. Експеримент проводився на 120 щурах лінії Вістар. За характером дії та інтенсивності освітлення сформовано по 3 групи самців та самок (по 20 тварин в кожній): К – контрольна (інтактна), тварини якої знаходилися в умовах природного освітлення; 12/12-група – при дії штучного освітлення впродовж 12 годин на добу: з 6 години ранку до 18 години вечора та група 24/00 – при дії цілодобового штучного освітлення. Штучне освітлення здійснювали лампою розжарення потужністю 100 Вт. У плазмі крові щурів імуноферментним методом визначали вміст вільного тестостерону та вміст естрадіолу.

У ході дослідження виявлено, що у самців зміна режиму освітлення викликає статистично значиме зменшення рівня вільного тестостерону та збільшення вмісту естрадіолу у плазмі крові, тоді як у самиць спостерігаються протилежні зміни. Також з'ясовано, що гіпертестостеронемія у самиць та гіпотестостеронемія у самців на тлі зміни рівня естрадіолу, мабуть, є адаптаційними реакціями до зміни фотоперіоду. Встановлено, що статистично значиме зниження показника співвідношення тестостерон/естрадіол у самців (у 12/12-групі на 42,6%; у 24/00-групі – на 65%) та його підвищення у самиць (у 12/12-групі на 60,6%; у 24/00-групі – на 79%), імовірно, є компенсаторними реакціями на стресовий чинник, яким є довготривала зміна режиму освітлення. Загалом, більш високий діапазон відхилень індексу тестостерон/естрадіол у щурів груп цілодобового освітлення (24/00) вказує на розвиток у них більш гострої стресової реакції на зміну режиму освітлення та зменшення адаптаційних можливостей.

Ключові слова: зміна режиму освітлення, тестостерон, естрадіол.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведено в рамках НДР ХНПУ імені Г.С. Сковороди «Вплив факторів середовища на організм в онтогенезі», № державної реєстрації 0187.0228336.

Вступ. Світло є важливим регулятором біологічних ритмів живих організмів. Від дії фотоперіоду у пренатальному та постнатальному онтогенезі залежить формування репродуктивної функції та швидкість статевого дозрівання тварин [1]. Статеві гормони у ембріональний період впливають на диференціацію центральної нервової системи, обумовлюючи характер секреції гонадотропних гормонів та мозкові механізми забезпечення гендерної поведінки людини [2, 3]. Так, естрадіол, що утворюється в мозку з тестикулярного тестостерону, здійснює маскулінізацію та дефемінізацію центрів сексуальної поведінки [2], тестостерон у перинатальному періоді є головним статевим стероїдом, який бере участь у регуляції агресії як у тварин, так і у людини [4]. У цілому, статеві гормони програмують та регулюють діяльність центрів гіпоталамуса, лімбічної системи та кори великих півкуль.

Сучасний стиль життя у багатьох чоловіків та жінок проходить в умовах «світлового забруднення». В експериментальних дослідженнях доведено, що збільшення тривалості світлового періоду зумовлює подовження естрального (овуляторного) циклу, а постійне освітлення індукує пригнічення естральної функції та спричиняє у мишей і щурів синдром персистуючого еструсу, що переходить в анеструс, що є фізіологічним еквівалентом клімаксу в жінок [1]. У яєчниках таких тварин виникають кісти, настає гіперплазія клітин, що продукують статеві гормони. У жінок на тлі зниженого продукування жіночих статевих гормонів та зміни їх співвідношення розвиваються вазомоторні симптоми, ендокринно-обмінні, нервово-психічні, пізніше генітоуринарні порушення, серцево-судинні захворювання та ендотеліальна дисфункція [5]. Ациклічна секреція статевих гормонів призводить до гіперпластичних процесів у молочній залозі та матці, а персистуючий еструс знижує толерантність до

глюкози і чутливість до інсуліну, що в кінцевому результаті порушує обмін вісцерального жиру [1].

Подовження фотоперіоду супроводжується пригніченням синтезу й секреції мелатоніну, який є універсальним ендогенним адаптогеном, підвищенням порогу чутливості гіпоталамуса до гальмування естрогенами, індукуванням ановуляції та сприяє передчасному статевому дозріванню і старінню організму. Вважається, що відносний, але не абсолютний рівень статевих гормонів відіграє важливу роль в етіології депресії [6].

Вплив зміни світлового режиму на рівень статевих гормонів широко висвітлений у науковій літературі [1, 7–9]. Сучасні публікації в основному спрямовані на аналіз гормональної зміни поведінки щурів та появи у них агресивності [10–13], індукованих короткочасним подовженням фотоперіоду. Проте тривалий вплив зміни періоду освітлення (5-6 місяців) на рівень статевих гормонів майже не висвітлено, окрім досліджень, метою яких є виявлення геронтологічних змін [14]. Не розкрито й вплив 12-годинного режиму освітлення на добу.

Мета дослідження – виявити рівень вільного тестостерону та естрадіолу у плазмі крові щурів, які тривалий час утримувалися при зміні режиму освітлення.

Матеріал та методи дослідження. Експеримент проводився на 120 щурах лінії Вістар віком 6-7 місяців. На першому році дослідження вплив довготривалої зміни режиму освітлення досліджувався у 60 самців; на другому – у 60-ти самиць. Тварини знаходилися в стандартних клітках по 5 щурів у кожній, при годуванні ad libitum та вільному доступі до води. Утримання щурів та експериментальні дослідження проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П`ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013) .

За характером дії та інтенсивності освітлення на початку експерименту сформовано 3 групи (по 20 особин в кожній): К – контрольна (інтактна), тварини якої знаходилися в умовах природного освітлення; 12/12-група – при дії штучного освітлення впродовж 12 годин на добу, з 6 години ранку до 18 години вечора, та 24/00-група – при дії цілодобового штучного освітлення. Щури, відповідно до груп, утримувалися в окремих приміщеннях, по чотири клітки в кожному. Штучне освітлення здійснювали лампою розжарення потужністю 100 Вт, яка розміщувалася над клітками на відстані 0,5 м. Інтенсивність освітлення в клітках, яку вимірювали за допомогою люксметру «Ю-117», складала 40-50 люкс [15]. Експеримент тривав шість місяців, з квітня по жовтень, як для самців, так і для самиць.

Виведення з експерименту інтактних і піддослідних тварин здійснювали шляхом одномоментної декапітації під етаміналовим наркозом (40,0 мг/кг внутрішньоочеревинно) [16]. Кров, що витікала з судин шиї, збирали у гепаринізовані пробірки для визначення вмісту статевих гомонів. У подальшому в плазмі крові щурів імуноферментним методом визначали вміст вільного тестостерону (Т) з використанням наборів «130202011M, free Testosterone» (виробник «Snibe Co., Ltd», China) та вміст естрадіолу (E_2) з використанням наборів реагентів «DRG Estradiol ELISA» фірми DRG (USA) відповідно до інструкцій фірм-виробників.

Статистичну обробку отриманих даних проводили методами математичної статистики з використанням програм «Statistica 6.0 for Windows» і «Microsoft Excel». Отримані дані мали допустиму мінливість для нормального розподілу. Визначали середнє арифметичне (M), середньо-квадратичне відхилення (d) та похибку середнього арифметичного (±m). Статистично значущу різницю середніх показників встановлювали за допомогою критерію (t) Стьюдента. У процесі обробки отриманих даних розраховано співвідношення тестостерон/естрадіол, наведена оцінка медіан, діапазонів коливань 25-75% інтервалів. Зміни вважали достовірними при p≤0,05 [17, 18].

Результати дослідження. У ході дослідження виявлено, що при зміні режиму освітлення рівень вільного тестостерону у плазмі крові самців статистично значимо зменшується. Так, при утриманні самців впродовж 6 місяців за умов дії штучного освітлення 12 годин на добу рівень вільного тестостерону у групі 12/12 знижується на 15% (p≤0,05), у порівнянні з контрольними тваринами (**табл. 1**, **рис. 1**).

Таблиця 1 – Концентрація тестостерону (Т) та естрадіолу (E_2) (нмоль/л, M ±m) у щурів в умовах природного та штучно подовженого фотоперіоду

Гормон	Статистичні характеристики	Групи тварин					
		самці			самиці		
		К (n= 20)	12/12 (n= 20)	24/00 (n= 20)	К (n= 20)	12/12 (n= 20)	24/00 (n= 20)
Т	M±m	33.01	28.05	21.48	9.93	17.28	21.44
	d	0.68	0.70	0.68	0.55	2.14	0.16
	$p_{К-12/12;\ К-24/00}$	3.03	3.14 ≤0.05	3.02 ≤0.05	2.45	2.14 ≤0.05	0.72 ≤0.05
E_2	M±m	0.09	0.13	0.16	0.52	0.36	0.24
	d	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01	0.01
	$p_{К-12/12;\ К-24/00}$	0.03	0.04 ≤0.05	0.03 ≤0.05	0.04	0.05 ≤0.05	0.03 ≤0.05

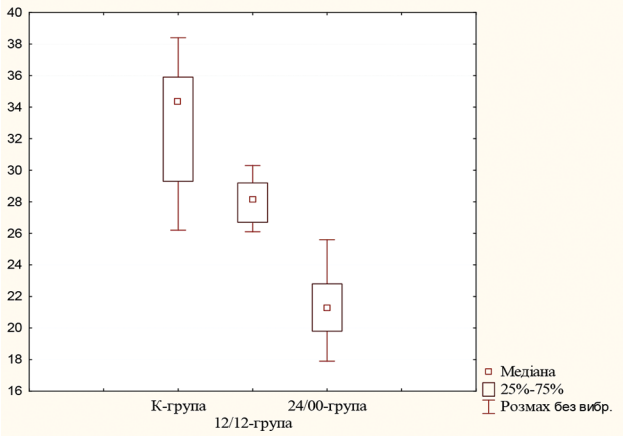

Рис. 1. Рівень тестостерону (нмоль/л) у плазмі крові самців щурів

Цілодобове освітлення у групі 24/00 викликало зменшення рівня вільного тестостерону у плазмі крові на 34,9% (p≤0,05), порівняно з контрольною групою (**табл. 1**). Також слід зазначити, що статистично значиме зменшення рівня тестостерону на 23,4% (p≤0,05) спостерігається у групі самців 24/00, порівняно з групою 12/12 (**табл. 1**). Діапазон коливань рівня тестостерону у К-групи розширений у бік низьких значень, у самців 12/12- та 24/00-груп – у бік високих (**рис. 1**).

У ході дослідження з'ясовано, що у самиць всіх трьох груп спостерігається закономірно менший рівень вільного тестостерону порівняно з самцями. Також у них виявлено збільшення рівня гормону у плазмі крові при зміні фотоперіоду. Так, рівень вільного тестостерону у самиць, які знаходилися тривалий час при штучному освітленні 12 годин на добу (група 12/12) на 42,5% (p≤0,05) вищий за рівень контрольної групи; у самиць, яких піддавали дії цілодобового освітлення (група 24/00) – на 53,7% (p≤0,05) (**табл. 1**). Діапазон коливань рівня тестостерону у самиць всіх груп розширений у бік високих значень, особливо у групі 24/00 (**рис. 2**).

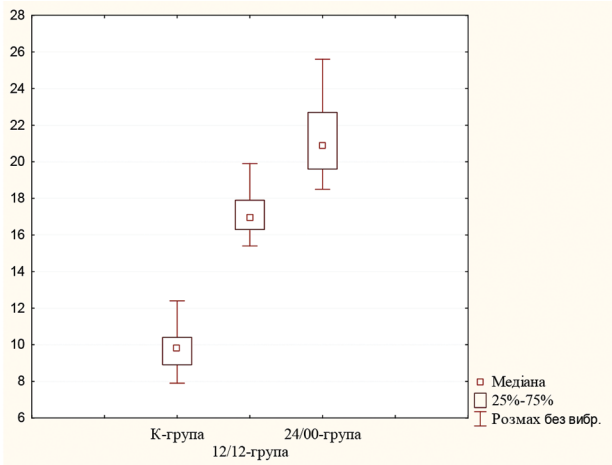

Рис. 2. Рівень тестостерону (нмоль/л) у плазмі крові самиць щурів

Варто зазначити, що статистично значиме підвищення рівня вільного тестостерону – на 19,4% (p≤0,05) – спостерігається і у групі самиць 24/00, порівняно з групою 12/12 (**табл. 1**).

При зміні режиму освітлення, рівень естрадіолу у плазмі крові самиць статистично значимо знижується, у порівнянні з групою, яка знаходилася в умовах природного освітлення (**табл. 1**). Так, у самиць 12/12-групи рівень E_2 статистично значимо зменшується на 30,8% (p≤0,05), у порівнянні з К-групою, а у самиць 24/00-групи – на 53,8% (p≤0,05) (**табл. 1**).

Також у ході дослідження з'ясовано, що у самиць, які зазнали впливу цілодобового освітлення, зафіксований достовірно менший рівень естрадіолу у плазмі крові – на 33,3% (p≤0,05), у порівнянні з групою 12/12 (**табл. 1**). Діапазон коливань рівня естрадіолу у самиць всіх груп зміщений у бік низьких значень, особливо у групі 24/00-груп (**рис. 3**).

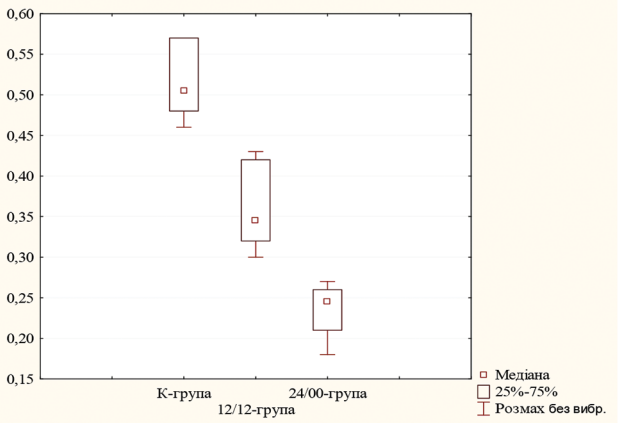

Рис. 3. Рівень естрадіолу (нмоль/л) у плазмі крові самиць щурів

Закономірно нижчий рівень естрадіолу спостерігався у самців контрольної групи, порівняно з самицями (**табл. 1**). Для самців, які утримувалися в умовах подовженого фотоперіоду, у порівнянні з контрольними тваринами, характерне статистично значиме збільшення рівня гормону – на 30,8% (p≤0,05) у групі 12-годинного освітлення (12/12) та на 43,7% (p≤0,05) – у групі цілодобового освітлення (24/00) (**табл. 1**).

Слід зазначити, що постійне освітлення спричиняє статистично значиме збільшення рівня естрадіолу у самців 24/00-групи – на 18,7% (p≤0,05), у порівнянні з тваринами групи 12/12.

Діапазон коливань рівня естрадіолу у самців К-групи розширений у бік високих значень, у групах 12/12- та 24/00 – у бік низьких (**рис. 4**).

Важливим є співвідношення тестостерон/естрадіол (T/E_2), яке характеризує рівень відносної андрогенізації [19]. З'ясовано, що у самців, які зазнали впливу зміни режиму освітлення, співвідношення T/E_2 статистично значимо зменшується,

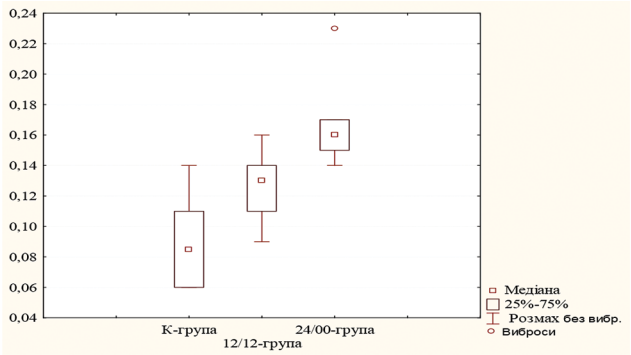

Рис. 4. Рівень естрадіолу (нмоль / л) у плазмі крові самців щурів

у порівнянні з контрольною групою. Так, у самців групи 12/12, які утримувалися при штучному освітленні 12 годин на добу, співвідношення T/E_2 знижується на 42,6% (p≤0,05), у групі цілодобового освітлення (24/00) – на 65% (p≤0,05), у порівнянні з інтактними тваринами (**табл. 2**).

У самиць 24/00-групи спостерігається достовірно більше співвідношення T/E_2 – на 46,7% (p≤0,05) – у порівнянні з 12/12-групою (**табл. 2**). Діапазон коливань співвідношення T/E_2 у К-групи розширений у бік низьких значень, у 12/12- та 24/00-груп – у бік високих (**рис. 6**).

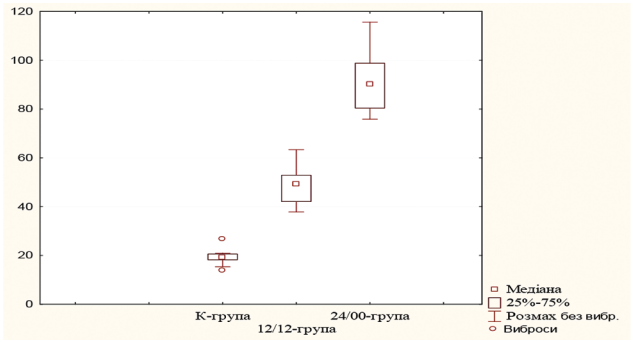

Рис. 6. Співвідношення T/E_2 (умов.од.) у самиць щурів

Таблиця 2 – Співвідношення T/E_2 у щурів в умовах природного та штучно подовженого фотоперіоду (умов.од., M ±m)

Показник	Статистичні характеристики	Групи тварин					
		самці			самиці		
		К (n= 20)	12/12 (n= 20)	24/00 (n= 20)	К (n= 20)	12/12 (n= 20)	24/00 (n= 20)
T/E_2	M±m	386.80	221.97	135.10	19.33	49.08	92.04
	d	36.72	15.07	9.18	1.11	2.41	4.04
	$p_{K-12/12;\ K-24/00}$	116.12	47.64	29.02	3.51	7.61	12.79
			≤0.05	≤0.05		≤0.05	≤0.05

Варто зазначити, що у самців 24/00-групи спостерігається достовірно менше співвідношення T/E_2 – на 39,1% (p≤0,05) – у порівнянні з 12/12-групою (**табл. 2**). Діапазон коливань співвідношення T/E у К-групи та 12/12-групи розширений у бік високих значень, у 24/00-групи – у бік низьких (**рис. 5**).

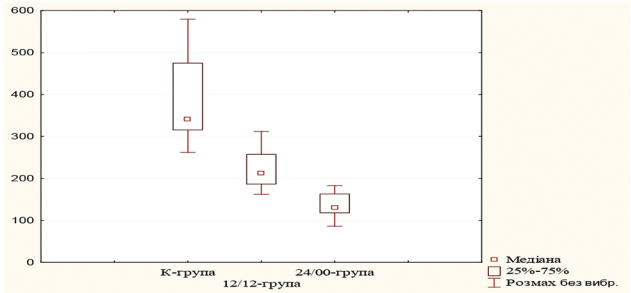

Рис. 5. Співвідношення T/E (умов.од.) у самців щурів

На відміну від самців, у самиць, які зазнали впливу зміни режиму фотоперіоду, спостерігається статистично значиме збільшення співвідношення T/E_2, у порівнянні з контрольною групою (**табл. 2**). Так, у групі 12-годинного освітлення (12/12) співвідношення T/E_2 зростає на 60,6% (p≤0,05), у порівнянні з інтактною групою самиць, у групі цілодобового освітлення (24/00) – на 79% (p≤0,05) (**табл. 2**).

Отже, вплив фотоперіоду на концентрацію вільного тестостерону та найбільш активного природного естрогену – естрадіолу – у плазмі крові самців і самок має протилежний напрямок. Так, при зміні режиму освітлення у самців спостерігається статистично значиме збільшення вмісту естрадіолу на тлі зменшення рівня тестостерону (p≤0,05). У самиць навпаки – зменшення кількості естрадіолу та збільшення концентрації тестостерону (p≤0,05).

Обговорення отриманих результатів. Як відомо, тестостерон впливає на сексуальну та агресивну поведінку у самців [2, 3]. За результатами наших досліджень, рівень вільного тестостерону у плазмі крові самців К-групи на 69,9% (p≤0,05) вищий за рівень у самиць відповідної, інтактної, групи. У самців, які знаходилися під дією штучного освітлення 12 годин на добу (12/12-група), рівень вільного тестостерону на 38,4% (p≤0,05) вищий, ніж у самиць 12/00-групи (**табл. 1**). Цікаво зазначити, що рівень тестостерону у самців і самок, які утримувалися при цілодобовому освітленні (24/00-групи), майже однаковий (**табл. 1**). Тобто, цілодобове освітлення призводить до зміни рівня стероїдних гормонів у плазмі крові з появою відхилень у поведінкових реакціях досліджуваних щурів. Так, у наших попередніх дослідженнях зауважено, що при перебуванні тварин експериментальних груп у «відкритому полі», саме самиці 24/00-групи проявляли активно-оборонний тип поведінки та агресивність, а самці – пасивно-оборонний тип та апатичність [20].

Статистичне зниження рівня вільного тестостерону у плазмі крові самців та естрадіолу у самиць, що утримувалися при зміні фотоперіоду, особливо при цілодобовому освітленні, ймовірно, пов'язане зі зменшенням рівня мелатоніну [1], який володіє антигонадотропними властивостями. Зниження рівня мелатоніну, при зміні режиму освітлення, сприяє активації гонадотропної функції гіпофіза, виробленню фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів, які стимулюють функції статевих залоз. Це може бути ознакою передчасного старіння [7] та настання менопаузи [21]. Варто зазначити, що виявлена ациклічність секреції статевих гормонів, викликана штучним освітленням, мабуть, лежить в основі порушень структури естрального циклу у самиць, показаних в наших попередніх дослідженнях [22].

Гіпотестостеронемія у самців 12/12 та 24/00-груп, що спостерігається на тлі статистично значимих змін концентрації естрадіолу, та відносне переважання вмісту естрогену над андрогеном, можливо, пов'язані з посиленням активності ароматаз під впливом глюкокортикоїдів [2]. Тобто, у групах самців, які зазнали впливу зміни режиму освітлення, мабуть, зростає перетворення С19-андрогенних стероїдів в естрогени, а саме, біосинтез естрону з андростендіону, естрадіолу з тестостерону під впливом ароматазаи р450. Це, в свою чергу, певно, спровокувало зниження співвідношення тестостерон/естрадіол (T/E_2) у самців, які зазнали впливу 12-годинного штучного освітлення – у 1,7 разів, та у групі цілодобового освітлення (24/00) – у 2,7 разів, у порівнянні з самцями, які утримувалися при природному освітленні (К-група).

Гіпертестостеронемія у самиць 12/12 та 24/00-груп, ймовірно, вказує на збільшення у них рівня неароматизованого андрогену у плазмі крові. Вона розвивається на тлі пригніченням продукції ароматази під впливом посиленого виділення лютеїнізуючого гормону [23]. Виявлені зрушення співвідношення T/E_2 у самців характеризують розвиток у них фемінізації, у самок – маскулінізації.

Як відомо, естрогени мають нейропротекторний ефект, блокуючи рецептори вільних радикалів, та посилено утворюються при стресових ситуаціях різного ґенезу [24], проте гіперсекреція кортизолу може блокувати утворення естрадіолу [25]. Імовірно, що виявлене зменшення вмісту естрадіолу у плазмі крові самиць 12/12- та 24/00-груп, у порівнянні з інтактною групою, вказує на розвиток у них стресового стану та появу вторинного гіпогонадизму, що пов'язаний зі зниженням функціональних можливостей надниркових залоз на тлі дефіциту статевих гомонів [26]. Загалом, таке різке підвищення кількості естрадіолу знижує функціональну активність тестостерону. Тобто, подовження фотоперіоду у самиць, які зазнали впливу штучного освітлення, призводить до збільшення співвідношення тестостерон/естрадіол (T/E_2), що, імовірно, знижує їхню адаптаційну можливість.

Враховуючи те, що зрушення співвідношення T/E_2 є стресовою реакцією [25] на зміну режиму освітлення, то згідно з отриманими даними, можна стверджувати, що самиці груп 12/12 та 24/00 мають більший рівень стресованості у порівнянні з самцями відповідних груп.

Статистично значиме зменшення секреції естрадіолу та збільшення тестостерону у самиць, які зазнали впливу зміни режиму освітлення, може бути однією з причин формування психопатологічних відхилень у їхній поведінці [24]. Гіпертестостеронемія у самиць 12/12- та 24/00-групи на тлі статистично значимого зменшення концентрації естрадіолу спровокувала у них збільшення співвідношення тестостерон/естрадіол (T/E_2) відповідно у 2,5 рази та у 4,8 рази, порівняно з самицями, які утримувалися при природному освітленні (К-група). Таке зрушення у функціонуванні статевих гормонів, як одного з критеріїв адекватності реакції організму на зміну режиму освітлення, можливо, і є основною причиною появи у самиць 12/12- та 24/00-групи агресії [20], як форми пристосувальної поведінки.

Зниження співвідношення T/E_2 у самців, які утримувалися при зміні фотоперіоду, імовірно, пов'язане з пригніченням тестостерон-продукуючої активності сім'яників, що може спровокувати у них передчасне старіння статевої функції. Загалом, серед ключових гормональних факторів старіння розглядається дефіцит статевих гормонів у обох статей. Виявлене статистично значиме зменшення вмісту естрадіолу в крові у самиць, які зазнали впливу зміни режиму освітлення, особливо цілодобового освітлення, певно, призводить до зниження репродуктивного потенціалу, що неминуче прискорює процеси клітинної смерті, а разом з ними старість [27].

Отже, порушення гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної вісі, викликане пристосуванням до зміни фотоперіоду, у самців відбувається, зокрема, за рахунок збільшення рівня естрогенів, у самиць – тестостерону. Така «плата за адаптацію» в цілому спрямована на виживання, але призводить до порушення статевої функції щурів.

Висновки

1. У самців зміна режиму освітлення викликає статистично значиме зменшення рівня вільного тестостерону та збільшення вмісту естрадіолу у плазмі крові, тоді як у самиць спостерігаються протилежні зміни.
2. Гіпертестостеронемія у самиць та гіпотестостеронемія у самців на тлі зміни рівня

естрадіолу, мабуть, є адаптаційними реакціями до зміни фотоперіоду.

3. Статистично значиме зниження показника співвідношення тестостерон/естрадіол у самців (у 12/12-групі на 42,6%; у 24/00-групі – на 65%) та його підвищення у самиць (у 12/12-групі на 60,6%; у 24/00-групі – на 79%), мабуть, є компенсаторними реакціями на стресовий чинник, яким є довготривала зміна режиму освітлення.
4. Більш високий діапазон коливань показника тестостерон/естрадіол у щурів груп цілодобового освітлення (24/00), певно, вказує на розвиток у них більш гострих стресових реакцій на зміну режиму освітлення та зменшення адаптаційних можливостей.

Перспективи подальших досліджень передбачають аналіз зміни концентрації гормонів надниркових залоз, а саме кортикостерону та адреналіну у плазмі крові щурів, які тривалий час утримувалися при зміні режиму освітлення.

References

1. Pishak VP. Fotoperiodyzm i funktsionuvannya reproduktyvnoyi systemy u ssavtsiv i lyudyny [Photoperiodism and the functioning of the reproductive system in mammals and humans]. *Mezhdunarodnyy endokrynologycheskyy zhurnal.* 2013; 2(50): 77–80. [Ukrainian]
2. Gonçalves D, Savaiva J, Teles M, Teodósio R, Canário AV, Oliveira RF. Brain aromatase mRNA expression in two populations of peacock Blenny Salarice pavo with divergent mating system. *Horm Behav*. 2010; 57(2): 155–61.
3. Taziaux M, Keller M, Bakker J, Balthazart J. Sexual behavior activity tracks rapid changes in brain estrogen concentration. *J Neurosci.* 2007; 27(24): 6563–72.
4. Wood RI, Armstrong A, Fridkin V, Shah V, Najafi A, Jakowec M. Roid rage in rats? Testosterone effects on aggressive motivation, impulsivity and tyrosine hydroxylase. *Physiol Behav.* 2013; 110: 6–12. doi: 10.1016/j.physbeh.2012.12.005
5. Kerrie L. Modulatory influence of sex hormones on vascular aging. *American Journal of Physiology-Heart Circ Physiol.* 2019; 316: 522–26. doi: 10.1152/ajpheart.00745.2017
6. Swaab DF, Bao AM, Lucassen PJ. The stress system in the human brain in depression and neurodegeneration. *Ageing Res Rev.* 2005; 4(2): 141–94.
7. Anisimov VN, Aylamazyan YeK, Baturin DA. Svitlovyy rezhym, anovulyatsiya ta ryzyk zloyakisnykh novoutvoren zhinochoyi reproduktyvnoyi systemy: mekhanizmy ta profilaktyka [Light regime, anovulation and risk of malignant neoplasms of the female reproductive system: mechanisms and prevention]. *Zhurnal akush ta zhinochi khvoroby*. 2003; 52(2): 47–57. [Ukrainian]
8. Heck AL, Handa RJ. Sex differences in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis response to stress: an important role for gonadal hormones. *Neuropsychopharmacology.* 2018; 44: 45–58. doi: 10.1038/s41386-018-0167-9
9. Model Z, Butler MP., LeSauter J, Silver R. Suprachiasmatic nucleus as the site of androgen action on circadian rhythms. *Horm Behav.* 2015; 73: 1-7. doi: 10.1016/j.yhbeh.2015.05.007
10. Ikeno T, Deats SP, Soler J, Lonstein JS, Yan L. Decreased daytime illumination leads to anxiety-like behaviors and HPA axis dysregulation in the diurnal grass rat (*Arvicanthis niloticus*). *Behav Brain Res*. 2016; 300: 77–84. doi: 10.1016 / jbb.2015.12.004
11. Popova LD, Vasylyeva IM, Bogdanova TV. Spivvidnoshennya testosteronu ta 17β-estradiolu u samtsiv shchuriv z dominantnym ta submisyvnym typamy povedinky [The ratio of testosterone and 17β-estradiol in male rats with dominant and submissive behaviors]. *Visnyk problem biologiyi ta medytsyny*. 2014; 4 (1): 65–69. [Ukrainian]
12. Scotti Melissa-Ann L, Schmidt Kim L, Newman Amy EM, Soma Kiran K, Demas Gregory E. Aggressive encounters differentially affect serum dehydroepiandrosterone and testosterone concentrations in male Siberian hamsters (*Phodopus sungorus*). *Hormones and Behavior*. 2009; 56(4): 376–81
13. Yan L, Lonstein JS, Nunez AA. Light as a modulator of emotion and cognition: lessons learned from studying a diurnal rodent. *Hormones and Behavior*. 2019; 111: 78–86. doi: 10.1016/j.yhbeh.2018.09.003
14. Orlova VV, Simrok VV, Korobkova OA, Romanenko IYu, Lysenko OA. Vikovi aspekty diagnostychnoyi tsinnosti vyznachennya melatoninu u zhinok [Age aspects of diagnostic value of melatonin determination in women]. *Pivdennoukrayinskyy medychnyy naukovyy zhurnal.* 2014; 8(08): 98–102. [Ukrainian]
15. Bondarenko LA, Mishchenko TV. Vliyaniye vosstanovleniya yestestvennogo svetovogo rezhima na pokazateli arterialnogo davleniya u krolikov s gipopinealizmom, indutsirovannym dlitelnym kruglosutochnym osvescheniyem [Effect of restoration of natural light regime on blood pressure indicators in rabbits with hypopinealism induced by long-term round-the-clock lighting]. *Fomobiologiya ta experimentalna fotomeditsyna*. 2014; 1(2): 54–58. [Russian]
16. European Convention for the protection of vertebrate animals used for research and other scientific purposes [Internet]. Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Bird
17. Lakin GF. Biometriya [Biometrics]. M: Vysshaya shkola; 1990. 348 p. [Russian]

18. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. Statystychni metody v biomedychnykh doslidzhennyakh z vykorystannyam Excel [Statistical Methods in Biomedical Research Using Excel]. 2-e vyd. K: MORION; 2001. 408 p. [Ukrainian]
19. Foecking EM, McDevitt MA, Acosta-Martínez M, Horton TH, Levine JE. Neuroendocrine consequences of androgen excess in female rodents. *Hormones and Behavior.* 2008; 53(5): 673–92. doi: 10.1016/j.yhbeh.2007.12.013
20. Mamotenko AV, Komisova TY. Doslidzhennya povedinkovykh reaktsiy samyts shchuriv, yaki utrymuvalysya v umovakh pryrodnogo ta zminenogo rezhymu osvitlennya [Research of Behavioral Responses of Female Rats Kept in Natural And Modified Lighting Conditions]. *Ukrayinskyy zhurnal medytsyny, biologiyi ta sportu.* 2018; 3(5(14)): 293–99. [Ukrainian]
21. Usoltseva EN, Danilova MV. *Role of Pineal Hormone Melatonin in a Woman's Life: From Conception to Decline of Life. Hormone Therapy and Replacement in Cancer and Aging-related Disea*ses. Online First: Intech Open; 2019. 86 p. doi: 10.5772/intechopen.88999
22. Mamotenko AV, Komisova TY. Vplyv svitlovogo rezhymu na estrolnyy tsykl samok shchuriv [Influence of the light regime on the estrol cycle of female rats]. *Biologiya ta valeologiya*. 2016; 18: 57–61. [Ukrainian]
23. Takahashi K, Hosoya T, Onoe K, Takashima T, Tanaka M, Ishii A, et al. Association between aromatase in human brains and personality traits. *Sci Rep*. 2018; 8(16841). doi: 10.1038/s41598-018-35065-4
24. Khan MM, Dhandapani KM, Zhang QG, Brann DW. Estrogen Regulation of Spine Density and Excitatory Synapses in Rat Prefrontal and Somatosensory Cerebral Cortex. *Steroids.* 2013); 78(6): 614–23.
25. Pierce BN, Clarke IJ, Turner AI, Rivalland ET, Tilbrook AJ. Cortisol Disrupts the Ability of Estradiol-17β to Induce the LH Surge in Ovariectomized Ewes. *Domestic Anim Endocrinol.* 2009; 36(4): 202–8.
26. Burger HG, Papalia MA. Clinical update on female androgen insufficiency- testosterone testing and treatment in women presenting with low sexual desire. *Sexual Health.* 2006; 3: 73–8
27. Lonstein JS, Linning-Duffy K, Yan L. Low Daytime Light Intensity Disrupts Male Copulatory Behavior, and Upregulates Medial Preoptic Area Steroid Hormone and Dopamine Receptor Expression, in a Diurnal Rodent Model of Seasonal Affective Disorder. *Front Behav Neurosci.* 2019; 13: 72. doi: 10.3389/fnbeh.2019.00072

УДК 612.766.1

ВЛИЯНИЕ ДОЛГОВРЕМЕННОГО ИЗМЕНЕНИЯ РЕЖИМА ОСВЕЩЕНИЯ НА УРОВЕНЬ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ В КРОВИ КРЫС

Мамотенко А. В.

Резюме. Современный стиль жизни у многих людей проходит в условиях «светового загрязнения». Продление фотопериода приводит не только к подавлению синтеза и секреции мелатонина (универсального эндогенного адаптогена), но и вызывает индукции ановуляции и способствует преждевременному половому созреванию и старению организма, что может происходить на фоне нарушения секреции половых гормонов.

Целью исследования является изучение влияния долговременного изменения режима освещения на уровень половых гормонов, тестостерона и эстрадиола в плазме крови крыс. Эксперимент проводился на 120 крысах линии Вистар. По характеру действия и интенсивности освещения сформировано 3 группы самцов и самок (по 20 животных в каждой): К – контрольная (интактная), животные которой находились в условиях естественного освещения; 12/12-группа – при действии искусственного освещения в течение 12:00 в сутки: с 6:00 утра до 18 часов вечера и группа 24/00 – при действии круглосуточного искусственного освещения. Искусственное освещение осуществляли лампой накаливания мощностью 100 Вт. В плазме крови крыс иммуноферментным методом определяли содержание свободного тестостерона и содержание эстрадиола.

В ходе исследования выявлено, что у самцов изменение режима освещения вызывает статистически значимое снижение уровня свободного тестостерона и увеличение содержания эстрадиола в плазме крови, тогда как у самок наблюдали противоположные изменения. Также установлено, что гипертестостеронемия у самок и гипотестостеронемия у самцов на фоне изменения уровня эстрадиола, возможно, являются адаптационными реакциями на изменение фотопериода. Установлено, что статистически значимое снижение индекса тестостерон/эстрадиол у самцов (в 12/12-группе на 42,6%, в 24/00-группе – на 65%) и его статистически значимое повышение у самок (в 12/12-группе на 60,6%, в 24/00-группе – на 79%), возможно, являются компенсаторными реакциями на стрессовый фактор, в качестве которого выступает долговременное изменение режима освещения. В общем, более высокий диапазон отклонений индекса тестостерон/эстрадиол у крыс групп круглосуточного освещения (24/00) указывает на развитие у них более острой стрессовой реакции на изменение режима освещения и уменьшения адаптационных возможностей.

Ключевые слова: изменение режима освещения, тестостерон, эстрадиол.

UDC 612.766.1

The Influence of Long-Term Change in the Light Regime on the Level of Sex Hormones in Rats' Blood

Mamotenko A. V.

Abstact. The modern lifestyle of many people takes place in conditions of "light pollution". Prolongation of the photoperiod not only inhibits the synthesis and secretion of melatonin (universal endogenous adaptogen), but also causes induction of anovulation and promotes premature puberty and premature aging, which may occur against the background of impaired secretion of sex hormones.

The purpose of the study was to examine the long-term change in the light regime to the level of sex hormones, testosterone and estradiol in the blood plasma of rats. The experiment was performed on 120 Wistar rats. According to the nature of the action and intensity of lighting, we formed 3 groups (20 rats in each): K – control (intact), the animals of which were in natural light; group 12/12 – under the influence of artificial lighting for 12 hours a day: from 6 am to 6 pm and group 24/00 – under the influence of noctidial artificial lighting. Artificial lighting was carried out with an incandescent lamp with a power of 100 watts. The light intensity in the cages, which was measured using a Yu-117 luxmeter, was 40-50 lux. The content of free testosterone and estradiol was determined in the blood plasma of rats by enzyme-linked immunosorbent assay. Statistical processing of the obtained data was performed by methods of mathematical statistics. A statistically significant difference in averages was established using Student's test (t). The changes were considered significant at $p \leq 0.05$. While processing the obtained data, the ratio of testosterone/estradiol was calculated, the median estimate was given, and the oscillation ranges were 25-75% of the intervals.

The study proved that in males, the change in light regime caused a statistically significant decrease in free testosterone levels and an increase in estradiol in plasma, while in females the opposite changes were observed. Hypertestosteronemia in females and hypotestosteronemia in males with changes in estradiol levels were also shown to be adaptive responses to the changes in the photoperiod. We found out that a statistically significant decrease in the ratio of testosterone/ estradiol in males (in the 12/12 group by 42.6%; in the 24/00 group – by 65%) and its increase in females (in the 12/12 group by 60.6%, in the 24/00 group – by 79%), were probably compensatory reactions to the stress factor, which was a long-term change in lighting. In general, a higher range of testosterone/estradiol index deviations in 24-hour rats (24/00) indicated that they had a more acute stress response to changes in lighting and reduced adaptability. This "adaptation fee" is generally aimed at survival, but leads to sexual dysfunction in rats.

Keywords: change in the light regime, testosterone, estradiol.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.319
УДК 57.579.69. 579.26. 574.21-24
Погорєлова А. М., Соколова І. Є., Гаврилюк В. Г., Виноградова К. О., Скляр Т. В.

АНАЛІЗ ПОСМЕРТНИХ ЗМІН МІКРОБІОМА ЛЮДИНИ

Дніпровський національний університет ім. О. Гончара, Дніпро, Україна

pogorelovaanet@gmail.com

У статті представлені результати дослідження танатомікробіому 18 померлих. Відбір матеріалу для дослідження здійснювали у Відділі судово-медичної експертизи трупів КЗ «Дніпропетровське обласне бюро судово-медичної експертизи» Дніпропетровської обласної Ради протягом вересня 2020 р. Мікробіологічні дослідження проводились на базі кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпровського національного університету ім. О. Гончара.

Метою дослідження було визначення складу людського танатомікробіому та характерних для нього маркерних мікроорганізмів для застосовування в криміналістиці. Серед виділених мікроорганізмів у складі танатомікробіому, найбільш поширеними були представники родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* та родини *Enterobacteriaceae*. При визначенні особливостей танатомікробіому залежно від статі найбільша частота виділення більшості видів бактерій була виявлена у чоловіків. Найбільша частота виявлення мікроорганізмів спостерігалась на першу добу після смерті. *Staphylococcus spp*. та *Streptococcus spp*. були присутніми в посмертній мікрофлорі протягом всіх трьох днів спостереження, але частота їх виділення через 48 годин суттєво знижувалась. *Salmonella spp*. і *Pseudomonas spp*. були виявлені в танатомікробіомі лише на третій день після смерті. При дослідженні залежності мікробіоти від причин загибелі встановлено, що частота виділення *Streptococcus spp*. була вищою в об'єктах, що померли у результаті повішення, а бактерії родів *Staphylococcus*, *Enterococcus* і *Klebsiella* переважно виділялись у померлих від серцево-судинних розладів. Біомаркерами танатомікробіому слід вважати стафілококи, стрептококи та ентерококи, які разом становлять переважну більшість бактерій – 64 % у ротовій порожнині та 82 % у пахвах. Показовим біомаркером також є збільшення окремих видів ентеробактерій у процесі розкладання трупів. Специфічним маркером танатомікробіому ротової порожнини виявились дріжджі та клостридії.

Ключові слова: танатомікробіом, посмертна мікрофлора, нативна мікрофлора, маркерні мікроорганізми.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках ініціативної теми «Біологічні основи функціонування мікробіоценозів навколишнього середовища та організму людини», № державної реєстрації 0119U100097.

Вступ. Люди спільно еволюціонують з трильйонами мікробів, які населяють їх тіло і створюють складні, специфічні для організму та середовища існування, адаптивні екосистеми, що налаштовані на невпинну зміну фізіології господаря [1]. Після смерті середовище господаря змінюється через розкладання клітин і подальше вивільнення клітинних компонентів в навколишні тканини. Існує кілька послідовних подій, які відбуваються після смерті людини, що призводять до безперешкодного розмноження певних типів мікробних клітин до смерті клітин організму. При поступовому розкладанні людського тіла мікроби ще продовжують розмножуватись у крові, печінці, селезінці, серці і мозку залежно від часу [2]. У зв'язку з цим з'явився новий термін – танатомікробіом – який поєднує мікроорганізми, що колонізують внутрішні органи та отвори після смерті [3].

В останні роки проводиться багато досліджень танатомікробіому із застосуванням високотехнологічних методів. У 2015 р. методом секвенування ДНК і встановлення сайтів початку транскрипції вивчали різноманітність видів бактеріальних спільнот виявлених у частково скелетонізованих нижніх кістках ребер 12 трупів. Результати показали, що 99,2 % нуклеотидних послідовностей належали до шести типів бактерій: *Proteobacteria*, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Actinobacteria*, *Acidobacteria* і *Chloroflexi* [4].

При використанні методів культивування бактерій, ізольованих з різних відділів організму, та ПЛР у режимі реального часу було встановлено, що після смерті відбувається міграція бактерій з кишечника в кров, печінку, комірну вену, мезентеріальний лімфатичний вузол і перикардіальну рідину. Було виявлено загалом 21 рід бактерій, п'ять із яких – з високою чисельністю: *Staphylococcus sp.*, *Streptococcus sp.*, *Clostridium sp.*, *Enterococcus sp.* і *Escherichia sp.*[5].

Ще одним важливим компонентом посмертного мікробіома людини є спільноти епінекротичних

мікробів, які складаються з прокаріотів, протистів, грибів та інших мікроеукаріотів [6].

Стимулом для вивчення мікробних спільнот у різних внутрішніх органах є нестача емпіричних даних про геномні послідовності мікроорганізмів танатомікробіому, що пов'язано з обмеженим доступом до цих органів до смерті та браком знань про переміщення мікробів всередині останків [2]. Посмертні мікробіологічні дослідження є цінними для: ідентифікації етіопатогенного агента при антемортальних інфекціях; визначення посмертного інтервалу; виявлення харчових отруєнь, інфекцій, пов'язаних із зловживанням наркотиками, та ятрогенних інфекцій після інвазивних процедур; скринінгу донорів тканин на наявність трансплантації органів, а також для оцінки інфекцій, що провокуються мультирезистентними штамами, в лікарняних умовах з подальшими гігієнічними та правовими наслідками [7].

Мета роботи. Метою дослідження було визначення складу людського танатомікробіому та характерних для нього маркерних мікроорганізмів. Відповідними завданнями стали: виділення та ідентифікація бактерій із ротової порожнини та пахв померлих, встановлення особливостей їх мікрофлори залежно від віку і статі, вивчення динаміки змін складу танатомікробіому.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводили на базі Відділу судово-медичної експертизи трупів КЗ «Дніпропетровське обласне бюро судово-медичної експертизи» Дніпропетровської обласної Ради.

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

Мікробіологічні дослідження з метою встановлення складу мікробіому здійснювали на базі кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпровського національного університету ім. О. Гончара.

Матеріал для дослідження брали стерильними ватними тампонами з ротової порожнини та пахв у 18 померлих різної статі віком від 32 до 82 років та доставляли зразки до лабораторії впродовж 1 год. у стерильних пробірках, охолоджених у термосі з льодом. Первинне виділення мікроорганізмів проводили шляхом висіву біоматеріалу штрихом на універсальні живильні середовища: м'ясо-пептонний агар (МПА) та 5 % кров'яний агар. Культури бактерій вирощували на вказаних середовищах протягом 24 год. при температурі 37°С. Після культивування аналізували морфологію колоній та характер росту, робили мазки, фарбували їх за методом Грама та мікроскопіювали. Визначали форму клітин, характер їх розташування у мазках та належність до грампозитивних або грамнегативних мікроорганізмів.

Ідентифікацію бактерій проводили при вирощуванні на селективних і диференціально-діагностичних середовищах та за допомогою фізіолого-біохімічних тестів. Стафілококи виявляли на молочно-жовточно-сольовому агарі, в реакціях на наявність гемолізу, плазмокоагулази, фосфатази та окиснення маніту. Стрептококи виділяли на стрептококовому агарі (Himedia, Індія). Для ідентифікації ентерококів ставили редуктазну пробу, а потім позитивні за редуктазою культури висівали на Ентерококове диференційно-діагностичне середовище. Ентеробактерії вирощували на середовищі Ендо (Фармактив, Україна) та встановлювали здатність до ферментації вуглеводів (сахарози, лактози та маніту), утворення сірководню на середовищі Кліглера (Фармактив, Україна), індолу та аміаку. Клостридії культивували на залізо-сульфітному середовище (Himedia, Індія), псевдомонади – на Агарі для виділення псевдомонад. Дріжджові гриби вирощували на МПА з 6 % сахарози і проводили мікроскопіювання. Остаточну ідентифікацію бактерій здійснювали згідно Визначника Берджі [8].

Результати дослідження. Через стабільність посмертного мікробіома у відповідний термін та можна виявити певні мікробні спільноти, які були пов'язані з певними способами і причинами смерті. Впродовж певного часу танатомікробіом та його особливості можуть надавати додаткові відомості при проведенні судово-медичної експертизи [9]. Тому одним з важливих завдань даного дослідження було вивчення особливостей посмертної мікрофлори залежно від віку, статі, причин смерті, посмертного часу та температури зберігання об'єктів.

На **рис. 1** представленні дані, що показують частоту виділення певних бактерій у посмертній мікрофлорі залежно від статті. Більша різноманітність мікроорганізмів у складі танатомікробіома була виявлена у чоловіків, ніж у жінок, а саме, показники частоти виявлення мікроорганізмів у них були вищими, за виключенням *Clostridium spp.* (1,1 %) та дріжджових грибків (2,2 %).

Показники частоти виділення домінуючих груп мікроорганізмів родів *Staphylococcus* і *Streptococcus* у чоловіків були відповідно у 1,5 і 1,3 рази більшими, ніж у жінок. Виявлено цікавий факт, що в мікробіоті жінок відсутні такі роди ентеробактерій, як *Salmonella*, *Shigella*, *Escherichia* і *Proteus*, та представники роду *Pseudomonas*.

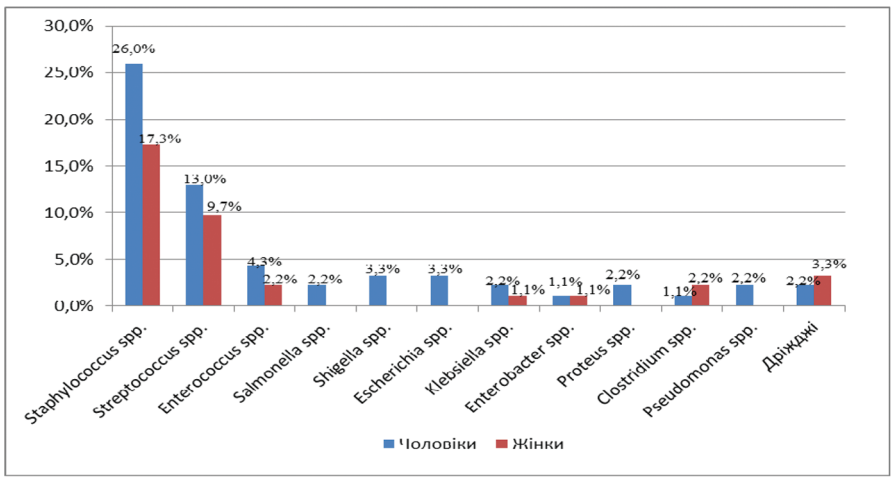

Рис. 1. Частота виділення представників танатомікробіому залежно від статті

При визначенні особливостей танатомікробіому залежно від віку померлих (**рис. 2**) було встановлено, що найбільша різноманітність бактерій характерна для об'єктів II вікової групи (45-60 років), а найменша – для IV (76-90 років). Тобто кількість бактерій та їх видовий склад у танатомікробіомі змінюються залежно від віку об'єкта. *Proteus spp.* було виявлено тільки у I віковій групі (2,2 %), *Pseudomonas spp.* – у II (2,2 %). *Salmonella spp.* та *Shigella spp.* були присутніми тільки у II групі (2,2 % і 3,3 %, відповідно). *Clostridium spp.* виділялись у об'єктів лише I і II груп (відповідно – 1,1 та 2,2 %), *Enterobacter spp.* – у I та IV груп з однаковою частотою – 1,1 %. Представники роду *Klebsiella* виявлялись у поодиноких випадках у об'єктів I та III груп (1,1 та 2,2 %). На відміну від нативного мікробіому *Escherichia coli* виділялась рідко, у окремих об'єктів II (1,1 %) і III (2,2 %) груп. Такі представники родів, як *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.* та *Enterococcus spp.* були наявні у всіх вікових групах, проте частота їх виділення була різною: у стафілококів вона була найбільшою у II віковій групі (15,2 %), у стрептококів – у I і II групах (по 7,5 %). Для бактерій роду *Enterococcus* чіткої кореляції виявлено не було.

На **рис. 3** представлена діаграма залежності виявлення бактерій від давності смерті, що може бути важливим при встановленні часу

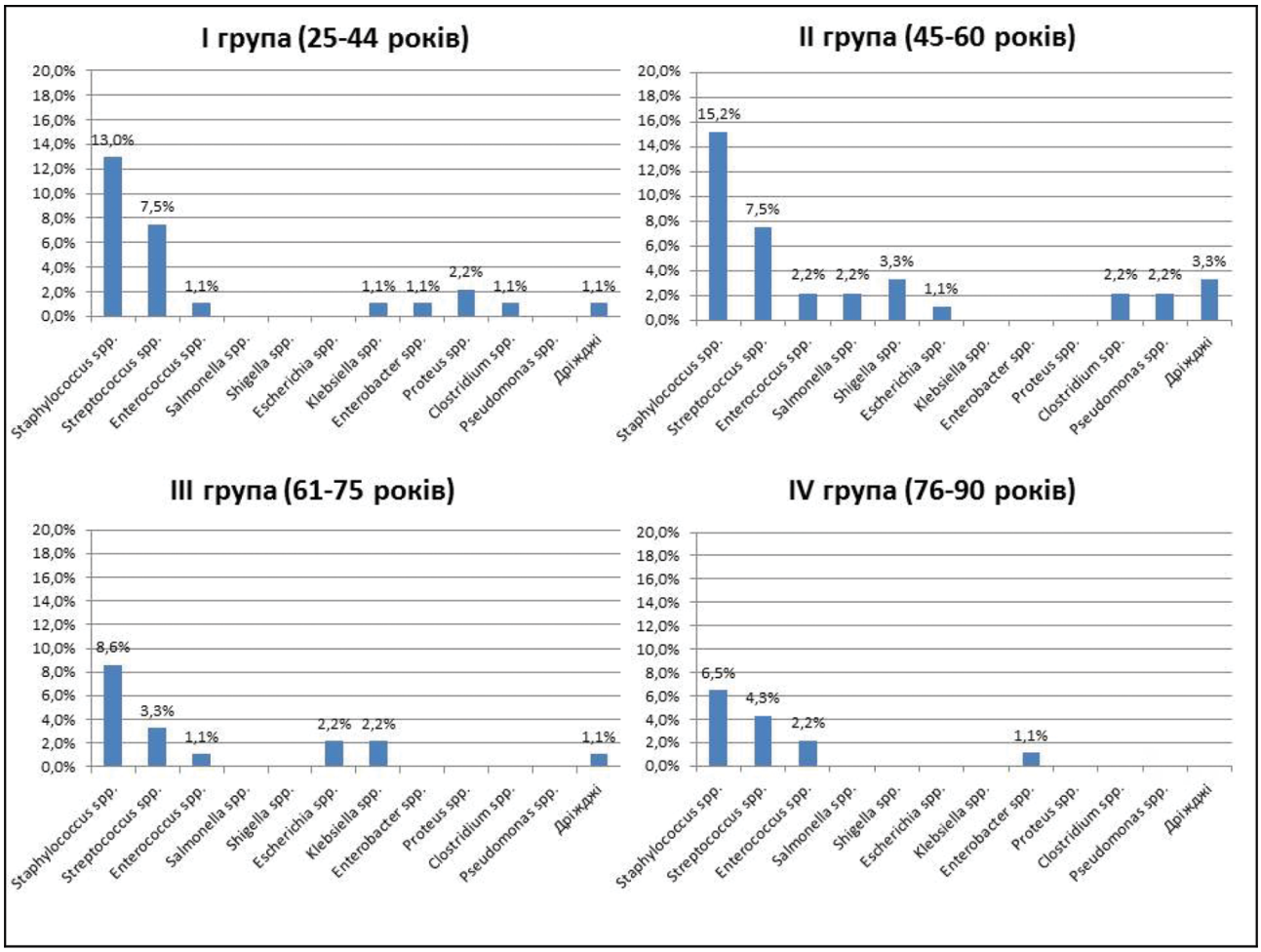

Рис. 2. Частота виділення представників танатомікробіому залежно від віку

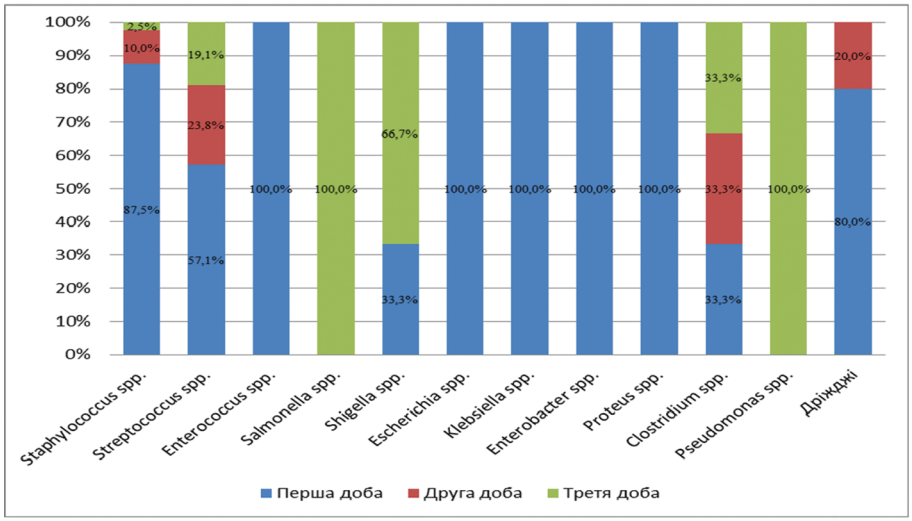

Рис. 3. Частота виділення представників танатомікробіому залежно від давності смерті

загибелі у судово-медичній експертизі. Як видно з **рис. 3**, найбільша частота виявлення мікроорганізмів спостерігалась на першу добу після смерті. *Staphylococcus spp.* та *Streptococcus spp.* були присутніми протягом трьох днів, але частота їх виділення з часом знижувалась. *Clostridium spp.* виділялись у продовж усіх 3-х діб з однаковою частотою (33,3 %). *Enterococcus spp.* та ентеробактерії (*Escherichia spp., Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* і *Proteus spp.*) виявлялись тільки протягом першої доби. Можливо це пов'язано з тим, що бактерії вказаних родів більш чутливі до токсинів, що утворюються в процесі розкладання тканин трупу. Бактерії роду *Shigella* з'являлись в ізолятах на першу і третю добу з частотою 33,3 і 66,7 % відповідно. *Salmonella spp.* і *Pseudomonas spp.* були виявлені лише на третій день. Показники частоти їх виділення склали 100 %.

На **рис. 4** представлені дані, що відображують особливості складу посмертної мікрофлори залежно від причини смерті. Слід відзначити, що більшість виділених бактерій у всіх досліджуваних групах була представлена стафілококами і стрептококами. Частота виділення *Streptococcus spp.* була вищою у об'єктів, що померли у результаті повішення (7,6 %), а бактерії родів *Staphylococcus, Enterococcus* і *Klebsiella* переважно виділялись у померлих від серцево-судинних розладів (20,7; 3,3 і 2,2 %, відповідно). Сальмонели і шигели виявлялись в основному у групі з невизначеною причиною загибелі і, можливо, саме ці мікроорганізми були причиною смерті.

Представлені на **рис. 5** діаграми характеризують загалом мікробний пейзаж танатомікробіому у

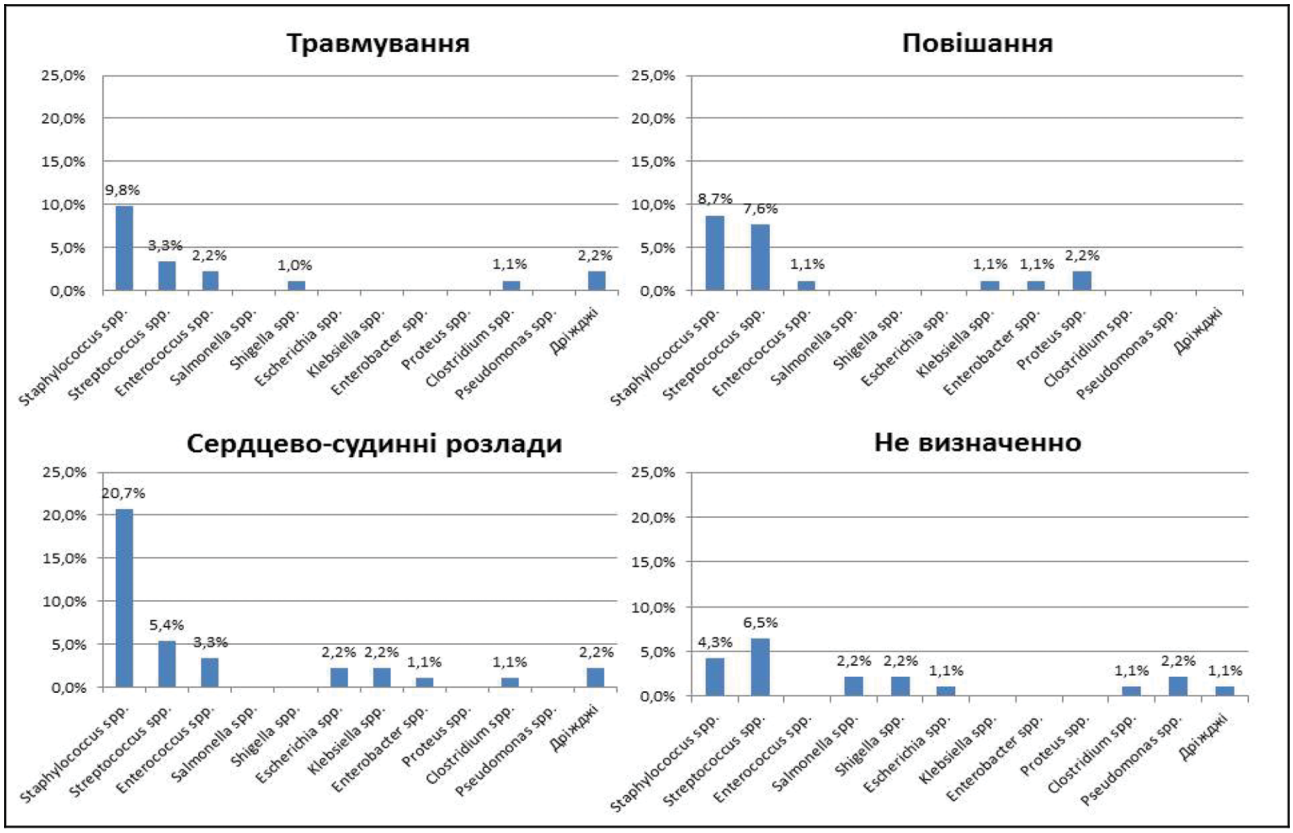

Рис. 4. Частота виділення представників танатомікробіому залежно від причини смерті

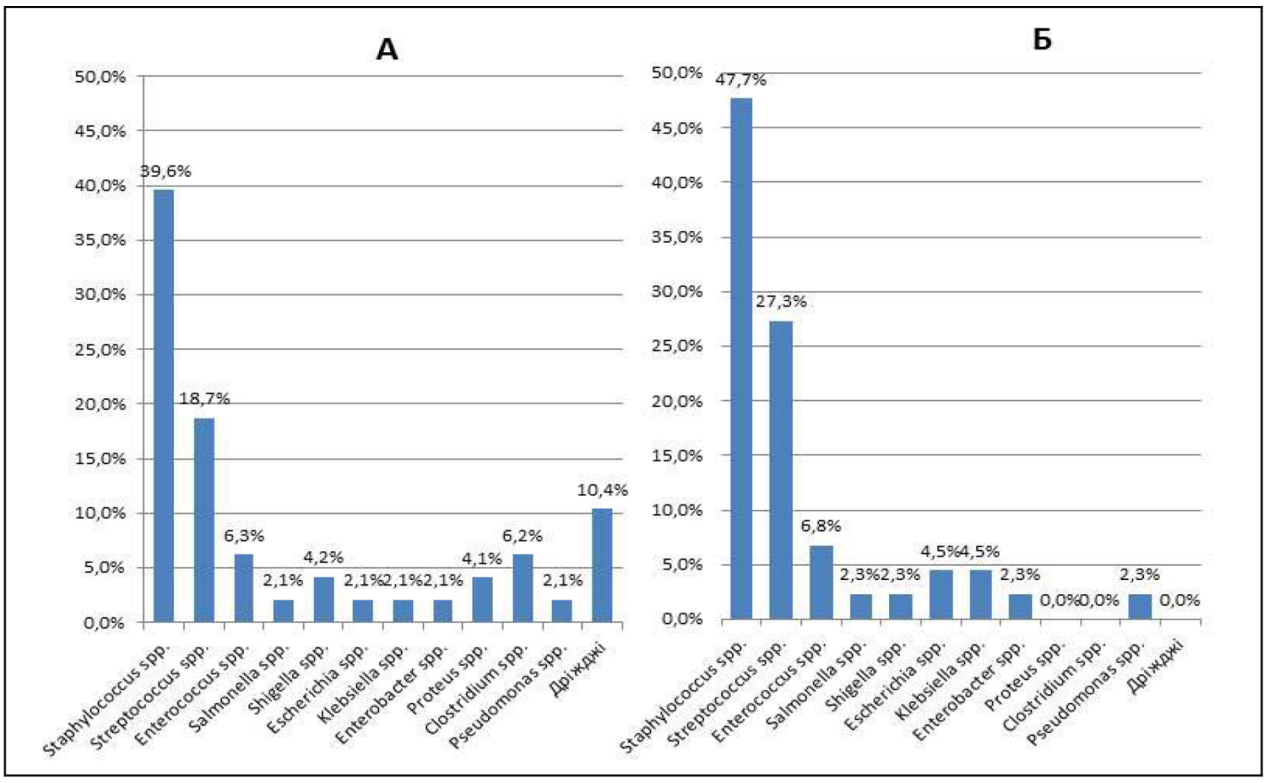

Рис. 5. Загальна кількість виділених мікроорганізмів з ротової порожнини (А) та пахв (Б)

ротовій порожнині та пахвах, включаючи всі виділені мікроорганізми. Помітно, що мікрофлора ротової порожнини більш різноманітна порівняно з пахвами. При детальному аналізі отриманих даних, можна виявити риси подібності видового складу бактерій. Так, переважну більшість складових танатомікробіому і в ротовій порожнині, і в пахвах становлять представники роду *Staphylococcus* (39,6 і 47,7 % відповідно), представлені різними видами. Цікаво те, що частота виявлення *Staphylococcus aureus*, порівняно з іншими видами стафілококів, у трупів була меншою, ніж у нативній мікрофлорі. Це може бути пов'язано з процесами згортання крові у тілі та органах померлих, що створює селективні умови для життєдіяльності негемолітичних видів. Крім того, за даними дослідження Thomas et all [10] *Staphylococcus epidermidis* виділяє певні метаболіти, які можуть пригнічувати ріст *S. aureus*.

Друге місце за розповсюдженістю у посмертних мікробіотах посідають представники роду *Streptococcus*, частка яких у мікрофлорі ротової порожнини склала 18,7 %, а у пахвах – 27,3 %.

Третьою за розповсюдженістю групою можна вважати бактерії роду *Enterococcus*, які в обох досліджуваних нішах зустрічались з майже однаковою частотою – 6,3 та 6,8 % (**рис. 5**).

Зі збільшенням часу зберігання трупів мікроорганізми з різних ніш людського тіла виходять за межі свого біотопу та починають розповсюджуватись в інших місцях, де раніше їх розвиток стримували прижиттєві імунні реакції. Виявилось, що у ротовій порожнині і пахвах, окрім стафіло- і стрептококів, притаманних для цих біотопів, були виділені бактерії родів, що частіше зустрічаються в інших порожнинах тіла. Так, на діаграмах **рис. 5** видно, що представники родини *Enterobacteriaceae* виділялись з обох досліджуваних ділянок тіла, проте із різною частотою.

У ротовій порожнині більшість представників родини *Enterobacteriaceae* виділялись з невеликою частотою – по 2,1 %, окрім родів *Shigella* і *Proteus*, які виявлялись у 2 рази частіше – відповідно 4,2 і 4,1 % у цій ніші. Частота виділення ентеробактерій у пахвах в деяких випадках майже дорівнювала показникам, отриманим для ротової порожнини, а в деяких була встановлена розбіжність. Так, представники родів *Salmonella* та *Enterobacter* у пахвах виділялись з подібною до ротової порожнини частотою, бактерії роду *Shigella*, частіше зустрічались у ротовій порожнині, а родів *Escherichia* і *Klebsiella* – у пахвах (по 4,5 %). Шигели на шкірі пахв зовсім не виділялись. Загалом всі види бактерій родини *Enterobacteriaceae* склали у ротовій порожнині – 16,7 %, а у пахвах – 15,9 % відносно загальної кількості бактерій.

Окрім ентеробактерій, були виділені також представники родів *Pseudomonas, Clostridium* та дріжджові грибки. Частота виділення бактерій роду *Pseudomonas* була низькою, як у ротовій порожнині (2,1 %), так і пахвах (2,3 %). *Clostridium spp.* та дріжджі виявлялись лише у ротовій порожнині з частотою 6,2 і 10,4 % відповідно, що не є дивним, ураховуючи здатність цих мікроорганізмів до анаеробіозу.

Згідно з даними деяких робіт [6, 7, 11], можна констатувати, що протягом перших трьох діб після смерті відбуваються суттєві зміни мікробіома, а саме, суттєво зменшується кількість бактерій, характерних для облігатної нативної мікрофлори – представників родів *Bacteroides*, *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*. На відмінну від останніх збільшується кількість протеобактерій, в тому числі, представників родини *Enterobacteriaceae* (роди *Salmonella* та *Shigella*) та роду *Pseudomonas*. Окрім перелічених біомаркерів, характерною ознакою танатомікробіому можна вважати зменшення кількості представників *Firmicutes*, зокрема *Staphylococcus* та *Streptococcus* у всіх анатомічних місцях, окрім носу, після перших двох днів розкладання [11]. Аналогічні тенденції у змінах танатомікробіома стосовно перелічених груп мікроорганізмів були відміченні і в нашому дослідженні.

Отже посмертний мікробіом, на відміну від нативного, має суттєві особливості, що може допомогти виявити характер та причину смерті. Про це свідчать як отриманні нами результати, так і дані інших авторів [9, 12].

Висновки

1. Серед виділених мікроорганізмів у складі танатомікробіому, найбільш поширеними були представники родів *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* та родини *Enterobacteriaceae*.
2. При визначенні особливостей танатомікробіому залежно від статі найбільша частота виділення більшості видів бактерій була виявлена у чоловіків.
3. Найбільшу частоту виявлення мікроорганізмів спостерігали на першу добу після смерті. *Staphylococcus spp*. та *Streptococcus spp*. були присутніми в посмертній мікрофлорі протягом всіх трьох днів спостереження, але частота їх виділення через 48 годин суттєво знижувалась. *Salmonella spp*. і *Pseudomonas spp*. були виявлені в танатомікробіомі лише на третій день після смерті.
4. При дослідженні залежності мікробіоти від причин загибелі встановлено, що частота виділення *Streptococcus spp*. була вищою в об'єктах, що померли у результаті повішення, а бактерії родів *Staphylococcus*, *Enterococcus* і *Klebsiella* переважно виділялись у померлих від серцево-судинних розладів.
5. Біомаркерами танатомікробіому слід вважати стафілококи, стрептококи та ентерококи, які разом становлять переважну більшість бактерій – 64 % у ротовій порожнині та 82 % у пахвах. Показовим біомаркером також є збільшення окремих видів ентеробактерій в процесі розкладання трупів. Специфічним маркером танатомікробіому ротової порожнини виявились дріжджі та клостридії.

Перспективи подальших досліджень. На основі отриманих даних планується більш детальне вивчення танатомікробіома людини з інших ділянок тіла та оптимізація виділення та ідентифікації певних біомаркерів.

References

1. Lloyd-Price J, Abu-Ali G, Huttenhower C. The healthy human microbiome. *Genome Med*. 2016; 8(1): 51. doi: 10.1186/s13073-016-0307-y
2. Javan GT, Finley ShJ, Can I, Wilkinson JE, Hanson JD, Tarone AM. Human Thanatomicrobiome Succession and Time Since Death. *Sci Rep*. 2016; 6: 29598. doi: 10.1038/srep29598
3. Javan GT, Finley SJ, Smith T, Miller J, Wilkinson JE. Cadaver Thanatomicrobiome Signatures: The Ubiquitous Nature of Clostridium Species in Human Decomposition. *Front Microbiol*. 2017; 8: 2096. doi: 10.3389/fmicb.2017.02096
4. Damann FE, Williams DE, Layton AC. Potential Use of Bacterial Community Succession in Decaying Human Bone for Estimating Postmortem Interval. *J Forensic Sci*. 2015; 60(4): 844-50. doi: 10.1111/1556-4029.12744
5. Tuomisto S, Karhunen PJ, Vuento R, Aittoniemi J, Pessi T. Evaluation of postmortem bacterial migration using culturing and real-time quantitative PCR. *J Forensic Sci*. 2013; 58(4): 910-6. doi: 10.1111/1556-4029.12124
6. Javan GT, Finley SJ, Abidin Z, Mulle JG. The Thanatomicrobiome: A Missing Piece of the Microbial Puzzle of Death. *Front Microbiol.* 2016; 24(7): 225. doi: 10.3389/fmicb.2016.00225
7. Heimesaat MM, Boelke S, Fischer A, Haag, LM, Loddenkemper C, Kühl AA, et al. Comprehensive postmortem analyses of intestinal microbiota changes and bacterial translocation in human flora associated mice. *PLoS One*. 2012; 7(7): e40758. doi: 10.1371/journal.pone.0040758
8. Whitman WB, Holt JG. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. 9th ed. Philadelphia: Lippicott Williams &Wilkins; 2000. 787 p.
9. Kaszubinski SF, Pechal JL, Smiles K, Schmidt CJ, Jordan HR, Meek MH, et al. Dysbiosis in the Dead: Human Postmortem Microbiome Beta-Dispersion as an Indicator of Manner and Cause of Death. *Front Microbiol*. 2020; 11: 555347. doi: 10.3389/fmicb.2020.555347
10. Thomas S, Izard J, Walsh E, Batich K, Chongsathidkiet P, Clarke G, et al. The Host Microbiome Regulates and Maintains Human Health: A Primer and Perspective for Non-Microbiologists. *Cancer research*. 2017; 77(8): 1783–1812. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-16-2929

11. Pechal JL, Schmidt CJ, Jordan HR, Benbow ME. A large-scale survey of the postmortem human microbiome, and its potential to provide insight into the living health condition. *Sci Rep*. 2018; 8(1): 5724. doi: 10.1038/s41598-018-23989-w
12. Emmons AL, Mundorff AZ, Keenan SW, Davoren J, Andronowski J, Carter DO, et al. Characterizing the postmortem human bone microbiome from surface-decomposed remains. *PLoS One*. 2020; 15(7): e0218636. doi: 10.1371/journal.pone.0218636

УДК 57.579.69. 579.26. 574.21-24

АНАЛИЗ ПОСМЕРТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИКРОБИОМА ЧЕЛОВЕКА

Погорелова А. Н., Соколова И. Е., Гаврилюк В. Г., Виноградова К. А., Скляр Т. В.

Резюме. В статье представлены результаты исследования танатомикробиома 18 умерших. Отбор материала для исследования осуществляли в Отделе судебно-медицинской экспертизы трупов Коммунального учреждения «Днепропетровское областное бюро судебно-медицинской экспертизы» Днепропетровского областного Совета в течение сентября 2020 г. Микробиологические исследования проводились на базе кафедры микробиологии, вирусологии и биотехнологии Днепровского национального университета им. О. Гончара. Целью исследования было определение состава человеческого танатомикробиома и характерных для него маркерных микроорганизмов для применения в криминалистике. Среди выделенных микроорганизмов в составе танатомикробиома, наиболее распространенными были представители родов *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcu*s и семейства *Enterobacteriaceae*. При определении особенностей танатомикробиома в зависимости от пола наибольшая частота выделения большинства видов бактерий была обнаружена у мужчин. Наибольшая частота выявления микроорганизмов наблюдалась в первые сутки после смерти. *Staphylococcus spp*. и *Streptococcus spp*. присутствовали в посмертной микрофлоре в течение всех трех дней наблюдения, но частота их выделения через 48 часов существенно снижалась. *Salmonella spp*. и *Pseudomonas spp*. Обнаруживались в танатомикробиоме только на третий день после смерти. При исследовании зависимости состава микробиоты от причин гибели установлено, что частота выделения *Streptococcus spp*. была выше в объектах, которые умерли в результате повешения, а бактерии родов *Staphylococcus*, *Enterococcus* и *Klebsiella* преимущественно выделялись у погибших от сердечно-сосудистых заболеваний. Биомаркерами танатомикробиома следует считать стафилококки, стрептококки и энтерококки, которые вместе составляют подавляющее большинство бактерий – 64% в ротовой полости и 82% в подмышках. Показательным биомаркером также было увеличение численности отдельных видов энтеробактерий в процессе разложения трупов. Специфическим маркером танатомикробиома ротовой полости оказались дрожжи и клостридии.

Ключевые слова: танатомикробиом, посмертная микрофлора, нативная микрофлора, маркерные микроорганизмы.

UDC 57.579.69. 579.26. 574.21-24

Analysis of Post-Mortem Changes in Human Microbiome

Pohorielova A. M., Sokolova I. Ye., Gavrilyuk V. G., Vinogradova K. O., Sklyar T. V.

Absract. The article presents the results of the thanatomicrobiome study from 18 corpses. Biomaterial for the study was selected in the Department of forensic examination of corpses in “Dnipropetrovsk Regional Bureau of Forensic Medicine” of the Dnipropetrovsk Regional Council during September 2020. Microbiological investigation was conducted at the Department of Microbiology, Virology and Biotechnology of Oles Honchar Dnipro National University.

The purpose of the study was to determine the composition of the human thanatomicrobiome and its characteristic marker microorganisms for using it in forensics. Therefore, the task of this research was to study the characteristics of the postmortem microflora depending on age, sex, causes of death, post-mortem time of objects.

Material and methods. To solve the assigned tasks such methods were used: microbiological, biochemical, physicochemical, statistical. Identification of microorganisms was conducted with using of selective and differential-diagnostic nutrient medium.

Results and discussion. Among the isolated microorganisms in the thanatomicrobiome, the most common were represented by bacteria of genera *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus* and family *Enterobacteriaceae*. Determining of thanatomicrobiome characteristics depending on sex was shown that the highest frequency of isolation for most bacterial species was found in men. The highest frequency of detection of microorganisms was observed on the first day after death. *Staphylococcus spp*. and *Streptococcus spp*. were presented in the postmortem microflora during all three days of observation, but frequency of their detection after 48 hours was significantly reduced. *Salmonella spp*. and *Pseudomonas spp*. were detected in

the thanatomicrobiome only on the third day after death. In the study of the dependence of the microbiota on the causes of death, it was found that the frequency of *Streptococcus spp*. was higher in subjects who died from hanging, and bacteria of the genera *Staphylococcus*, *Enterococcus*, and *Klebsiella* were predominantly isolated from those who died of cardiovascular disorders. Bacteria of genera *Staphylococcus*, *Streptococcus*, *Enterococcus*, which together make up the vast majority of microorganisms was 64% in the oral cavity and 82% in the armpits should be considered as biomarkers of thanatomicrobiome. An indicative biomarker is also the increase of certain species of enterobacteria in the process of corpses destruction. Yeast and clostridia were specific markers of oral thanatomicrobiome.

Conclusion. The composition of the thanatomicrobiome and its features may provide additional information about the conditions of death.

Keywords: thanatomicrobiome, post-mortem microflora, native microflora, marker microorganisms.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.327
UDC 577.175.5/.6-055.1/.2
Popova L. D., Vasylyeva I. M., Nakonechna O. A.

CORRELATION DIFFERENCES BETWEEN SEX AND STRESS HORMONES IN MEN AND WOMEN

Kharkiv National Medical University, Ukraine

popova_ld@ukr.net

The excessive aggression is an actual problem of modern society but the mechanisms of aggressiveness development have not been sufficiently investigated. Women aggression is considered to differ from men one and results obtained on males cannot be extrapolated on females. Sex hormones have a crucial role in the generation of sexually dimorphic aggression circuits during development and their maintenance during adulthood. Hypothalamic pituitary adrenal axis and sympathoadrenal system are major neuroendocrine systems that respond to stress. Stress hormones are involved into behavioral reactions of organism. Gonadal, hypothalamic pituitary adrenal axes, and sympathoadrenal system are tightly interrelated and every of them can influence another one.

The purpose of the study was to estimate correlation differences between sex and stress hormones in men and women.

Material and methods. Forty healthy young people aged 18 to 22 years with a body mass index of 19-24 (21 women and 19 men) were enrolled in the study. Hormone levels in blood serum were determined by Testosterone, Estradiol, Cortisol ELISA kits (Italy), Epinephrine/Norepinephrine (EPI) ELISA kit (China).

Results and discussion. In all phases of the menstrual cycle, the level of cortisol in women was lower than in men, but in the luteal phase these differences were not statistically significant. In all phases of the menstrual cycle, the blood serum norepinephrine content in women was lower than in men, but in the follicular phase these differences were not statistically significant. The level of epinephrine in women during ovulation and luteal phase did not differ from the level of epinephrine in men, but in follicular phase it was significantly lower. Calculations of correlations between individual hormones revealed a significant difference between them in men and women. Positive correlations between testosterone and estradiol and between cortisol and epinephrine; a strong negative correlation between epinephrine and testosterone/norepinephrine ratio were found in men. Positive correlation between testosterone and cortisol and negative correlation between estradiol and cortisol/testosterone ratio were revealed in women.

Conclusion. In women, strong correlations were found between cortisol and sex hormones; in men, strong interrelationship was revealed between cortisol and epinephrine. Both in men and in women (in all phases of the menstrual cycle), high positive correlations between testosterone/norepinephrine and cortisol/norepinephrine ratios were observed.

Keywords: testosterone, estradiol, cortisol, epinephrine, norepinephrine, men, women.

Research relation to the programs, plans, and department themes. The study was carried in accordance with the research plan of Kharkiv National Medical University “Biochemical mechanisms of dysmetabolic processes development under the influence of chemical factors of the environment”, state registration number 0115U000240.

Introduction. The excessive aggression is an actual problem of modern society but the mechanisms of aggressiveness development have not been sufficiently investigated. Women aggression is considered to differ from men one and results obtained on males can not be extrapolated on females [1]. Sex hormones have a crucial role in the generation of sexually dimorphic aggression circuits during development and their maintenance during adulthood [2]. The conversion of testosterone into estrogen in the brain is a key mechanism of many physiological and behavioral processes regulation throughout an animal’s life by testosterone [3]. Female fetus is protected from maternal and its own estrogens by alpha-fetoprotein, which binds to estrogens and prevents them from entering to neurons to masculinize them [4]. Hypothalamic pituitary adrenal (HPA) axis and sympathoadrenal system (SAS) are major neuroendocrine systems that respond to stress. Stress hormones are involved into behavioral reactions of organism [5-6]. Gonadal, HPA axes and SAS are tightly interrelated and every of them can influence another ones [7, 8].

The purpose of the work was to estimate correlation differences between sex and stress hormones in men and women.

Material and Methods. Forty healthy young people aged 18 to 22 years with a body mass index of 19-24 (21 women and 19 men), students of Kharkiv National Medical University, were enrolled in the study. All procedures and manipulations were carried out in accordance with the ethical standards of the Committee of Ethics and Bioethics of Kharkiv National

Medical University and the revised Declaration of Helsinki (2000). All participants signed a written informed consent. All females had the regulatory 28-32-day-long menstrual cycle. They had no surgery and traumas in anamnesis. They have not been taking contraceptives and medicines that may affect their hormonal profile by any way for last 3 months.

In females blood samples were collected 3 times: in follicular, ovulation and luteal phases of menstrual cycle at the same time of day (8.00 – 9.00 a.m.). In males blood samples were collected once, at 8.00 – 9.00 a.m. Blood serum was prepared and used for hormones level determination. Hormone levels in blood serum were determined by Testosterone, Estradiol, Cortisol ELISA kits (Italy), Epinephrine / Norepinephrine (EPI) ELISA kit (China).

Statistical analysis was performed using non-parametric statistical methods with the help of the *Statistica 6.0* software (StatSoft, USA). Mann-Whitney test was used to compare respective parameters in males and females. Wilcoxon test was used to compare parameters in various phases of the cycle. Correlation analysis according to Spearman was used to reveal the relationship between different variables of the same group.

Results and Discussion. Testosterone is considered a male sex hormone, and estradiol is a female sex hormone, but both are present in both men and women, but in different proportions. According to our results, the testosterone/estradiol ratio in men was 144.40 [106.30; 161.19], and in women it ranged from 2.11 [1.58; 3.14] into the follicular phase up to 2.73 [2.00; 4.2] into the luteal phase and was not statistically different depending on the menstrual cycle phase.

In all phases of the menstrual cycle, the cortisol level in women was lower than in men, but in the luteal phase these differences were not statistically significant (in the follicular phase p = 0.044204; during ovulation p = 0.035989) (**Fig. 1**).

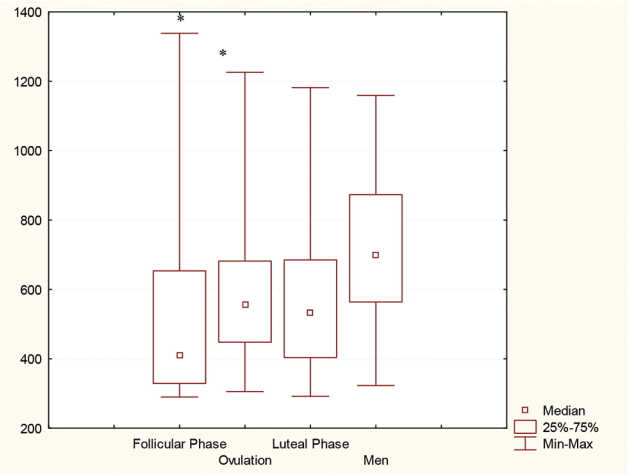

Fig. 1. Cortisol level (nmol/L) in blood serum of men and women (Me [25%; 75%], min and max; * - p <0.05 versus men)

Our results are consistent with the literature data on the higher content of both the basal total and free cortisol in the blood serum of men as compared to women [9].

In all phases of the menstrual cycle, the blood serum norepinephrine content in women was lower than in men, but in the follicular phase these differences were not statistically significant (during ovulation p = 0.000984; in the luteal phase p = 0.001345) (**Fig. 2**).

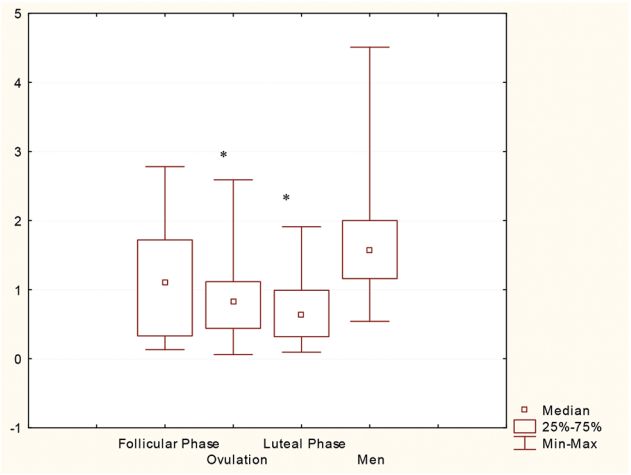

Fig. 2. Norepinephrine level (nmol/L) in blood serum of men and women (Me [25%; 75%], min and max; * - p <0.05 versus men)

The level of epinephrine in women during ovulation and luteal phase did not differ from the level of epinephrine in men, but in the follicular phase it was significantly lower (p = 0.028733) (**Fig. 3**).

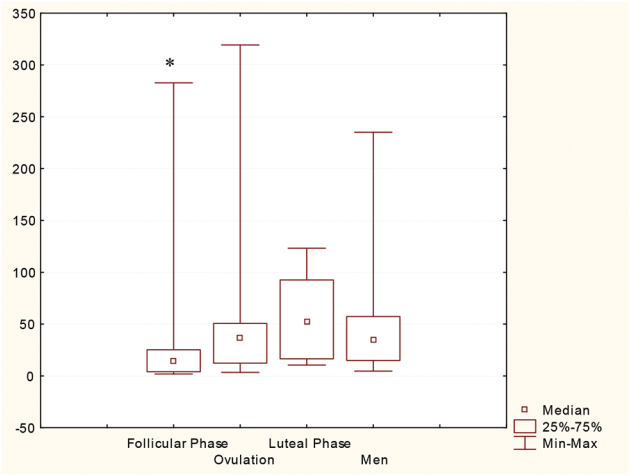

Fig. 3. Epinephrine level (nmol/L) in blood serum of men and women (Me [25%; 75%], min and max; * - p <0.05 versus men)

In the literature, there is evidence that not absolute quantity of hormones, but their ratio is important for some their effects. For example, the ratio of testosterone to cortisol is important for the formation of dominance and the development of aggression [10].

In individuals with low cortisol, testosterone correlates positively with dominance, and in individuals with high cortisol, the association between testosterone and dominance is blocked and even acquires the opposite direction [10]. In this regard, we calculated correlation relationships not only between hormones but also their ratios.

Calculations of correlations between individual hormones revealed a significant difference between them in men and women. Thus, positive correlations between testosterone and estradiol (r =+0.50, p=0.028768) and between cortisol and epinephrine (r =+0.86, p=0.000003); a strong negative correlation between epinephrine and testosterone/norepinephrine ratio (r = -0.79, p =0.000048) were found in men.

In women in the follicular phase, strong correlations were found between testosterone and cortisol (r =+0.60, p=0.013626), testosterone/estradiol ratio and cortisol (r =+0.76, p=0.000907), estradiol and cortisol/testosterone ratio (r = -0.66, p=0.007331). Women in the luteal phase were found to have the same correlation relationships as in the follicular phase, except for the association between estradiol and the cortisol/testosterone ratio, namely: between testosterone and cortisol (r =+0.67, p=0.016831), the testosterone/estradiol ratio and cortisol (r =+0.78, p=0.002705). These correlations are consistent with the results of Sharma A.N. et al, according to which it is estradiol, not testosterone, that enhances cortisol-mediated feedback on pulsatory ACTH secretion [11].

During ovulation in women, only the correlation between the testosterone/ norepinephrine and cortisol/norepinephrine ratios was observed (r =+0.75, p=0.000820). It should be noted that the correlation between the above ratios was observed in all groups: in women in all phases of the menstrual cycle (follicular phase - r =+0.92, p=0.000003; luteal phase - r =+0.85, p=0.000807), in men (r =+ 0.63, p=0.003983).

Gonadal hormones have both organizational and activational effects on central nervous system. Organizational effects of testosterone during embryonic development are mainly realized through its conversion into beta-estradiol and predetermine neural pathways (brain masculinization). Organizational effects during puberty play the important role in brain maturation and connections between brain areas. Progesterone and testosterone have diverging effects on the communication between amygdala and prefrontal cortex (van Wingen et al, 2010) [12]. Prefrontal cortex plays a crucial role in neuroendocrine stress responses and emotion regulation and it is characterized by high expression of genes associated with gonadal and HPA axes [7]. In men, cortisol is positively associated with the functional connectivity of amygdala with striatum and frontal regions; in women, it is negative. Stress increases the connectivity between amygdala and striatum (Vogel et al, 2015) and frontal cortex (Veer et al, 2011) in males only [13]. The sex diverging development of brain areas involved into behavioral and stress reactions can explain the differences between sex in the levels and correlations of the above-mentioned hormones.

In animals, testosterone reduces cortisol reactivity to stress, but in men the effect of testosterone depends on stressor type and personality traits of individual. Exogenous testosterone increases cortisol concentration in response to a social-evaluative stressor, especially in men with high dominance trait [14]. The lack of correlations between cortisol and testosterone in men may be due to the heterogeneity of the group relative to dominance. Strong positive correlation between cortisol and epinephrine may be explained by glucocorticoids stimulation of phenylethanolamine-N-methyltransferase activity in a subpopulation of epinephrine-containing chromaffin cells [15].

Conclusion

1. Women had statistically significant and lower serum cortisol and norepinephrine levels than men.
2. In women, strong correlations were found between cortisol and sex hormones.
3. In men, a strong positive correlation between cortisol and epinephrine was revealed maybe due to stimulation of phenylethanolamine-N-methyltransferase activity by glucocorticoids.
4. Both in men and in women (in all phases of the menstrual cycle), high positive correlation between the testosterone/norepinephrine and cortisol/norepinephrine ratios was observed.

The prospects for further research will concern the study of differences between blood serum levels of thyroid hormones in men and women.

References

1. Kalemi G, Michopoulos I, Efstathiou V, Konstantopoulou F, Tsaklakidou D, Gournellis R, et al. Narcissism but Not Criminality Is Associated With Aggression in Women: A Study Among Female Prisoners and Women Without a Criminal Record. *Front Psychiatry.* 2019; 10: 21. doi: 10.3389/fpsyt.2019.00021
2. Hashikawa K, Hashikawa Y, Lischinsky J, Lin D. The Neural Mechanisms of Sexually Dimorphic Aggressive Behaviors. *Trends Genet.* 2018; 34(10): 755-76. PMID: 30173869. doi: 10.1016/j.tig.2018.07.001
3. Roselli CE, Liu M, Hurn PD. Brain aromatization. Classical roles and new perspectives. *Semin Reprod Med.* 2009; 27(3): 207-27. doi: 10.1055/s-0029-1216274

4. McHenry J, Carrier N, Hull E, and Kabbaj M. Sex Differences in Anxiety and Depression: Role of Testosterone. *Front Neuroendocrinol.* 2014; 35(1): 42-57. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.09.001
5. Senn V, Wolff SB, Herry C, Grenier F, Ehrlich I, Gründemann J, et al. Long-range connectivity defines behavioral specificity of amygdala neurons. *Neuron.* 2014; 81(2): 428-37. PMID: 24462103. doi: 10.1016/j.neuron.2013.11.006
6. Shabanov PD, Lebedev AA. Neurochemical mechanisms of the nucleus accumbens realizing the reinforcing effects of self-stimulation on the lateral hypothalamus. *Med Acad Journal.* 2012; 12(2): 68-76. doi: 10.17816/MAJ12268-76
7. Birgit L, Bhaskar R, Dwivedi Y. Role of HPA and the HPG Axis Interaction in Testosterone-Mediated Learned Helpless Behavior. *Mol Neurobiol.* 2019; 56(1): 394-405. PMID: 29704202. doi: 10.1007/s12035-018-1085-x
8. Peng R, Dai W, Li Y. Neuroprotective effect of a physiological ratio of testosterone and estradiol on corticosterone-induced apoptosis in PC12 cells via Traf6/TAK1 pathway. *Toxicol In Vitro.* 2018; 50: 257-263. PMID: 29625166. doi: 10.1016/j.tiv.2018.03.018
9. Sofer Y, Osher E, Limor R, Shefer G, Marcus Y, Shapira I, et al. Gender determines serum free cortisol: higher levels in men. *Endocr Pract.* 2016; 22(12): 1415-1421. PMID: 27540879. doi: 10.4158/EP161370.OR
10. Mehta PH, Josephs RA. Testosterone and cortisol jointly regulate dominance: evidence for a dual-hormone hypothesis. *Horm Behav.* 2010; 58.(5): 898-906.
11. Sharma AN, Aoun P, Wigham JR, Weist SM, Veldhuis JD. Estradiol, but not testosterone, heightens cortisol-mediated negative feedback on pulsatile ACTH secretion and ACTH approximate entropy in unstressed older men and women. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2014; 306(9): R627–R635. PMCID: PMC4010660 PMID: 24573184. doi: 10.1152/ajpregu.00551.2013
12. Durdiakova J, Ostatnikova D, Celec P. Testosterone and its metabolites – modulators of brain functions. *Acta Neurobiol Exp*. 2011; 71: 434–454.
13. Kogler L, Mueller VI, Seidel E, Boubela R, Kalcher K, Moser E, et al. Sex differences in the functional connectivity of the amygdalae in association with cortisol. *Neuroimage.* 2016; 134: 410–423. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.03.064
14. Knight EL,Christian CB, Morales PJ, Harbaugh WT, Mayr U, Mehta PL. Exogenous testosterone enhances cortisol and affective responses to social-evaluative stress in dominant men. *Psychoneuroendocrinology* . 2017; 85: 151-157. PMID: **28865351.** PMCID: PMC5798202. doi: 10.1016/j.psyneuen.2017.08.014
15. de Diego AM, Gandía L, García AG. A physiological view of the central and peripheral mechanisms that regulate the release of catecholamines at the adrenal medulla. *Acta Physiol (Oxf).* 2008; 192(2): 287-301. PMID 18005392

УДК 577.175.5/.6-055.1/.2

КОРЕЛЯЦІЙНІ ВІДМІННОСТІ МІЖ СТАТЕВИМИ ГОРМОНАМИ ТА ГОРМОНАМИ СТРЕСУ У ЧОЛОВІКІВ ТА ЖІНОК

Попова Л. Д., Васильєва І. М., Наконечна О. А.

Резюме. Надмірна агресивність є актуальною проблемою сучасного суспільства, але механізми розвитку агресивності недостатньо досліджені. Вважається, що агресивність жінок відрізняється від чоловічої, і результати, отримані на чоловіках, не можуть бути екстрапольовані на жінок.

Метою роботи була оцінка кореляційних відмінностей між статевими гормонами та гормонами стресу у чоловіків та жінок.

До дослідження було залучено сорок здорових молодих людей віком від 18 до 22 років з індексом маси тіла 19-24 (21 жінка та 19 чоловіків). Рівні гормонів (тестостерону, естрадіолу, кортизолу, адреналіну, норадреналіну) в сироватці крові визначали імуноферментним методом. У всіх фазах менструального циклу рівень кортизолу у жінок був нижчим, ніж у чоловіків, але в лютеїновій фазі ці відмінності не були статистично значущими. У всіх фазах менструального циклу вміст норадреналіну в сироватці крові у жінок був нижчим порівняно з чоловіками, проте у фолікулярній фазі ці відмінності не були достовірними.

Рівень адреналіну у жінок під час овуляції та лютеїнової фази не відрізнявся від рівня адреналіну у чоловіків, але у фолікулярній фазі він був значно нижчим. Розрахунки кореляцій між окремими гормонами виявили суттєву різницю між ними у чоловіків і жінок. У жінок були виявлені сильні кореляційні зв'язки між кортизолом і статевими гормонами (позитивний кореляційний зв'язок між тестостероном і кортизолом; негативний кореляційний зв'язок між естрадіолом і співвідношенням кортизол/тестостерон). У чоловіків виявлено сильну позитивну кореляцію між кортизолом та адреналіном.

Як у чоловіків, так і у жінок (у всі фази менструального циклу) спостерігалася висока позитивна кореляція між співвідношеннями тестостерон/ норадреналін та кортизол/норадреналін.

Ключові слова: тестостерон, естрадіол, кортизол, адреналін, норадреналін, чоловіки, жінки.

УДК 577.175.5/.6-055.1/.2

КОРРЕЛЯЦИОННЫЕ РАЗЛИЧИЯ МЕЖДУ ПОЛОВІМИ ГОРМОНАМИ И ГОРМОНАМИМ СТРЕССА У МУЖЧИН И ЖЕНЩИН

Попова Л. Д., Васильева И. М., Наконечная О. А.

Резюме. Чрезмерная агрессивность является актуальной проблемой современного общества, но механизмы развития агрессивности недостаточно исследованы. Считается, что агрессивность женщин отличается от мужской, и результаты, полученные на мужчинах, не могут быть экстраполированы на женщин.

Целью работы была оценка корреляционных различий между половыми гормонами и гормонами стресса у мужчин и женщин. В исследовании приняли участие 40 здоровых молодых людей в возрасте от 18 до 22 лет с индексом массы тела 19-24 (21 женщина и 19 мужчин). Уровни гормонов (тестостерона, эстрадиола, кортизола, адреналина, норадреналина) в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом.

Во всех фазах менструального цикла уровень кортизола у женщин был ниже, чем у мужчин, но в лютеиновой фазе эти различия не были статистически значимыми. Во всех фазах менструального цикла содержание норадреналина в сыворотке крови у женщин было ниже по сравнению с мужчинами, но в фолликулярной фазе эти различия не были достоверными.

Уровень адреналина у женщин во время овуляции и лютеиновой фазы не отличался от уровня адреналина у мужчин, но в фолликулярной фазе он был значительно ниже. Расчеты корреляций между отдельными гормонами выявили существенное различие между ними у мужчин и женщин. У женщин были обнаружены сильные корреляционные связи между кортизолом и половыми гормонами (положительная корреляционная связь между тестостероном и кортизолом; отрицательная корреляционная связь между эстрадиолом и соотношением кортизол/тестостерон). У мужчин обнаружена сильная положительная корреляция между кортизолом и адреналином.

Как у мужчин, так и у женщин (во все фазы менструального цикла) наблюдалась высокая положительная корреляция между соотношениями тестостерон/норадреналин и кортизол/норадреналин.

Ключевые слова: тестостерон, эстрадиол, кортизол, адреналин, норадреналин, мужчины, женщины.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.332
УДК 612.42+614.56
Рустамова Т. В.

ВЛИЯНИЕ ЭКЗАМЕНАЦИОННОГО СТРЕССА НА ВЕГЕТАТИВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ У СТУДЕНТОВ С ПРЕОБЛАДАНИЕМ ФЛЕГМАТИЧЕСКОГО ТИПА ТЕМПЕРАМЕНТА

Гянджинский государственный университет, Гянджа, Азербайджан
rustamovatukezban72@mail.ru

Цель исследования − изучить влияние изменений уровней ситуативной и личностной тревожности экзаменационного процесса на показатели вегетативной нервной системы у студентов I и V курсов, в возрасте 17-21 лет, имеющих флегматический тип темперамента нервной системы.

Перед началом эксперимента тип темперамента нервной системы студентов определялись по тесту Г. Айзенка. Для определения уровня ситуативной и личностной тревожности (эмоционального напряжения) 17–21-летних подростков, нервная система которых относится к флегматическому типу темперамента, была использована экспресс версия тестовой анкеты по методике Ч. Д. Спилбергера - Ю. Л. Ханина. Исследования проводились в периоды за два дня до экзамена в обычные дни, за 30 мин до экзамена и через 30 мин после экзамена. Во всех трех группах измеряли артериальное давление по методике Короткова, и пальпаторным методом определяли частоту сердечных сокращений.

Вегетативный тонус рассчитывали на основании вегетативного индекса Кердо. Установлено, что у 17-летних флегматиков-первокурсников наблюдались различия между показаниями частоты сердечных сокращений и артериального давления в обычные дни, за 30 мин до экзамена и через 30 мин после экзамена. Однако после экзамена эти показатели не возвращались полностью в норму.

Показатель вегетативного индекса Кердо у17-летних студентов-флегматиков I курса во всех группах носил характер симпатикотонии, что свидетельствует о превосходстве симпатической нервной системы на протяжении всего экзаменационного периода. У 21-летних студентов-флегматиков V курса вегетативные показатели в обычные дни, за 30 мин до экзамена и через 30 мин после экзамена, и незначительно различаются по сравнению с 17-летними**.** Аналогично показателям 17-летних студентов-флегматиков I курса, показатель вегетативного индекса Кердо у 21-летних студентов-флегматиков V курса во всех группах носил характер симпатикотонии, что также свидетельствует о преобладании симпатической нервной системы на протяжении всего экзаменационного периода. Таким образом, результаты этого исследования могут быть использованы для оптимизации учебной деятельности, коррекции экзаменационного стресса и защиты здоровья студентов.

Ключевые слова: ситуативная тревожность, личностная тревожность, типы темперамента.

Введение. Скорость развития образа жизни молодых людей и повышение уровня стресса в окружающей среде приводят к изменению взаимоотношений в адаптационной функции организма и возникновению разного рода отклонениям. Экзаменационный стресс сопровождается возникновением множества сложных нейрофизиологических изменений в организме, что негативно сказывается на жизнедеятельности юношей [1, 2, 3, 4, 5]. Во всех случаях молодые люди стремятся к достижению своих целей, что само по себе приводит к эмоциональному напряжению [6, 7].

В свою очередь изучение роли различных типов высшей нервной деятельности в достижении успешного результата на фоне экзаменационного стресса, выраженность тех или иных способностей, изучение изменений мозговой активности, вызванных стрессом актуальны и в настоящее время [8, 9, 10, 11]. Несмотря на всестороннее исследование этой проблемы в научном мире, изучение механизмов процесса тревожности продолжаются [8, 9, 12, 13]. Анализ обзора литературы выявил важную роль экзаменационного стресса в жизни студентов, его влияние на здоровье и индивидуальное развитие молодежи, показал роль учебного процесса в развитии личности. Одним из основных показателей адаптации студентов к учебному процессу в современное время является функциональное состояние сердечно-сосудистой системы, в частности систолическое давление и частота сердечных сокращений, как одни из основных чувствительных параметров гемодинамики [14, 15]. Согласно данным литературы, вегетативная регуляция сердечно-сосудистой системы у студентов и школьников во время экзаменационной сессии существенно нарушается [16]. Продолжительный, а также выраженный эмоциональный стресс может активировать симпатический или парасимпатический отделы вегетативной нервной

системы, развить переходные процессы, что может способствовать нарушению вегетативного гомеостаза и повышению лабильности сердечно-сосудистой системы к эмоциональному стрессу [17]. Это, в свою очередь, может стать причиной нарушения социального статуса студента, привести к напряжению в вегетативной нервной системе [18, 19, 20], и, как результат, нарушению нормального функционирования организма. По всей видимости, это состояние приводит к изменению здоровья, психофизиологическим изменениям, а также к проявлению ряда заболеваний [4, 15, 20]. Несмотря на всестороннее изучение данной проблемы, этот вопрос остается актуальным и изучение вегетативных механизмов процесса возбуждения активно продолжаются [6, 7, 19-23]. Экзаменационный стресс играет немаловажную роль в жизни студентов, влияет на здоровье и индивидуальное развитие молодежи, не исключается и роль учебного процесса в развитии личности, что подтверждается литературными данными. В этом случае из-за негативного воздействия различных факторов у школьников возникают нарушения регуляторных механизмов в психических, вегето-гормональных и других системах, что в конечном итоге проявляется в изменении динамики процессов возбуждения и торможения в ЦНС, ослаблении функций адаптации в условиях стресса. С точки зрения современных направлений физиологии проблема изучения взаимосвязи между влиянием эмоционального напряжения и уровнем тревожности представляет большой научно-практический интерес. Отсутствие оптимальных вариантов в методике изучения взаимосвязи личности и типологических особенностей высшей нервной системы, вызывает много безответных вопросов, которые требуют научных доказательств. Один из них - изучение функционирования нервной системы при эмоциональном стрессе и выяснение роли различных типов высшей нервной системы при этом. Несмотря на всестороннее изучение данной проблемы, этот вопрос по-прежнему остается актуальным, а изучение механизмов процесса тревоги продолжаются.

Цель настоящего **исследования** − выявление влияния изменений уровня ситуативной и личностной тревожности экзаменационного процесса на показатели вегетативной нервной системы 17-21-летних студентов мужского пола с флегматическим темпераментом на фоне психоэмоциональной деятельности.

Материал и методы исследования. Исследования проводились у студентов-бакалавров с флегматическим типом нервной системы в возрасте 17-21 лет I и V курсов биологического и химического факультетов Гянджинского государственного университета, обучающихся по системе Куррикулум [24].

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.). Все участники были осведомлены о целях, организации, методах исследования, и подписали информированное согласие на участие в нем, также приняты все меры для обеспечения анонимности пациентов.

Первым этапом исследования было изучение психофизиологических показателей различных тревожных состояний. Практически здоровые студенты были привлечены к исследованию на общественных началах. Перед началом эксперимента у студентов по тесту Г. Айзенка определялись типы темперамента нервной системы [25]. У 9 испытуемых (флегматики, в возрасте 17-21 лет) в ходе исследования по методике Ч. Д. Спилбергера - Ю. И. Ханина оценивался уровень ситуативной и личностной тревожности (эмоционального напряжения). Четверо юношей – студенты I курса, в возрасте 17 лет, пять человек – студенты V курса, в возрасте 21 лет. В соответствии с целью исследования студенты были разделены на группы по типу темперамента нервной системы. Тестирование испытуемых проводилось в трех группах по следующей схеме: I-ая группа − исследования проводились за 2 месяца до экзамена в учебные дни (ОД); II-ая группа − исследования проводились за 30 минут до экзамена (ДЭ); III-я группа – исследования проводились через 30 минут после экзамена (ПЭ). В трех различных периодах эксперимента − в обычные дни (ОБ), за 30 мин до экзамена (ДЭ), через 30 мин после экзамена (ПЭ) – у исследуемых студентов с помощью экспресс-версии тестового вопросника определяли уровень тревожности. С целью изучения параметров вегетативной нервной системы во всех трех группах измеряли артериальное давление по методу Короткова, и определяли частоту сердечных сокращений в минуту (ЧСС) пальпаторным методом с использованием секундомера (измерение проводили дважды, для анализа использовали среднее арифметическое двух значений).

По результатам исследования оценивали вегетативный тонус, который рассчитывали на основании вегетативного индекса Кердо (ВИК) по формуле:

$$\textbf{ВИК=(1-Д/Р) x100},$$

где: D − диастолическое артериальное давление; P − частота сердечных сокращений в минуту.

При полном равновесии значение ВИК=0 указывает на состояние эутонии. Если коэффициент положительный, то это указывает на преобладание симпатического тонуса, отрицательный − на преобладание парасимпатического тонуса.

Для статистического анализа использовали непараметрический метод с использованием программы SPSS (Statistical Package for Social Science). При этом, учитывая необходимость измерения состояния тревожности в трех разных ситуациях и сравнения в трех формах (сравнение между двумя группами, сравнение между несколькими группами, внутригрупповое сравнение), сравнение парных выборок проводили с использованием критерия Вилкоксона, сравнение между двумя независимыми выборками − с использованием критерия Манна-Уитни, сравнение между различными выборками − с использованием F-критерия ANOVA.

Результаты исследования. С целью комплексной оценки влияния экспериментального эмоционального стресса на студентов различных возрастов и курсов было проведено измерение ключевого гемодинамического показателя − артериального давления, и определение ЧСС в минуту.

При исследовании в обычный день (ОБ) систолическое артериальное давление у 17-летних студентов-флегматиков (I курс) составило 100,3±4,1 мм рт. ст. **(табл. 1)**, диастолическое - 69,5±3,7 мм рт. ст. **(табл. 2)**, ЧСС - 76,3±1,3 уд./мин (**табл. 3**). Рассчитанное по гемодинамическим показателям значение ВИК, зарегистрированным у 17-летних студентов-флегматиков, составило 8,9.

В результате экспериментальных исследований 17-летних студентов-флегматиков за 30 мин до экзамена выявили следующие показатели: уровень систолического артериального давления − 110±4,1 мм рт. ст. (p >0,05), диастолического − 80±4,6 мм рт. ст. (p <0,05) ЧСС − 79,8±2,1 уд./мин (p <0,05) (**табл. 3**). Значение ВИК, рассчитанное по зарегистрированным у 17-летних студентов-флегматиков гемодинамическим показателям, составило -0,2.

Анализ полученных результатов выявил, что возникновение гемодинамических изменений на фоне экзаменационного стресса приводит к увеличению систолического артериального давления в предэкзаменационный период на 9,7% (p >0,05), диастолического артериального давления на 15,1% (**табл. 2**), в то время как число сердечных сокращений увеличивается всего на 4,6% (**табл. 3**).

Показатель ВИК, рассчитанный по значениям гемодинамических показателей, у 17-летних студентов-флегматиков выявил преобладание симпатического тонуса в обычный день, хотя уровень этого показателя, рассчитанный за 30 мин до экзамена (II-ая экспериментальная группа) указывает на преобладание парасимпатического тонуса.

При повторном обследовании 17-летних студентов-флегматиков через 30 мин после экзамена (III-я экспериментальная группа) были получены следующие значения: уровень систолического артериального давления составил 118,8±1,3 мм рт.ст. (p<0,05), что на 8% превышает аналогичный показатель во II-ой группе, и на 18,4% больше аналогичного показателя в I-ой группе.

Значение диастолического артериального давления составило 76,0±3,5 мм рт. ст. (p>0,05), и статически не отличалось от показателей в I-ой группе, но было меньше значений аналогичного

Таблица 1 − Влияние экзаменационного стресса на динамику изменения систолического артериального давления у 17 и 21-летних флегматиков

Характеристики группы и число обследованных	Статистические показатели	Группы обследованных и время измерений		
		обычный день	до экзамена	после экзамена
SAT, 17 лет (n=10)	M±m, p	100,3±4,1	110,0±4,1 >0,05	118,8±1,3 <0,05
	min-max	90−100	100−120	115−120
SAT, 21 год (n=12)	M±m, p	118,8±5,9	110,6±4,0 >0,05	117,8±2,7 >0,05
	min-max	100–136	100–125	112–127

Примечание: p − достоверность различий между показателями до- и после экзамена в сравнении с обычным днями

Таблица 2 − Влияние экзаменационного процесса на динамику диастолического артериального давления у 17 и 21-летних флегматиков

Характеристики группы и число обследованных	Статистические показатели	Группы обследованных и время измерений		
		обычный день	до экзамена	после экзамена
DAT, 17лет (n=10)	M±m, p	69,5±3,7	80,0±4,6 <0,05	84,5±1,6 <0,05
	min-max	60-78	70-90	75-90
DAT, 21 год (n=12)	M±m, p	71,6±5,1	74,6±3,3 >0,05	76,6±3,1 >0,05
	min- max	60–88	62–80	66–85

Примечание: p − достоверность различий между показателями до- и после экзамена в сравнении с обычным днями

Таблица 3 − Влияние экзаменационного стресса на динамику частоты сердечных сокращений у 17 и 21-летних флегматиков

Возраст и число обследованных	Статистические показатели	Частота сердечных сокращений, уд./мин		
		обычный день	до экзамена	после экзамена
17 лет (n=10)	M±m, p	76,3±1,3	79,8±2,1 <0,05	81,5±2,2 <0,01
	min-max	75−80	75−85	78−88
21 лет (n=12)	M±m, p	92,0±5,7	81,8±2,1 <0,05	80,0±2,5 <0,01
	min-max	78–106	75–85	72–88

Примечание: p − достоверность различий между показателями до – и после экзамена в сравнении с обычным днями

показателя во II-ой группе; ЧСС составило 81,8±2,1 уд./в мин (p>0,05) (**табл. 3**). Значение ВИК по указанным гемодинамическим показателям в III-ей экспериментальной группе было равно 6,75, что указывает на преобладание симпатического тонуса в этот период, и свидетельствует о симпатикотонии, что, в свою очередь, является следствием преобладания вегетативной нервной системы в течение всего постэкзаменационного периода.

На следующем этапе исследования были проведены эксперименты по изучению показателей гемодинамики у 21-летних студентов-флегматиков, обучающихся на V курсе. Показатель систолического артериального давления у 21-летних студентов-флегматиков V-го курса, регистрированный за 2 месяца до экзамена в обычные дни (ОБ), был равен 118,8±5,9 мм рт.ст., диастолического - 71,6±5,1 мм рт.ст., ЧСС − 92±5,7 уд./мин. Значение ВИК у 21-летних студентов-флегматиков, рассчитанное по зарегистрированным гемодинамическим показателям, составило 22,2, что свидетельствует о преобладании симпатического тонуса.

При исследовании 21-летних студентов-флегматиков II-ой экспериментальной группы (период за 30 мин до экзамена) были получены следующие данные: показатель систолического артериального давления составил 110,6±4,1 мм рт. ст., что не отличается аналогичного показателя в I-ой экспериментальной группе (период за 2 месяца до экзамена в обычные дни) но имеет тенденцию к снижению (на 7%, p >0,05). Уровень диастолического артериального давления составил 74,6±3,3 мм рт.ст. (p <0,05), что на 4,1% превышает аналогичный показатель в I-ой экспериментальной группе (период за 2 месяца до экзамена в обычные дни). ЧСС составила 81,8±2,1 уд./мин (p<0,05), что на 11,1% превышает аналогичный показатель в I-ой экспериментальной группе. Значение ВИК у 21-летних студентов-флегматиков, рассчитанное по зарегистрированным гемодинамическим показателям, составило 8,8, и указывало на преобладание симпатического тонуса в этот период.

Повторное обследовании 21-летних студентов-флегматиков через 30 минут после экзамена (III-я экспериментальная группа) показало, что уровень систолического артериального давления в этот период составил 117,8±2,7мм рт.ст. (p <0,05), и не отличался от аналогичного показателя в I-ой экспериментальной группе, но 6,5% превышал показатель во II-ой экспериментальной группе. Значение диастолического артериального давления было 76,6±3,1 мм рт.ст. (p >0,05), и незначительно отличалось от аналогичных показателей I-ой и II-ой экспериментальных групп; ЧСС составила 80±2,5 уд./мин (p<0,01) (**таб. 3**). Значение ВИК по указанным гемодинамическим показателям было равно 4,3, что указывает на преобладание симпатического тонуса в этот период.

Таким образом, данное преобладание значений ВИК у 21-летних студентов-флегматиков свидетельствует о наличии симпатикотонии во всех исследуемых группах. А это в свою очередь является следствием преобладания вегетативной нервной системы на протяжении всего экзаменационного процесса.

Обсуждение результатов исследования. Полученные в результате исследования данные показывают, что студенты с изменчивой высшей нервной активностью в период экзамена имеют более высокий уровень ситуативной и личной тревожности, а также тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы Результаты предыдущих исследований показали, что уровни ситуативной и личностной тревожности у 17- и 21-летних студентов-флегматиков при сравнении имели существенные различия. Различия между уровнями тревожности у студентов I-го и V-го курсов отражаются и в показателях активности вегетативной нервной системы. Так, повышение уровня тревожности у флегматиков на фоне экзаменационного эмоционального напряжения может стать причиной изменений в психофизиологическом состоянии, здоровье человека, а также проявления ряда заболеваний [2, 20, 25]. Поэтому в учебном процессе рекомендуются определенные подходы к студентам разных курсов в соответствии с характером типов нервной системы, что может предотвратить проявление у них некоторых невротических расстройств [2, 5, 6, 7, 11].

Определение с помощью психофизиологического тестирования типов темперамента, уровней тревожности, а также выявление изменений активности вегетативной нервной системы на фоне эмоционального экзаменационного напряжения у студентов различных курсов, обучающимся про программе Куррикулум [24] на уровне бакалавра, позволит им достичь поставленных целей. Таким образом, результаты данного исследования могут быть использованы для оптимизации учебной деятельности, коррекции экзаменационного стресса и защиты здоровья студентов.

На основании анализа результатов данного исследования были сделаны следующие **выводы**:

1. В исследуемые периоды - за 2 месяца до экзамена, за 30 мин до экзамена и через 30 мин после него - у 17-летних флегматиков-первокурсников наблюдались различия между показаниями ЧСС и артериального давления. Однако в динамике постэкзаменационного периода после экзамена эти показатели в норму полностью не возвращались.
2. Показатель ВИК у 17-летних студентов-флегматиков I курса во всех группах носил характер симпатикотонии, что свидетельствует о преобладании симпатической нервной системы на протяжении всего экзаменационного периода.
3. У 21-летних студентов-флегматиков V курса вегетативные показатели в исследуемые периоды за 2 месяца до экзамена, за 30 мин до экзамена и через 30 минут после него незначительно различались по сравнению с 17-летними.
4. Показатель ВИК у 21-летних студентов-флегматиков V курса во всех группах носил характер симпатикотонии, что свидетельствует о преобладании симпатической нервной системы на протяжении всего экзаменационного периода.

Перспективы дальнейших исследований. Дальнейшие исследования будут направлены на проведение сравнительного анализа оптимизации учебной деятельности, коррекции экзаменационного стресса и защиты здоровья студентов.

References

1. Dvoenosov VG. Features of the functional and psychological state of students with different vegetative tone in conditions of examination stress. *Uchen zap Kazan un-ta. Seria Natural Science*. 2009; 151: 215-228.
2. Aleksandrov AG, Lukyanenok PI. Changing the levels of anxiety of students in the conditions of educational activity. *Scientific education. Medical sciences*. 2016; 6: 1-14.
3. Muzhichenko MV. The relationship of the state of the cardiovascular system of adolescents with the level of anxiety. *Sat articles of the International Scientific and Practical Conference "Science, Education and Innovation". Saratov; MTSI "Omega Sains"; 2016*. p. 14-16.
4. Schwarzer Ch, Buchwald P. Examination stress: measurement and coping. Anxiety, Stress & Coping. *An Intern J*. 2003; 16(3): 247-249.
5. Bratsas C, Papadelis C, Konstantinidis E, Pappas C. Toward emotion aware computing: An integrated approach using multi-channel neuro- physiological recordings and affective visual stimuli. *IEEETrans Inf Technol Biomed*. 2010; 14(3): 589-597. doi: 10.1109/TITB.2010.2041553
6. Shinichi S, Kuman H, Sakan U. Effects of effort and distress coping processes on psychophysiological and psychological stress responses. *International Journal of Psychophysiology*. 2003; 47: 117-128.
7. Rustamova T. Situational Excitement Indicators of the Examination Process Influence to the Nervous System in 17 and 20-Year-Old Students in I and IV Courses Depending on Their Types of Temperament. *Bulletin of Science and Practice.* 2020; 6(8): 55-64. doi: 10.33619/2414- 2948/57/07
8. Yashina ME. Research of students' anxiety in conditions of examination stress. *Simvol nauki*. 2019; 2: 94-99.
9. Bazanova OM, Aftanas LI. Individual EEG alpha activity analysis for enhancement neurofeedback efficiency: two case studies. *Journal of Neurotherapy*. 2010; 14(3): 244-253.
10. Spitsin AP, Spitsina TA. Heart rate in conditions of neuropsychic stress. *Vyatka medical bulletin*. 2010; 2: 66-69.
11. Lila NL. *Features of adaptive influences of students with different individual-typological characteristics of mental activity and autonomic regulation of the body*. Abstr. PhDr. (Med.). Lugansk; 2015. 147 p.
12. Hayden EP, Shankman SA, Olino ThM, Durbin E, Tenke CE, Bruder GE, et al. Cognitive and temperamental vulnerability to depression: Longitudinal associations with regional cortical activity. *Cognition & Emotion*. 2008; 22(7): 1415-1428. doi: 10.1080/02699930701801367
13. Kesley R, Soderlund K, Arthur C. Cardiovascular reactivity and adaptation to reccurentpsychological stress: replication and extension. *Psychophysiology*. 2004; 41(6): 924-34. doi: 10.1111/j.1469-8986.2004.00245.x
14. Nadezhkina EYu, Muzhichenko MV, Filimonova OS. *Following the results of the XII International Scientific and Practical Conference, Part 7, No. 3 (12). M; 2015 Mar 27-28*. p. 44-46.
15. Nadezhkina EYu, Novikova EI, Muzhichenko MV, Filimonova O.S. Influence of examination stress on the functional state of the cardiovascular system and the level of anxiety in students with different types of higher nervous activity. *Bulletin of the Volgograd State Medical University*. 2017; 2(60): 115-118.

16. Ivanova AI, Novikova EI Functional state of the cardiovascular system of students of VGSPU of various faculties with different levels of motor activity. *Sat articles VI international readings to them VI Vernadsky "Problems of natural science education".* Stavropol: Litera; 2012. p. 21-24.
17. Novikova EI, Mishchenko TV. The functional state of the cardiovascular system in the dynamics of the educational process in girls with different levels of biological maturity. *Science and innovations in modern conditions: Sat. articles of the International Scientific and Practical Conference; Magnitogorsk; 2016 Mar 8*. In 2 parts. Part I. Magnitogorsk: MTSI OMEGA SANES; 2016. p. 6-7.
18. Artemenkov AA. Change of vegetative functions in students during adaptation to mental stress. *Hygiene and Sanitation*. 2007; 1: 62-63.
19. Golovanova TN, Bakhtina SV, Andreeva SN. Stress management in the life of a student as a subject of educational activity. *Bulletin of the Mari State University.* 2018; 12(4): 101-106.
20. Zinchenko SA, Tymchenko SL, Zalata OA, Bogdanova AM, Boyarintseva YuA. Analysis of the peculiarities of hemodynamic parameters during adaptation to the educational process and session among medical students in the transition period to Russian educational programs in the Crimean region. *Bulletin of new medical technologies*. Electronic edition. 2017; 2: 7-4. Available from: http://www.medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2017-2/7-4.pdf doi: 10.12737/article_5909a15e410be3.66410609
21. Khadartsev AA, Morozov VN, Khrupachev AG, Karaseva YuV, Morozova VI. Depression of anti-stress mechanisms as the basis for the development of the pathological process. *Fundamental research*. 2012; 4 (2): 371-375.
22. Datieva FS, Urumova LG, Khetagurova LG, Medoeva NO. Features of microcirculation and hemostasis system in medical students during examination stress. *Bulletin of new medical technologies*. 2009; 16(3): 84-87.
23. Devaev NP. Influence of examination stress on the regulation of heart rate and bioelectrical activity of the brain of female students. *Bulletin of Nizhny Novgorod University Lobachevsky NI.* 2010; 2(2): 622-626.
24. Alkhasov Ya. Soderzhanie i struktura Kurrikuluma kak novoy modeli obucheniya V Azerbaydzhanskoy Respublike [Content and structure of the Curriculum as a new model of education in the Republic of Azerbaijan]. *Vitoki pedahohichnoi maysternosti*. 2013; 12: 8−14. [Russian]
25. Aizenk GYu. The number of dimensions of personality: 16.5 or 3 criteria of the taxonomic paradigm. *Foreign psychology*. 1993; 1(2): 9-24.

УДК 612.42 + 614.56

ВПЛИВ ЕКЗАМЕНАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ВЕГЕТАТИВНІ ПОКАЗНИКИ У СТУДЕНТІВ З ПЕРЕВАЖАННЯМ ФЛЕГМАТИЧНОГО ТИПУ ТЕМПЕРАМЕНТУ

Рустамова Т. В.

Резюме. Мета дослідження - вивчити вплив змін рівнів ситуативної та особистісної тривожності екзаменаційного процесу на показники вегетативної нервової системи у студентів I і V курсів, віком 17-21 років, що мають флегматичний тип темпераменту нервової системи.

Перед початком експеримента тип темперамента нервової системи студентів визначали за тестом Г. Айзенка. Для визначення рівня ситуативної та особистісної тривожності (емоційної напруги) 17-21-річних підлітків, нервова система яких відноситься до флегматичного типу темпераменту, була використана експрес версія тестової анкети за методикою Ч. Д. Спілбергера - Ю. Л. Ханіна. Дослідження проводилися в періоди за два дні до іспиту в звичайні дні, за 30 хв до іспиту і через 30 хв після іспиту. У всіх трьох групах вимірювали артеріальний тиск за методикою Короткова, і пальпаторним методом визначали частоту серцевих скорочень.

Вегетативний тонус розраховували на підставі вегетативного індекса Кердо. Встановлено, що у 17-річних флегматиків-першокурсників спостерігалися відмінності між показаннями частоти серцевих скорочень та артеріального тиску в звичайні дні, за 30 хв до іспиту і через 30 хв після іспиту. Однак після іспиту ці показники не поверталися повністю в норму.

Показник вегетативного індексу Кердо у17-річних студентів-флегматиків I курсу в усіх групах носив характер симпатикотонії, що свідчить про перевагу симпатичної нервової системи протягом всього екзаменаційного періоду. У 21-річних студентів-флегматиків V курсу вегетативні показники в звичайні дні, за 30 хв до іспиту і через 30 хв після іспиту незначно відрізняються в порівнянні з 17-річними. Аналогічно показникам 17-річних студентів-флегматиків I курсу, показник вегетативного індексу Кердо у 21-річних студентів-флегматиків V курсу у всіх групах носив характер симпатикотонії, що також свідчить про переважання симпатичної нервової системи протягом всього екзаменаційного періоду. Таким чином, результати цього дослідження можуть бути використані для оптимізації навчальної діяльності, корекції екзаменаційного стресу та захисту здоров'я студентів.

Ключові слова: ситуативна тривожність, особистісна тривожність, типи темпераменту.

UDC 612.42+614.56

Influence of Examınatıon Stress on Vegetatıve Indıcators ff 17-21-Year-Old Students-Phlegmatıcs

Rustamova T. V.

Abstract. Exam stress is one of the numerous causes of complex psychophysiological stress in students. One of the modern problems of electrophysiology is the study of the action mechanism of high levels of anxiety in students during and after the examination. The speed of development of the lifestyle of young people and an increase in the level of stress in the environment lead to a change in the relationship in the adaptive function of the body and the emergence of various kinds of deviations. Examination stress is accompanied by the emergence of many complex neurophysiological changes in the body, which negatively affects the life of young men. In all cases, young people strive to achieve their goals, which in itself leads to emotional stress. One of them is the study of the functioning of the nervous system during emotional stress and clarification of the role of various types of the higher nervous system in this. Despite a comprehensive study of this problem, this issue still remains relevant, and the study of the mechanisms of the anxiety process continues.

The article presents the results of changes in the level of situational and personal anxiety of the examination process on the indicators of the autonomic nervous system in I and V year students, at the age of 17-21 years, having a type of phlegmatism. Before the beginning of the experiment, the type of temperament was determined by G. Eisenk test.

Material and methods. To determine the level of situational and personal anxiety (emotional tension) of 17–21-year-olds, having the phlegmatic type of temperament, we used the method of expressive test two days before the exam, 30 minutes before the exam and 30 minutes after the exam. In all three groups, arterial pressure was measured using the Korotkova method and pulpator method of determining the heart rate per minute. Vegetative tone was calculated based on the Kerdo vegetative index.

Results and discussion. The obtained results showed that 17-year-old phlegmatics-first-year students observed differences between the frequencies of cardiac contraction and arterial pressure two days before the exam, 30 minutes before the exam and 30 minutes after the exam. In all groups, the test had a sympathetic character, which testifies to the superiority of the sympathetic nervous system in the duration of the entire examination period.

In 21-year-old students-phlegmatics course-vegetative indicators in two days before the exam, 30 minutes before the exam and 30 minutes after the exam differred slightly in comparison with 17-year-olds. Similarly, the Kerdo vegetative index of the 17-year-old students-phlegmatics and 21-year-old students-phlegmatics in all groups had the sympathetic character. This is also evidence of the prevalence of a sympathetic disorder of the sympathetic process used to optimize academic performance, correction of exam stress and protection of students' health.

Keywords: situational anxiety, personal anxiety, types of central nervous system, type of temperament.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.339
УДК 572.786: 546.175
Чумаченко О. Ю.[1], Редька О. Г.[2]

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ МЕЛАНОТРОПНИХ КЛІТИН ПРОМІЖНОЇ ЧАСТКИ АДЕНОГІПОФІЗА У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

[1]Миколаївський міжрегіональний інституту розвитку людини Закладу вищої освіти «Відкритий міжнародний університет розвитку людини «Україна», Україна
[2]Чорноморський Національний Університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

youngmykolayiv@gmail.com

У сучасній теоретичній та практичній біології і медицині ключовою проблемою досліджень є розкриття закономірностей структурно-функціональної організації організму людини та тварин на різних етапах розвитку.

Сучасні літературні джерела наводять досить обмежені дані про організацію проміжної частки аденогіпофіза у людини, залишаючи недостатньо вивченими також питання ультраструктурного стану та активності меланотропних клітин проміжної частки аденогіпофіза у тварин різного віку, зокрема у щурів.

Метою дослідження було вивчення ультраструктурних змін меланотропних клітин проміжної частки аденогіпофіза у щурів різного віку в нормі.

Матеріал і методи. Відповідно до мети роботи дослідження проведено на 30 нелінійних білих щурах-самцях різного віку: 14-, 45- і 90-добових. Тварини знаходились у віварії в рівноцінних умовах. Утримання та використання тварин проводилось у відповідності до положень «Загальних етичних принципів експериментів над тваринами», ухваленим IV Національним конгресом з біоетики.

Результати. На ультраструктурному рівні в проміжній частці аденогіпофіза 14-добових інтактних щурів можна було визначити декілька типів клітин, які відрізнялись за кількістю і розмірами секреторних гранул.

Ультраструктура залозистих клітин 45-добових щурів не мала виражених відмінностей, порівняно з 14-добовими тваринами. У цитоплазмі меланотропних клітин відмічались секреторні гранули різних розмірів та електронної щільності.

Характерним для більшості меланотропоцитів були злегка ущільнені мітохондрії, але їх кількість була дещо більша, порівняно з 45-добовими щурами. Ядра більшості клітин були великі, овальної форми з чіткою структурою ядерець та їх рибосомальним компонентом. Останній представляв групи рибосом, які були зібрані в осміофільні комплекси.

Висновки. У 14-добових інтактних щурів-самців проміжна частка аденогіпофіза була представлена як сформований функціонально активний орган. В ультраструктурі цитоплазми меланотропів відмічався помірний розвиток органел, а судячи за кількістю і розмірами секреторних гранул, а також за щільністю їх вмісту можна вважати, що всі ці клітини відрізнялись одна від одної своєю функціональною активністю.

У 45-добових інтактних щурів в цитоплазмі меланотропів відмічалось накопичення секреторних гранул, особливо поблизу ядра, що свідчило про зростання з віком синтезу меланоцитстимулюючих гормонів. Ультраструктурний стан цитоплазми і ядра свідчив також про посилення функціональної активності.

Ультраструктура клітин проміжної частки аденогіпофіза щурів у віці 90 діб відрізнялась від такої більш молодих тварин ознаками різної функціональної активності окремих меланотропних клітин.

Ключові слова: меланотропні клітини, проміжна частка аденогіпофіза.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом комплексної науково–дослідницької роботи Миколаївського міжрегіонального інституту розвитку людини Закладу вищої освіти «Відкритий міжнародний університет розвитку людини «Україна», «Гістофізіологічний стан ендокринної системи в умовах впливу несприятливих факторів навколишнього середовища», № держ. реєстрації 01082002830.

Вступ. У сучасній теоретичній та практичній біології і медицині ключовою проблемою досліджень є розкриття закономірностей структурно-функціональної організації організму людини та тварин на різних етапах розвитку.

Сучасні літературні джерела наводять досить обмежені дані про організацію проміжної частки аденогіпофіза у людини, залишаючи недостатньо вивченими також питання ультраструктурного стану та активності меланотропних клітин проміжної частки аденогіпофіза у тварин різного віку, зокрема у щурів. Важливими і мало вивченими лишаються питання функціонування проміжної частки

гіпофіза, особливо в період початку включення оптико-таламічної системи [1, 2, 3].

Відомо, що гормони проміжної частки гіпофіза (меланоцитостимулюючий та ліпотропний) мають важливе значення у підтримці та регуляції основних функцій організму, стимулюючи синтез меланіну, посилюючи пігментацію шкіри та обмін ліпідів [4, 5, 6].

У зв'язку з цим, вивчення ультраструктурних змін меланотропоцитів проміжної частки гіпофіза у цих тварин в різні вікові періоди життя є не тільки актуальними, але й потребує подальшого вивчення.

Метою дослідження було вивчення ультраструктурних змін меланотропних клітин проміжної частки аденогіпофіза у щурів різного віку в нормі.

Матеріал та методи дослідження. Відповідно до мети роботи дослідження проведено на 30 нелінійних білих щурах-самцях різного віку: 14-, 45- і 90-добових. Тварини знаходились у віварії в рівноцінних умовах. Утримання та використання тварин проводилось у відповідності до положень «Загальних етичних принципів експериментів над тваринами», ухваленим IV Національним конгресом з біоетики [7]. Виведення з експерименту проводилось в залежності від терміну спостереження на 14-, 45- і 90 добу життя тварин миттєвою декапітацією о 12-13 год. дня. Експериментальна частина дослідження здійснювалась в осіннє – зимовий період.

При електронномікроскопічному дослідженні проміжної частки гіпофіза інтактних щурів матеріал фіксували в 2,5% розчині глутаральдегіду на фосфатному буфері з дофіксацією в 1% розчині чотирьохокису осмію за Колфілдом. Зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації (70%, 80%, 90%, 100%) та ацетоні. Заливали в суміш епон-аралдіт [8].

З отриманих блоків виготовляли напівтонкі зрізи, які забарвлювали толуїдиновим синім. Після прицільної орієнтації на напівтонких зрізах на ультратомах LKB III (Швеція) виготовляли ультратонкі зрізи, які контрастували 2% розчином уранілацетату та цитратом свинцю. Препарати досліджували та фотографували під електронним мікроскопом ПЕМ-125К при збільшеннях в 6000–20000 разів. Отримані показники дали змогу проаналізувати зміни меланотропних клітин проміжної частки гіпофіза на електронномікроскопічному рівні в нормі.

Результати дослідження. На ультраструктурному рівні в проміжній частці аденогіпофіза 14-добових інтактних щурів можна було визначити декілька типів клітин, які відрізнялись за кількістю і розмірами секреторних гранул.

У цитоплазмі меланотропоцитів визначалась невелика кількість секреторних гранул, які локалізувались поодиноко або невеликими групами поблизу плазматичної мембрани. Гранули відрізнялись одна від одної розмірами і щільністю їх вмісту. В одних гранулах вміст був електронно-щільний з слабо вираженим просвітом по периферії, а в інших – низької щільності і вони відрізнялись меншими розмірами. У цитоплазмі цих клітин можна було бачити дифузно розміщені видовжені канальці ендоплазматичної сітки, на поверхні яких чітко спостерігались рибосоми. Такі канальці частіше розміщувались поблизу ядра. Визначалось ще скупчення вільних рибосом, а також дрібних гранул, що нагадували первинні лізосоми. Особливо їх було багато поблизу компонентів комплексу Гольджі. Чітко виявлялись мітохондрії. Частіше вони були округлої форми, однак інколи зустрічались і овальні, які мали досить великі розміри. Виражено простежувалась їх двоконтурна мембрана і поперечно розташовані до осі мітохондрій злегка укорочені кристи. Матрикс мітохондрій був дрібнозернистий, а в деяких мітохондріях ущільнений. Ядро овальної форми. На внутрішній поверхні каріолеми виявлялись невеликі скупчення гетерохроматину. Міжклітинна щілина була однаково розширена. Деякі меланотропні клітини мали виразні границі і добре помітний міжклітинний простір, в якому відмічалась невелика кількість дрібнозернистого вмісту. Ці клітини містили значно більшу кількість секреторних гранул, але й вони відрізнялись за розмірами і електронною щільністю. Навіть в межах цитоплазми однієї клітини гранули мали різну форму і розміри. В цих клітинах виявлялись видовжені канальці ендоплазматичної сітки і рибосоми на їх поверхні (**рис. 1**).

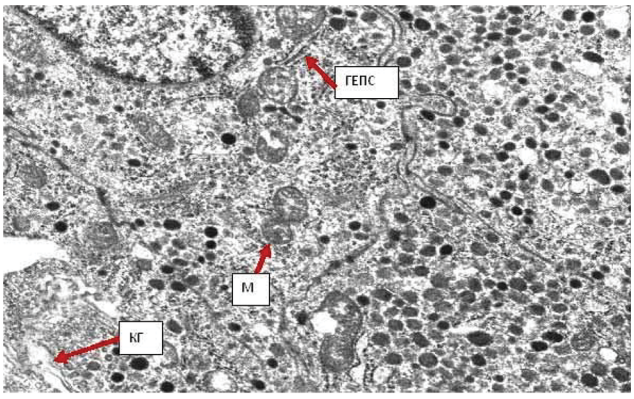

Рис. 1. Електронограма. Проміжна частка аденогіпофіза 14-добового інтактного щура. Контакти чотирьох меланотропів. Міжклітинний простір з невеликою кількістю дрібнозернистого вмісту. Помірна кількість мітохондрій (М), видовжені канальці гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕПС) і елементи комплексу Гольджі (КГ). х 9600

Таким чином, у 14-добових інтактних щурів-самців проміжна частка аденогіпофіза була представлена як сформований функціонально активний орган. В ультраструктурі цитоплазми меланотропів відмічався помірний розвиток органел, а

судячи за кількістю і розмірами секреторних гранул, а також за щільністю їх вмісту можна вважати, що всі ці клітини відрізнялись одна від одної своєю функціональною активністю.

Ультраструктура залозистих клітин 45-добових щурів не мала виражених відмінностей, порівняно з 14-добовими тваринами. У цитоплазмі меланотропних клітин відмічались секреторні гранули різних розмірів та електронної щільності. Часто можна було бачити залозисту клітину з численними секреторними гранулами в одній частині цитоплазми, тоді як в іншій вони практично були відсутні. Однак в цій ділянці клітини добре був виражений рибосомальний комплекс. Рибосоми в значній кількості визначались як в зв'язаному, так і у вільному стані. Численні розгалужені канальці ендоплазматичної сітки, а деякі з них розширені, були представлені невеликими порожнинами, які заповнювались дрібнозернистим вмістом. Мітохондрії мали округлу форму з потовщеними кристами, які утворювали скупчення в одному з полюсів. Ядро виявлялось велике, овальної форми, між мембранна щілина вузька без розширень.

У каріолемі відмічались численні пори. Гетерохроматин розміщувався примембранно. Гіперхромне ядерце було невеликих розмірів. Еухроматин за кількістю перевищував гетерохроматин (**рис. 2**).

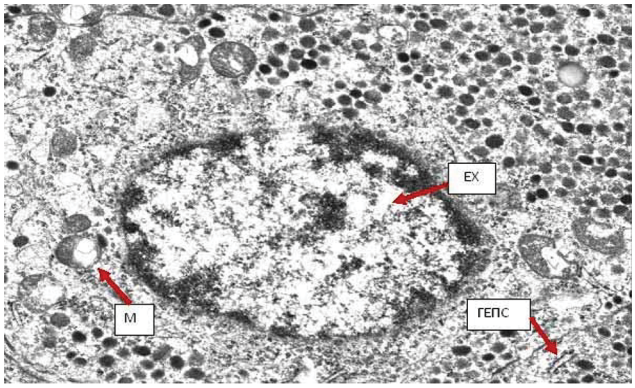

Рис. 2. Електронограма. Проміжна частка аденогіпофіза 45-добового інтактного щура. Розгалужені канальці ендоплазматичної сітки (ГЕПС). Кристи мітохондрій потовщені і утворюють скупчення в одному з полюсів (М). В ядрі еухроматин (ЕХ) за кількістю перевищує гетерохроматин. х 9600

Таким чином, у 45-добових інтактних щурів в цитоплазмі меланотропів відмічалось накопичення секреторних гранул, особливо поблизу ядра, що свідчило про зростання з віком синтезу меланоцитстимулюючих гормонів (МСГ). Ультраструктурний стан цитоплазми і ядра свідчив також про посилення функціональної активності.

Ультраструктура залозистих клітин проміжної частки аденогіпофіза у щурів 90-добового віку не відрізнялась від описаної нами структури більш молодих інтактних тварин. На окремих зрізах проміжної частки можна було бачити маргінальні клітини і меланотропоцити з різним вмістом секреторних гранул. Іноді виявлялись фрагменти фолікулярно-зірчастих клітин, які не містили гранул, і навіть клітини з війками. Між залозистими клітинами були чітко контуровані їх міжклітинні цитоплазматичні перегородки з ділянками різного ступеню виразності осміофільності.

Характерним для більшості меланотропоцитів були злегка ущільнені мітохондрії, але їх кількість була дещо більша, порівняно з 45-добовими щурами. Ядра більшості клітин були великі, овальної форми з чіткою структурою ядерець та їх рибосомальним компонентом. Останній представляв групи рибосом, які були зібрані в осміофільні комплекси. Кількість гетерохроматину перевищувала еухроматин і він розташовувався переважно примембранно з ділянками розрідження в ділянці пор (**рис. 3**).

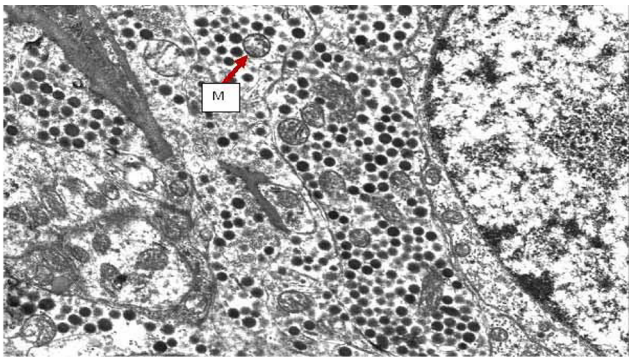

Рис. 3. Електронограма. Проміжна частка аденогіпофіза 90-добового інтактного щура. В меланотропах збільшена кількість злегка ущільнених мітохондрій (М). Велике овальне ядро. В ядрі кількість гетерохроматину перевищує еухроматин з примембранним розрідженням в ділянках пор. х 9600

Таким чином, ультраструктура клітин проміжної частки аденогіпофіза щурів у віці 90 діб відрізнялась від такої більш молодих тварин лише ознаками різної функціональної активності окремих меланотропних клітин.

Результати дослідження показали, що у 14-добових інтактних щурів-самців в ультраструктурі цитоплазми меланотропів відмічався помірний розвиток органел, а судячи за кількістю і розмірами секреторних гранул, а також за щільністю їх вмісту можна вважати, що всі ці клітини відрізнялись своєю функціональною активністю.

У 45-добових інтактних щурів ультраструктурний стан цитоплазми і ядра свідчив про посилення функціональної активності.

Ультраструктура клітин проміжної частки гіпофіза щурів у віці 90 діб відрізнялась від такої більш молодих тварин ознаками різної функціональної активності окремих меланотропних клітин.

Обговорення результатів дослідження. Результати дослідження показали, що з віком функціональна активність клітин проміжної частки аденогіпофіза інтактних щурів знаходилась у певній динаміці зросту. У 45-добових інтактних щурів в цитоплазмі меланотропів відмічалось накопичення секреторних гранул, особливо поблизу ядра, ці данні підтверджуються рядом авторів які теж виявляли велику кількість секреторних гранул діаметром 200-350 нм і добре розвинутий комплекс Гольджі. Ультраструктурний стан цитоплазми і ядра свідчив про посилення функціональної активності у 45-добових тварин в порівнянні з більш молодшою групою.

У 90-добових інтактних тварин функціональна активність меланотропних клітин знаходилась на високому рівні, однак менш виражено порівняно з 45-добовими щурами.

Ультраструктура клітин проміжної частки аденогіпофіза щурів у віці 90 діб відрізнялась від такої більш молодих тварин лише ознаками різної функціональної активності окремих меланотропних клітин. В порівнянні з сучасними даними ультраструктурної організації меланотропних клітин які вважають їх округлої форми з характерним крайовим розташуванням хроматину [9]. У ядерній оболонці визначаються численні пори. Ендоплазматичний ретикулум представлений в основному короткими сплощеними канальцями, які часто анастомозують між собою. Мітохондрії паличкоподібні, іноді зігнуті. Локалізовані мітохондрії поблизу ядра і комплексу Гольджі що є підтвердженням наших досліджень.

Висновки. Аналіз отриманих результатів показав, що:

1. У 14-добових інтактних щурів-самців проміжна частка аденогіпофіза була представлена як сформований функціонально активний орган. В ультраструктурі цитоплазми меланотропів відмічався помірний розвиток органел, а судячи за кількістю і розмірами секреторних гранул, а також за щільністю їх вмісту можна вважати, що всі ці клітини відрізнялись одна від одної своєю функціональною активністю.
2. У 45-добових інтактних щурів в цитоплазмі меланотропів відмічалось накопичення секреторних гранул, особливо поблизу ядра, що свідчило про зростання з віком синтезу МСГ. Ультраструктурний стан цитоплазми і ядра свідчив також про посилення функціональної активності.
3. Ультраструктура клітин проміжної частки аденогіпофіза щурів у віці 90 діб відрізнялась від такої більш молодих тварин ознаками різної функціональної активності окремих меланотропних клітин.

Перспективи подальших досліджень планується спрямувати на вивчення структурно-функціональних змін в системі гіпоталамо-гіпофізарно-надниркова система за умов нітратної інтоксикації різної тривалості та пошуку ефективних засобів корекції дії цих речовин.

References

1. Redka OG. Morfo-funktsionalna kharakterystyka tsentralnoyi lanky endokrynnoyi systemy [Morpho-functional characteristics of the central part of the endocrine system]. *U zbirnyku materialiv KhV Mizhnarodnoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi «Aktualni problemy suchasnoyi biologiyi ta zdorov'ya lyudyny», 2015*. 2015; 15(1): 4-5. [Ukrainian]
2. Rozhkov IM, Gordiyenko VM. Strukturni zminy adenogipofiza za umov diyi nitrativ ta odnochasnogo fizychnogo trenuvannya [Structural changes of the adenohypophysis under the action of nitrates and simultaneous physical training]. *Fiziologichnyy zhurnal.* 2004; 50(5): 38-43. [Ukrainian]
3. Bobrysheva IV. Ultrastrukturna kharakterystyka adenogipofiza bilykh shchuriv na riznykh etapakh postnatalnogo ontogenezu [Ultrastructural characteristics of the adenohypophysis of the former squinting at the late stages of postnatal ontogenesis]. *Morfologiya.* 2013; 3(2): 27-32. [Russian]
4. Chumachenko OYu. Ultrastrukturnyy stan melanotropnykh klityn promizhnoyi chastky gipofiza v umovakh tryvaloyi diyi nitrativ pytnoyi vody [Ultrastructural state of melanotropic cells of the intermediate pituitary gland under conditions of prolonged action of drinking water nitrates]. *Osoblyvosti formuvannya ta stanovlennya psykhofiziologichnykh funktsiy lyudyny v ontogenezi; Cherkasy, 2012.* 2012; 100. [Ukrainian]
5. Chumachenko OY, Redka OG, Rozhkov IM. Strukturno-funktsyonalnye yzmenenyya promezhutochnoy doly gypofyza pry dlytelnom deystvyy nytratov y metylenovoy syny [Structural and functional changes of the intermediate lobe of the pituitary gland under prolonged action of nitrates and methylene blue]. *Naukovi pratsi ChNU im P Mogyly. Seriya: Tekhnogenna bezpeka. Radiobiologiya.* 2016; 268. 92-95. [Russian]
6. Gryntsova NB, Romanyuk AM, Khodorova I. Morfologichni perebudovy adenogipofiza shchuriv za umov zagalnogo znevodnennya organizmu u vikovomu aspekti [Morphological rearrangements of the adenohypophysis of rats under conditions of general dehydration in the age aspect]. *Ekologichni nauky*. 2020; 2(29): 7-10. [Ukrainian]
7. Zagalni yetychni pryntsypy yeksperymentiv na tvarynakh [General ethical principles of animal experiments]. *Endokrynologiya.* 2006; 8(1): 142-145. [Ukrainian]

8. Bolshakova OV, Volotskaya NY, Bessalova EYu. Metodyka y rezultaty morfometrycheskogo yzuchenyya adenogypofyza v norme [Methods and results of morphometric study of the normal adenohypophysis]. *Morfologyya – v nauke y praktycheskoy medytsyne*. 2018; 51-56. [Russian]
9. Lukashova OP. Ultrastruktura kletok endokrynnykh organov v otdelnye sroky posle obshchego y chastychnogo obluchenyya v maloy doze [Ultrastructure of cells of endocrine organs in separate terms after the general and partial irradiation in a small dose]. *Ukrayinskyy radiologichnyy zhurnal*. 2018; 26(4): 252-261. [Russian]

УДК 572.786: 546.175

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МЕЛАНОТРОПНЫХ КЛЕТОК ПРОМЕЖУТОЧНОЙ ДОЛИ АДЕНОГИПОФИЗА В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Чумаченко А. Ю., Редька А. Г.

Резюме. В современной теоретической и практической биологии и медицине ключевой проблемой исследований является раскрытие закономерностей структурно-функциональной организации организма человека и животных на разных этапах развития.

Современные литературные источники приводят довольно ограниченные данные об организации промежуточной доли аденогипофиза у человека, оставляя недостаточно изученными также вопрос ультраструктурного состояния и активности меланотропного клеток промежуточной доли аденогипофиза у животных разного возраста, в том числе у крыс.

Целью исследования было изучение ультраструктурных изменений меланотропных клеток промежуточной доли аденогипофиза у крыс разного возраста в норме.

Материал и методы. В целях работы исследование проведено на 30 нелинейных белых крысах-самцах разного возраста: 14-, 45- и 90-суточных. Животные находились в виварии в равноценных условиях. Содержание и использование животных проводилось в соответствии с положениями «Общих этических принципов экспериментов над животными», принятым IV Национальным конгрессом по биоэтике.

Результаты. На ультраструктурном уровне в промежуточной части аденогипофиза 14-суточных интактных крыс можно было определить несколько типов клеток, которые отличались по количеству и размерам секреторных гранул.

Ультраструктура железистых клеток 45-суточных крыс не было выраженных различий по сравнению с 14-суточными животными. В цитоплазме меланотропного клеток отмечались секреторные гранулы разных размеров и электронной плотности.

Характерным для большинства меланотропоцитов были слегка уплотненные митохондрии, но их количество было несколько больше, по сравнению с 45-суточными крысами. Ядра большинства клеток были крупные, овальной формы с четкой структурой ядрышек и их Рибосомальные компонентом. Последний представлял группы рибосом, которые были собраны в осмиофильные комплексы.

Выводы. У 14-суточных интактных крыс-самцов промежуточная доля аденогипофиза была представлена как сформирован функционально активный орган. В ультраструктуре цитоплазмы меланотропов отмечался умеренный развитие органелл, а судя по количеству и размерам секреторных гранул, а также по плотности их содержания можно считать, что все эти клетки отличались друг от друга своей функциональной активностью.

У 45-суточных интактных крыс в цитоплазме меланотропов отмечалось накопление секреторных гранул, особенно вблизи ядра, что свидетельствовало о росте с возрастом синтеза меланоцитстимулирующих гормонов. Ультраструктурные состояние цитоплазмы и ядра свидетельствовал также об усилении функциональной активности.

Ультраструктура клеток промежуточной доли аденогипофиза крыс в возрасте 90 суток отличалась от таковых более молодых животных признаками различной функциональной активности отдельных меланотропного клеток.

Ключевые слова: меланотропные клетки, промежуточная доля аденогипофиза.

UDC 572.786: 546.175

Ultrastructural Changes of Melanotropic Cells of the Intermediate Share of the Adenogophysis in the Age Aspect

Chumachenko A. Y., Redka A. G.

Abstract. In modern theoretical and practical biology and medicine, the key problem of research is to reveal the patterns of structural and functional organization of the human and animal body at different stages of development.

Literature sources provide very limited data on the organization of the intermediate lobe of the adenohypophysis in humans, leaving insufficiently studied the ultrastructural state and activity of melanotropic cells of the intermediate lobe of the adenohypophysis in animals of different ages, including rats. The issues of the intermediate pituitary gland functioning remain important and little studied, especially in the period of the beginning of the optic-thalamic system.

The purpose of the research was to study the ultrastructural changes of melanotropic cells of the intermediate lobe of the adenohypophysis in rats of different ages in the norm.

Material and methods. In accordance with the purpose of the study we conducted the experiment on 30 nonlinear white male rats of different ages: 14-, 45- and 90-day-old. The animals were kept in the vivarium in equivalent conditions. The keeping and using of animals was carried out in accordance with the provisions of the "General Ethical Principles of Animal Experiments", approved by the IV National Congress of Bioethics.

While examining the intermediate pituitary gland of intact rats on the electron microscope, the material was fixed in 2.5% solution of glutaraldehyde on phosphate buffer with fixation in 1% solution of osmium tetroxide according to Caulfield. It was dehydrated in alcohols of increasing concentration (70%, 80%, 90%, 100%) and acetone, poured into a mixture of epon-araldite. Semi-thin sections were made from the obtained blocks, which were stained with toluidine blue.

Results and discussion. At the ultrastructural level in the intermediate lobe of the adenohypophysis of 14-day-old intact rats, several cell types could be identified that differed in the number and size of secretory granules.

The ultrastructure of glandular cells of 45-day-old rats had no significant differences compared with 14-day-old animals. Secretory granules of different sizes and electron densities were observed in the cytoplasm of melanotropic cells. It was often possible to see a glandular cell with numerous secretory granules in one part of the cytoplasm, while in another they were virtually absent.

Most melanotropocytes were characterized by slightly compacted mitochondria, but their numbers were slightly higher than in 45-day-old rats. The nuclei of most cells were large, oval in shape with a clear structure of nucleoli and their ribosomal component. The latter represented groups of ribosomes that were collected in osmophilic complexes. The amount of heterochromatin exceeded euchromatin and it was located mainly in the membrane with areas of rarefaction in the pore area

Conclusion. In 14-day-old intact male rats, the intermediate lobe of the adenohypophysis was presented as a formed functionally active organ. In the ultrastructure of the cytoplasm of melanotropes there was a moderate development of organelles, and judging by the number and size of secretory granules, as well as the density of their content, we can assume that all these cells differed from each other in their functional activity.

In 45-day-old intact rats, accumulation of secretory granules was observed in the cytoplasm of melanotropes, especially near the nucleus, which indicated an increase in melanocyte-stimulating hormones synthesis with age. The ultrastructural state of the cytoplasm and nucleus also indicated an increase in functional activity.

The ultrastructure of the intermediate lobe cells of the adenohypophysis of rats at the age of 90 days differed from that of younger animals by signs of different functional activity of individual melanotropic cells.

Keywords: melanotropic cells, intermediate lobe of adenohypophysis.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.345
UDC 796.814:796.012.2-048.58-057.874

Baraliuc I., Manolachi V., Polevaia-Secareanu A., Cotorcea A.

Particularities of Initial Selection of Primary School Age Sambo Wrestlers Based on the Study of Psychomotor Abilities

**State University of Physical Education and Sport,
Chisinau, Moldova**

poleangela1975@mail.ru

The purpose of the study was to identify the particularities of psychomotor abilities in 8-9 years old sambo athletes in the process of initial sport selection.

Material and methods. The research presents an algorithm of the leading factors of the step-by-step selection of 165 8-9-year-old pupils for sambo wrestling. The first stage of selection was a thorough checkup, which determined that more than 50 % of the total number of pupils had disturbance of morphology and functionality of different body systems, there remained 68 examinees. At the third stage of selection the identification of intellectual abilities showed that only 73.53 % of pupils out of 68 (i.e. 50 pupils) had an average level of attention stability. According to the appreciation of psychomotor abilities of pupils we identified a decrease on the examinees number with 20 % out of 50 pupils. At the special stage of selection 17.5 % of 8-9 years old pupils, in 70 % of cases (i.e. for the majority of tests) failed to execute the requirements for motor abilities and coordination capacity.

The basic experiment was elaborated and realized on the basis of an yearlong pedagogical experiment for which we organized two experimental study groups of sambo wrestlers in their first year of sport training: control group, that included 15 pupils that did not undergo any special selection, and the experimental group, consisting of 15 8-9 years old pupils that were specially selected. We created identical conditions for the learning and training process throughout a year for both groups. However, only in the experimental group we included the experimental methodology of sport diagnostics that contained a complex of scientifically based criteria and conditions.

Results and discussion. During the experiment we identified the indices of "timely" reaction of the sambo wrestlers in the control group which improved only by 6 %, compared to the experimental group (57% more compared to the indices at the beginning of the experiment). It presented the dynamics of the tapping test of the sambo wrestlers in the control and experimental groups, from the first to the fourth period. The dynamics showed the local tiredness of the nervous and muscular system of the body, caused by the depression of their brain motor centers, which increased in both groups, but had a visible tendency of aggravation to the fourth period in the control group (from the first to the fourth period – within the limits of 62.80 %) compared to the experimental group, where the speed of elementary movements of children in the tapping test decreased inconclusively in every time period. Thus, at the end of the second period the results of the experimental group decreased by 11.25 %, to the end of the third period they lowered by 36.62 %, to the end of the fourth period they decreased by 15.55 % of the data of the previous period, which in conclusion comprised the decrease from the first to the fourth period up to 63.42 %.

Conclusion. Thus, the veridically relevant situation of psychomotor development in the experimental group of sambo wrestlers, in our opinion, became possible due to their preliminary readiness (selection results) and the active experimental training action on them.

Keywords: selection, sambo, initial stage, sensorimotor.

Introduction. The modern approach to the process of sport selection is determined by the knowledge of a complex of the most important development particularities of the child functional body systems. This fact allows increasing the likelihood ratio of identification of more sport talented children at the stage of initial selection [1, 2, 3, 4, 5].

The particularity of the primary school age or second childhood period is characterized by the fact that the child's organs and systems continue to develop and improve, and in most cases, they reach the corresponding level of functional development [6, 7]. In the

development of children, the external world and the interrelation with it, are characterized by increasing difficulty and diversity. The given age is characterized by gradual increase of physiological lability of nerve centers and nerve process mobility at movement manifestation. Different speed indices have a moderate development: the time of motor reaction decreases, the speed of a single movement and the maximal movement tempo increase [8, 9].

In this regard a timely informing of trainers on athletes, new ideas and directions of the training process is of primary significance [10]. This necessity is increased also by the fact that in any field, every 5-10 years there is practically a complete revision of the accumulated scientific information. In these circumstances the trainers must possess intellectual abilities such as curiosity, discretion, perception of novelty and special rational creativity for being able to keep up with the rapid knowledge flux [11].

Moreover, the quick reformatting of political and social life conditions for the majority of European countries, as well as the whole world, exerts a significant impact on the sport formation as a special modern social activity of their citizens. In this context, the key factor of restructuring is the commercialization of sport, sport relations and even the selling of top athletes as goods [12, 13]. This situation leads to the fact that the goal-oriented and systemic training and preparation activity of the specialists in education of highly qualified athletes, in some cases becomes unprofitable, outdated and most often with no chance to success.

It is only natural that for the achievement of high sport results it is necessary to have a significant intensification of training lessons and physical exercise, which requires a science-based search of talented young people that have motivation for motor development and functionally have access to significant muscle loading and high tempo of sport improvement and sport achievement [14].

The majority of authors when organizing the motor researches of the children that aspire to be selected for sambo, not always pay the due attention to the study of their psychomotor processes state, which is interrelated with the formation of motor abilities, and this fact provides the necessary development of body systems and vice versa, the improvement of motor abilities presupposes also the development of psychomotor abilities in an unified system [5, 6, 7, 15 16, 17].

That is why in our case we consider that when observing the motor manifestations of boys during selection it is necessary to know their psychomotor state, which will exclude the abstract perception of their motor abilities and will offer an overall picture of their physical condition, including also the specific applicative and coordination condition.

In this context the scientific elaboration of a system of sport selection for sambo of 8-9 years old children that are almost formed from functional perspective and are already able to have deliberate motor actions, has an **actual** significance.

The purpose of the study was to identify the particularities of psychomotor abilities in 8-9 years old sambo athletes in the process of initial sport selection.

Material and methods. For the achievement of the research objectives the following methods were used: analysis of scientific and methodological literature and internet resources; pedagogical experiment, testing methods, mathematical statistical methods.

The study of scientific literature [5, 6, 7, 15, 17, 18, 19] along with the opinion of trainers on the initial sport selection of 8-9 years old children for sambo wrestling allowed us to select out of a vast variety of the recommended, attractive and important factors only those that could present in a complex and heterogeneous way the most important aspects of the child body state, that are important for their future intensive sport improvement. An important condition for the formation of selection factor and methods, in our opinion, is their relative simplicity, age related accessibility and non-attachment to conditions. Moreover, all the tests must bring positive emotions to children who must be willing to do them.

This difficult dialectic task was solved by the elaboration on an algorithm of the main factors for the selection of 165 8-9 years old pupils for sambo wrestling.

Further on all the examinees were organized for the step-by-step selection passing following the proposed algorithm.

This way, the first selection stage was a thorough medical checkup, which determined that out of the total number of participants only 80 pupils remained. More than 50 % of the total number of pupils have disturbance of morphology and functionality of different body systems. Thus, about 20 % of pupils were obese, 10 % had flatfoot, 12 % had scoliosis, and 8 % had visual function difficulty. Furthermore, the medical specialist identified that the children who successfully passed the medical checkup still had insufficient muscular development.

The second stage of selection of 8-9 years old pupils for sambo wrestling was the identification of their morphological status:

– Body mass index identification according to Kettle method;

– Identification of hereditary characteristics according to weight and height correlation between children and their parents. Thus, after analyzing the hereditary morphological characteristics there remained 68 pupils due to excessive weight and height correla-

tion between children and their parents for those that did not pass this stage.

The next stage of their selection was the identification of the intellectual abilities of the studied 8-9 years old pupils according to the cognitive factor of "attention stability", that is necessary for a successful sport improvement in sambo wrestling. The testing of pupils with the use of Burdon-Anfimov alphabetic method had shown that only 73.5 % pupils out of 68 (i.e. 50 pupils) had an **average level** of attention stability. 18 pupils (26.47 %) had a level of attention stability that was below average, which was unacceptable for selection.

The system of motor activity for wrestling, especially for sambo wrestling includes the emotional background of wrestle that characterize the specific abilities based on psychomotor system [13, 16, 19].

That is why the identification of the psychomotor abilities in 8-9 years old pupils at the initial stage of sport selection is extremely important because the age-related state of the nervous and muscular body system of the examinees also predetermines success in sport improvement for sambo wrestling, a timely motor reaction also predetermines the result of the wrestling meet [17].

At the fourth selection stage according to the appreciation of the psychomotor abilities we determined that only 40 pupils matched the necessary criteria, in other words the number decreased to 20 % out of 50 pupils. Moreover, all 40 pupils passed the tapping test, 10 of them presented a timely response, 16 of them showed an admissible response delay, and 14 of them showed an admissible response acceleration.

A special selection stage of 8-9 years old pupils was the execution of the requests for motor abilities and coordination possibilities. It is special because 7 pupils (17.5 %), in 70 % (in other words, the majority of tests) failed to execute the corresponding motor representation, and those that met the selection criteria (33 pupils) barely managed to pass the test. The result was indicative of their motor under preparedness, and this fact would require in future additional effort for its elimination.

Proceeding from the scientific theoretical data, as well as personal trainer experience, we confirm that the psychomotor abilities of the studied children are an important factor of their functional and motor manifestation and require a study in different situational circumstances, including the period of their sambo training.

Our yearlong pedagogical experiment with experimental groups of beginner level sambo athletes involved the study of the complex state of their psychomotor abilities at the beginning and to the end of the training and study year, with a subsequent comparative analysis.

During the testing of the psychomotoric state of the sambo athletes the obtained data offered an insight into the development of the functional state of their central and peripheral nervous system (direct and inverse connections) with the help of the physical "motor" actions.

The functional stability of the neuromuscular system of the tested pupils allowed offering the "tapping test" which determined both the general maximally possible frequency of the setting wrist movement and for each out of 4, 10 seconds period.

Research results. The obtained research data are presented in **Table 1**, where alongside with the comparative analysis we showed the contrastive process of the studied indices. In addition, the test results with the numbers 1, 2 and 3 underwent a comparative statistical analysis, and number 4 (4.1; 4.2; 4.3) – contrastive.

As reflected by **Table 1**, almost all obtained results changed to increase by all tests. At the same time, these changes in results of beginner sambo athletes in both experimental groups for the yearlong research period are not univocal in their expression. This way the test results that underwent a comparative statistical analysis (1; 2; 3, **Table 1**) are indicative of the fact that all of them at the initial stage for both studied groups (letters **K** and **O**) have a relatively identical (unreliable) comparative level (with $P > 0,05$). At the same time, the dynamics of these initial indices in the studied sambo athletes to the end of the research was positive for every studied test. In addition, the control group of sambo athletes for all tests (1; 2; 3 – **Table 1**) had better results to the end of the experiment, but it was statistically unreliable regarding the initial data (with $P > 0.05$). We consider that this fact could be explained by the insufficient motor activity of sambo athletes in the control group in the training and study process, which also does not allow for the development of their "motor" and reactive abilities in difficult motor manifestations, specific for sambo wrestling.

At the same time, in the experimental group (letter **O** – **Table 1**), the initial results obtained at the beginning of the experiment for the studied tests (1; 2; 3) had a significant and veridic improvement compared to the final data with $P < 0.001$. Moreover, the experimental group of sambo athletes, after ending the pedagogical experiment, had final indices for every test that reliably exceed the same indices of the control group, with $P <$ from 0.05 to 0.01. This kind of reliably valid situation of psychomotor development in the experimental group of sambo athletes, in our opinion, was possible due to their active motor and training development with the help of the effective means and methods used by us.

Table 1 – Presentation of the testing results and psychomotor ability development in sambo athletes of beginner level during the pedagogical experiment ($n_к$ – 15; $n_о$ – 15).

nr	Type of testing	Groups and statistics	Initial indices $\bar{X} \pm m$	Final indices $\bar{X} \pm m$	t	P	Expected results
1.	Tapping – test (in 40 sec.): nr. of touches	**K**	188.00±7.30	198.36±7.28	1.50	> 0.05	230 and >
		O	200.00±73.3	234.00±7.20	4.95	< 0.001	
		t	1.64	3.44	–	–	–
		P	> 0.05	< 0.01	–	–	–
2.	Sensorimotor reaction to sound (sec)	**K**	0.470±0.03	0.450±0.03	0.66	> 0.05	0.40 and <
		O	0.450±0.03	0.340±0.02	5.50	< 0.001	
		t	0.50	2.75	–	–	–
		P	> 0.05	< 0.05	–	–	–
3.	Sensorimotor reaction to light (sec)	**K**	0.420±0.03	0.401±0.03	0.63	> 0.05	0.37 and <
		O	0.400±0.03	0.320±0.02	5.20	< 0.001	
		t	0.25	2.37	–	–	–
		P	> 0.05	< 0.05	–	–	–
4.	Complex visual-motor reaction «MOR»: sec		Actual		Expected (Age) results		
			Initial	Final			
4.1.	▪ acceleration reaction «–» (%)	**K**	– 0.88 sec 34%	– 0.76 sec 28%	– 0.42 sec 10%		
		O	– 0.81 sec 45%	– 0.40 sec 14%			
4.2.	▪ delayed reaction «+» (%)	**K**	+ 1.56 sec 55%	+ 0.70 sec 48%	+ 0.39 sec 15%		
		O	+ 1.20 sec 50%	+ 0.37 sec 16%			
4.3	▪ timely reaction %	**K**	2%	8%	75%		
		O	13%	70%			

Notes: $n_к$ = 15; $n_о$ = 15**.** **K** – control group; **O** – experimental group.

P - 0,05; 0,01; 0,001. r = 0,553

f = 14 t = 2,145 2,977 4,140

f = 28 t = 2,049 2,763 3,674

In **Table 1** (upper part of the first colon) are presented the "expected results" nr. 1; nr. 2 and nr. 3, which reflect the necessary age results. In this respect, as is presented by the final results of the control group of sambo athletes, there is a mismatch to the expected level of representation (tapping test: the real quantity indicator is below the expected one; the real results of light and sound reaction tests above the expected level (i.e. they must be equal or below the expected norm)). At the same time, the same results of the experimental group of sambo athletes are the following: tapping-test exceed the level expected for their age; for reaction to light and sound also exceed the expected level.

The bottom part of **Table 1** shows the initial and final results of the studied groups for the test "Complex visual and motor reaction to a moving object" (RMO) and their comparative dynamics. It is worth mentioning that the observation object for the examinees was the moving time of the millisecond timer, with the fixation of its time by the examinees at the appearance of reading on screen – 10 seconds. Moreover, there were registered "accelerated" (up to 10 seconds, with "–"), "timely" and "delayed" (after 10 seconds, with "+") reactions.

The analysis of the presented results is indicative of the fact that at the initial experiment stage for the test "Complex visual and motor reaction to a moving "object" the indices for every type of reaction to the "object" movement for both studied groups have basically the same level. At the same time, in every studied group of sambo athlete and for every type of reaction, the final results are different in comparison to the initial ones. So, the "accelerated" reaction in the control group to the end of the experiment improved only for 0.12 seconds, but their "delayed reaction" had a more visible improvement – 0.86 seconds. It is also necessary to notice that for the very important "timely" reaction the sambo athletes in the control group at the end of experiment had an improvement of only 6 %.

At the same time the final experiment results of the experimental group shows that the reaction time for RMO had a more significant improvement compared to the control group: for "accelerated" reaction –

0.40 seconds; “delayed” reaction – 0.37 seconds, and this result exceeds the expected age result for this test. For the important “timely” reaction the sambo athletes of the experimental group achieved a result of 70%, which is **57 %** bigger compared to the initial stage of the experiment. Moreover, this increase of the timely reaction to the moving object of the sambo athletes of the experimental group to the end of the experiment (up to 70 %) is explained by the same preliminary readiness (selection results) and the same active experimental and training influence on them throughout the study and training year.

We also studied the decrease dynamics of touches in the tapping test, which is characteristic of “fine” motor skills in every 10 seconds period, which also, to a certain degree characterizes the increase, for 4 periods, of tiredness of the brain motor center and conducting neuromuscular body systems of the studied sambo athletes. These data are presented in **Table 2** (At the initial and final experiment stage).

Table 2 presents the results of the tapping test of the beginner sambo athletes in the pedagogical experiment.

As reflected by **Table 2**, the results of the tapping test of the studied sambo athletes decrease inconclusively in terms of quantity for every time period.

Table 2 – Presentation of the tapping test results for beginner sambo athletes in the pedagogical experiment

Groups	Time period and the amount of made touches (movements) $\bar{x}$				Total amount of movements
	1-st period	2-nd period	3-rd period	4-th period	–
Initial stage of the experiment					
К	70	51	38	29	188
О	74	54	40	32	200
Final stage of the experiment					
К	71	55	42	31	199
О	75	64	55	40	234

Thus, this decrease is more pronounced in the control group compared to the experimental group of sambo athletes. This fact evidences that the fatigability of the psychomotor processes of the sambo athletes in the experimental group is considerably less significant compared to the control group.

This fact is confirmed by **Fig. 1**, where the graphic indices trend of the tapping test is presented in the experimental groups from the first to fourth period. They indicate the fact that local tiredness of the conducting

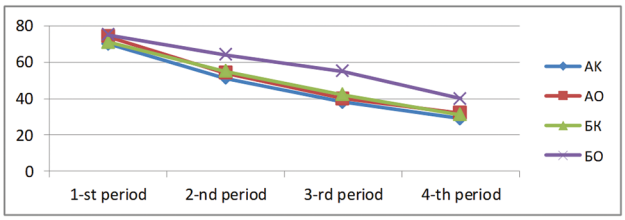

Fig. 1. Indices dynamics of the tapping- test from the first to fourth time periods obtained from the beginner sambo athletes in the experimental groups at the initial and final stage of the pedagogical research experiment

Specification: **АО** – indices of the experimental group at the initial stage of the experiment; **АК** – indices of the control group at the initial stage of the experiment; **БО** – indices of the experimental group at the final stage of the experiment; **БК** – indices of the experimental group at the final stage of the experiment

neuromuscular body systems of the studied sambo athletes is caused by the inhibition of their brain motor center and it is increasing in both groups, but with a more prominent tendency to regression to the fourth period in the control group. At the same time, in the experimental group at the end of the research this process was far less prominent.

Conclusion. Thus, the study of the psychomotor abilities of the beginner sambo athletes in the studied groups had shown that in the experimental group, which included the experimental program of sport diagnostics for 8-9 years old boys for initial sport selection for sambo wrestling, including a complex of scientifically based criteria and conditions, allowed for a higher degree of possibility in selecting the best candidates that would be able to obtain high sport results and in(удалить) were potentially better than the control group. The obtained results are veridically expressed and correspond to the adequate age norm, which is opposite to the results of the control group. This fact also confirms our supposition that the specialized initial sport selection of 8-9 years old pupils based on scientific factors, contributes to a more progressive sport improvement even in beginner sambo athletes with a stable perspective of maintaining the capable contingent of athletes and successful and timely addressing the problem of the execution of necessary classification norm in sambo wrestling.

Perspectives of further research. Unfortunately, the scientific research dedicated to the study of the psychomotor abilities of 8-9 years old children in the process of selection for systematic sambo training is largely absent. The next objective of our research will be oriented towards the identification of motor and coordination development of beginner sambo athletes.

References

1. Guba VP. Current problems of modern theory and methodology of determining early sport talent. *Theory and practice of physical training*. 2000; 9: 28-31.

2. Seluianov VN, Shestacov MP. Identfication of aptitudes and talent scouting in sport. Sport Academy. M: Press; 2000. 112 p.
3. Sushko R, Vysochina N, Vorobiova A, Doroshenko E, Pastuhova V, Vysochin F. Psychological Selection in Game Sports on the Basketball Example. *Journal of Physical Education and Sport*. 2019; 19(3): 1708-1714. doi: 10.7752/jpes.2019.03250
4. Moskovchenko O, Ivanitsky V, Shumakov A, Tolstopyatov I, Kattsina T, Redi Elena, et al. Morphofunctional markers of kinetic aptitude in a sport selection system. *Journal of Physical Education And Sport ® (Jpes).* 2018; 2 (98): 670–676.
5. Moscovcenco ON, Shumacov AV. Training of wrestlers of Greco-Roman style on the basis of sport selection. *Sport complex journal*. 2019; 1(13): 43-47.
6. Custov FI, Ponomarev VV, Serova OR. *Additional preprofessional sambo program for initial training.* Ekaterinburg; 2016. 46 p.
7. Abdullaev AC. Pedagogical basis of sport selection of wrestlers. *Pedagogy, Psychology and methodological and biological problems of physical education and sport*. 2011; 08: 3-5.
8. Nikitushkin VG. *Modern training of young athletes. Study guide*. M; 2009. 112 p.
9. Obuhova LF. *Developmental Psychology. Study Guide*. Pedagogical Society; 1999. 442 p.
10. Shegelman IR, Godinov AN. The methodology of the approach to improving the system of endto-end training and selection in the Russian national sport - sambo (self-defence without weapons). *Journal of Human Sport and Exercise.* 2020; 5 (3): S973-S986. doi: 10.14198/jhse.2020.15.Proc3.49
11. Markov KK. Improving Personal Skills Coach in Successful Sports Activities. *Current problems of science and education*. 2017; 5.
12. Iglin AV. Sport and economics. *Journal of MUFL*. 2018; 3: 77-87.
13. Galkin VV. *Sport Economics and Business. Study Guide*. Knorus; 2006. 320 p.
14. Polevaia-Secareanu A. *Intensification of the study and training process by means of rhythmic education and music at the stage of initial sport specialization in judo*. Thesis doctor of education; 2012. 180 p.
15. Romanov VV. *Methodology of sport selection of sambo wrestlers at the training stage*. Abstr. PhDr. (Ped.). M; 2006. 164 p.
16. Scorina AA. *Methodological aspects of judoka selection at the stage of initial sport specialization. Modern problems of physical education and sport training methodology*. Grodno: YKST; 2011. p . 254-259.
17. Morozov AA. *Psychomotor tests in the selection system of wrestlers with different qualification*. Abstr. PhDr. (Ped.). M; 2001. 125 p.
18. Manolachi V. The perfection of sports selections at the children`s initial training stage in judo. *New educational evolutions for sports, management, health therapy and free time in European context: International scientific conference.* Braşov; 2010. p . 60.
19. Scorina AA. Realisation of sport selection in judo from the trainer perspective. *Health for everyone: materials of the IV International Scientific and Practical Conference "Polessky State University", Pinsk, 2012*. 2012; p. 272-276.
20. Manolachi V. The determination of the heriditary features of children`s physical development of the initial sports selection in judo. *International scientific conference «New educational evolutions for sports, management, health therapy and free time in European context», 2010.* 2010; p. 56.

УДК 796.814:796.012.2-048.58-057.874

ОСОБЛИВОСТІ ПОЧАТКОВОГО СПОРТИВНОГО ВІДБОРУ БОРЦІВ-САМБІСТІВ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ НА ОСНОВІ ВИВЧЕННЯ ПСИХОМОТОРНИХ ЗДІБНОСТЕЙ

Баралюк І. М., Манолакі В. В., Польова-Секеряну А. Г., Которча А. В.

Резюме. *Мета* даного дослідження – виявити особливості психомоторних властивостей у дітей самбістів 8-9 років в процесі початкового спортивного відбору. У дослідженні представлено алгоритм провідних чинників поетапного проходження відбору 165 школярів 8-9 років для боротьби самбо. Першим етапом відбору був поглиблений медичний контроль, який визначив, що понад 50% (68) дітей з усього контингенту мають порушення морфології, функціональності різних систем їх організму. На третьому етапі відбору визначення інтелектуальних можливостей показало, що тільки 73,53% дітей з 68 осіб (50 дітей) мають середній рівень стійкості уваги. За оцінкою психомоторних здібностей школярів виявлено зниження контингенту на 20% з 50 осіб. На особливому етапі відбору 17,5% школярів 8-9 років в 70% випадків (тобто по більшості тестів) не впоралися з виконанням вимог по руховим здібностям і координаційним можливостям. Основний експеримент був спроектований і реалізований на основі річного педагогічного експерименту, для якого були організовані дві досліджувані експериментальні групи самбістів першого року спортивної підготовки: контрольна група, набраних без спеціального відбору (тобто

з далекого резерву дітей) в кількості 15 чоловік, і група дослідження в кількості 15 спеціально відібраних хлопчиків 8-9 років. Тільки в дослідну групу була включена експериментальна методика спортивної діагностики, яка містить комплекс науково обґрунтованих критеріїв і умов. Під час експерименту виявлено показники «своєчасної» реакції самбістів контрольної групи, які стали краще до кінця експерименту тільки на 6% в порівнянні з групою дослідження (на 57% більше, ніж був показник на початку експерименту). Представлена динаміка теппінг-тесту досліджуваних самбістів в експериментальних групах, від першого до четвертого періодів, де наочно виражена локальна стомлюваність нервово-м'язової системи організму, обумовлена пригніченням рухових центрів головного мозку, яка наростає в обох групах, але особливо з явно вираженою тенденцією погіршення до 4-му періоду в контрольній групі (з першого до четвертого періоду – в межах 62,80%) в порівнянні з групою дослідження, де швидкість елементарних рухів дітей в теппінг-тесті знижується в кожному часовому періоді неоднозначно. До кінця 2-го періоду результати групи дослідження знизилися на 11,25%, до кінця 3-го періоду – на 36,62%, до кінця 4-го періоду – на 15,55% від даних попередніх періодів, що в підсумку становить зниження від першого до четвертого періодів – до 63,42% Така достовірно значуща ситуація психомоторного розвитку в дослідній групі самбістів, на думку авторів, стала можливою через їх попередню готовність (результат відбору), та активним експериментально-тренувальним впливом на них.

Ключові слова: селекція, самбо, початковий етап, сенсомоторіка.

УДК 796.814:796.012.2-048.58-057.874

ОСОБЕННОСТИ НАЧАЛЬНОГО СПОРТИВНОГО ОТБОРА БОРЦОВ-САМБИСТОВ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА НА ОСНОВЕ ИЗУЧЕНИЯ ПСИХОМОТОРНЫХ СПОСОБНОСТЕЙ

Баралюк И. М., Манолаки В. В., Полевая-Секэряну А. Г., Которча А. В.

Резюме. *Цель* данного исследования – выявить особенности психомоторных свойств у детей самбистов 8-9 лет в процессе начального спортивного отбора. В исследовании представлен алгоритм ведущих факторов поэтапного прохождения отбора 165 школьников 8-9 лет для борьбы самбо. Первым этапом отбора был углубленный медицинский контроль, в результате которого установлено, что более 50% детей (68) из всего контингента проверяемых имеют нарушения морфологии, функциональности различных систем организма. На третьем этапе отбора определение интеллектуальных возможностей показало, что только 73,53% детей из 68 человек (50 человек) обладают средним уровнем устойчивости внимания. По оценке психомоторных способностей школьников выявлено снижение контингента на 20% из 50 человек. На особом этапе отбора 17,5% школьников 8-9 лет, в 70% случаев (то есть по большинству тестов) не справились с выполнением требований по двигательным способностям и координационным возможностям. Основной эксперимент был спроектирован и реализован на основе годичного педагогического эксперимента, для которого были организованы две изучаемые экспериментальные группы самбистов первого года спортивной подготовки: контрольная группа, набранная без специального отбора (то есть из далекого резерва детей), в количестве 15 человек, и опытная группа в количестве 15 специально отобранных мальчиков 8-9 лет. В опытной группе проводилась экспериментальная методика спортивной диагностики, содержащая комплекс научно обоснованных критериев и условий.

Во время эксперимента выявлены показатели своевременной реакции среди самбистов контрольной группы, которые к концу эксперимента стали лучше только на 6% по сравнению с опытной (на 57% больше, чем был показатель в начале эксперимента). Представлена динамика теппинг-теста изучаемых самбистов в экспериментальных группах, от первого до четвертого периодов, где наглядно показана локальная утомляемость нервно-мышечной системы организма, обусловленная угнетением двигательных центров головного мозга, которая нарастает в обеих группах, но особенно с явно выраженной тенденцией ухудшения к 4-му периоду в контрольной группе (с первого до четвертого периода – в пределах 62,80%) по сравнению с опытной группой, где быстрота элементарных движений детей в теппинг-тесте снижается в каждом временном периоде неоднозначно. Так к концу 2-го периода результаты опытной группы снизились на 11,25%, к концу 3-го периода – на 36,62%, к концу 4-го периода – на 15,55% от данных предыдущих периодов, что в итоге составляет снижение от первого до четвёртого периодов – до 63,42%. Такая достоверно значимая ситуация психомоторного развития в опытной группе самбистов, по мнению авторов, стала возможной по причине их предварительной готовности (результат отбора), и активным экспериментально-тренировочным воздействием на них.

Ключевые слова: селекция, самбо, начальный этап, сенсомоторика.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.01.352
UDC 796.422.12+796.43]:796.332-053.6]=111

Attia Ahmed[1], Nèji Zied[1], Farhat Néjiba[2], Khemiri Aymen[1],
Kouki Ahmed[1], Rejeb Nejib[3], Khalifa Riadh[1], Gaied Chortane Sabri[4]

RELATIONSHIPS BETWEEN HORIZONTAL DROP JUMP TEST AND SPRINT PERFORMANCE

[1]Research Unit (UR17JS01) "Sport Performance, Health & Society", Higher Institute of Sport and Physical Education of Ksar-Saïd, University of La Manouba, Tunisia

[2]Hospital of Kalaa Kebira, Sousse, Tunisia

[3]Sahloul University Hospital, Sousse, Tunisia

[4]Laboratory of Exercise Physiology and Physiopathology: from integrated to molecular "Biology, Medicine and Health", Faculty of Medicine Ibn El Jazzar of Sousse, Sousse, Tunisia

ahmedattias@gmail.com
https://www.researchgate.net/profile/Ahmed_Attia39

Researchers and trainers are continually looking for determinants of soccer talent in the youngest and in the relationship between individual motor features relevant to this kind of sport. There is a fundamental consensus in the opinion that sprinting and jumping share a number of similar characteristics in soccer players. To the authors' knowledge, the majority of the studies has been conducted in adult and young athletes and there has yet to be an analysis with prepubescent male players.

Therefore, *the purpose of this study* was to investigate the relationships between the standing long jump, the three-hop test and sprint performance in prepubescent male soccer players.

Material and methods. This study comprised 112 prepubescent soccer players (aged 12.08±1.79 years; height: 154.35±12.50 cm; body mass 43.69±10.28 kg). They were assessed for a 30-m linear sprint with three split sprint times, standing long jump test and three-hop test. The associations and relationships between horizontal jump performance in three-hop test and standing long jump with 0-5m, 10-m, 20-m and 30-m sprint times were investigated.

Results and discussion. Correlations and linear regressions were assessed. There were weak and large associations between sprint and jump measures ($r = -0.21$ to -0.66; $p < 0.001$). Linear regressions all included standing long jump as a predictor, but not three-hop test.

There were no regression equations that would predict sprint times from triple hop distance that were significant. In their study of national team female athletes Agar-Newman and Klimstra, (2015) showed contradictory results. In their athletes, triple hop distance was a better predictor than standing long jump of both initial sprint speed, and maximal sprint speed. Thus, this area requires further research to better understand the mechanisms through which both sprint and jump performances are achieved in prepubescent male soccer players.

Conclusion. Overall, the results of our study support the use of 30-m linear sprint and horizontal jump performance tests for prepubescent male soccer players. This research showed that sprint times correlated to horizontal jump performance in three-hop test and standing long jump tests. It showed the utility of the standing long jump test to evaluate lower limb performance between prepubescent male soccer players.

Keywords: Soccer, prepubescent players, running speed, broad jump, three hop test.

Introduction. In many team sports, match performance was proven to be dependent to the capacity of the player to produce varied high-speed actions [1, 2]. Despite these actions contribute only to 11% of the total distance covered by the player, they contribute directly to winning possession of the ball and to scoring or to conceding of goals [3].

In soccer, the capacity of a player to produce varied high-speed actions is known to impact soccer match performance. High-speed actions are grouped into actions requiring acceleration, agility, or maximal speed [4]. Acceleration is the rate of change in velocity that allows a player to reach maximum velocity in a minimum amount of time. Agility is often defined as the ability to change direction and start and stop quickly and maximum speed is the maximal velocity at which a player can sprint [4]. Assessing sprinting times over given distances is a common practice to evaluate running speed capacities in soccer players. In addition, the estimation of maximal speed has received growing interest in past years [5, 6, 7].

Ballistic movements such as jumps, require the expression of force and velocity of the lower limb musculature. Due to its similarity to sport task demands such as short sprints, tackles, and change of direction, as well as ease of administration, the standing long jump is considered to be one of the best field-based tests to utilize as a proxy for power of the lower limbs [8].

Standing long jump ability has, however, shown significant correlations with ski jump distance while countermovement vertical jump ability has shown non-significant correlations with ski jump distance [9].

Indicating that horizontal jumping ability may be a better modality than vertical jump ability when training for and tracking training progress for some types of power oriented athletic performances.

Hop tests are performance-based measures used to assess the combination of muscle strength, neuromuscular control, confidence in the limb, and the ability to tolerate loads related to sports-specific activities [10].

Hops tests are alternative to estimate lower limb explosive power of selected population of athletes including soccer [11]. Single leg hop tests, were designed to replicate the demands of sport and exercise. These tests can be measured objectively and have been shown to be reliable [12]. The triple hop distance (THDT) test is one of the single leg hop tests. The perceived advantages of the THDT are that it requires minimal space, time, and equipment and may be especially helpful at youth or high school levels, where resources are limited and sophisticated testing equipment is not available [12, 13].

Similarity between the requirements of jumping and sprinting is an important aspect to consider [14, 15, 16]. In soccer and in many team sports, sprint assessments are often collected in tandem with horizontal jumps to add to a comprehensive physical profile [17, 18, 19, 20, 21, 22].

According to Hicks et al. (2019) [14], jumping and sprinting share a number of similar characteristics such as the magnitude and direction of force application and the velocity of movement. It was suggested that horizontal jump performance can provide similar, yet unique insight into physical performance when compared to sprint tests [23]. For example, there are significant associations between horizontal jumping ability and acceleration (r = -0.353 to -0.560) and maximum speed (r = -0.353 to -0.590) [20, 24] and the associations between sprint and jump ability appears to be similar to those of non sprint trained physical education students to many field sport athletes [17, 24, 25, 26]. This research has been conducted in mature athlete cohorts, there has yet to be an analysis of a young prepubescent soccer players. Understanding the relationships between sprint ability and horizontal jump performance, based on prepubescent subjects can provide great insight into the shared and independent value of sprint and jump performance tests to support athlete testing and development.

Therefore, **the purpose of this research** was to investigate the relationship between horizontal jump distance and sprinting time from prepubescent male soccer players.

Material and methods. In total, 112 male soccer players were enrolled in the study (age = 12.08±1.79 years, Maturity offset = -2.38±1.26, body mass = 43.69±10.28kg, height =154.35±12.50 cm, sitting height = 74.83±6.00 cm). The maturity offset of the participants was determined according to the method of Malina and Kozieł, (2014) [27]. The subjects had been playing soccer for at least 4 years. They participated in four weekly training sessions of the same duration and played a 70 min match each weekend. Informed consent was received from both the participants and their parents. The participants were provided with detailed information regarding the purpose and the potential risks of the study. In accordance with the 1975 Declaration of Helsinki, the human subject committee of the local institution (i.e., the Higher Institute of Sport and Physical Education of Ksar-Saïd, Tunis, Tunisia) approved this study.

All anthropometric measures were taken by the same experienced researcher. Dimensions included stature, body mass and sitting height. Stretch stature was measured with a wall-mounted stadiometer (± 0.1 cm, Holtain Ltd, Crosswell, UK), sitting height with a stadiometer mounted on a purpose-built table (± 0.1 cm, Holtain Ltd, Crosswell, UK) body mass with a weighing device (± 0.1 kg). Skinfolds measurements were taken in the right-hand side of the body (Stewart & Marfell-Jones, 2011) at four sites (biceps, triceps, subscapular and supraspinal) using Harpenden skin fold calipers (Harpenden Instruments, Cambridge, UK). Skin fold data were used to estimate body fat mass and fat free mass.

Field tests were performed outdoor on an artificial turf pitch at the same time of day (between 5 and

7 pm). Participants wore their regular training uniform and soccer cleats. They were instructed to maintain consistent dietary and sleeping patterns for 48 hours prior to each session and to refrain from strenuous activity for 24 h prior to each session.

A standardized warm-up consisting of 10 minutes of jogging and 5 minutes of coordination movements was performed before the lab and field tests. Thereafter, a 5-minute specific warm-up was performed using exercises mimicking and priming test movements. No static passive stretching was allowed during warm-up, and 3 minutes of recovery separated the warm-up from the tests [13].

The performance of a 30-m linear sprint with split sprint times of 5-m, 10-m and 20-m, were recorded using an infrared photocell system (Microgate). The between-trial recovery time was three minutes. The best performance out of two trials was used for further analysis.

The starting position of the standing long jump (SLJ) required subjects to stand with their feet shoulder-width a part behind a starting line and their arms loosely hanging down. On the command ready, set, go, participants executed a countermovement with their legs and arms and jumped at maximal effort in the horizontal direction. Participants had to land with both feet at the same time and were not allowed to fall forward or backward. The horizontal distance between the starting line and the heel of the rear foot was recorded via tape measure to the nearest 1 cm.

The THDT consists of three consecutive strides with joined feet position at the start and end of the jumps. From the starting joined feet position, the participant was not allowed to perform any back step with any foot; rather, he had to directly jump to the front with a leg of his choice. After the first two strides, he had to end the test again with joined feet. If the player fell back on completion of the last stride, the test was performed again. THDT performance was measured with a tape measure from the front edge of the player's feet at the starting position to the rear edge of the feet at the final position. The person assessing the landing had to focus on the last stride of the player in order to exactly determine the last footprint. The starting position was set on a fixed point.

Statistical analysis

Statistical analyses were carried out using SPSS 19.0 program for Windows (SPSS, Inc, Chicago, IL, USA). Descriptive statistics were generated for all variables. The significance level considered in the present study was set at $p < 0.05$. The normality assumption was checked using a Shapiro-Wilk test before any further analysis and all variables showed normal distributions.

Pearson product moment correlation was computed between sprint and THDT and SLJ tests. Vincent, (1999) [28] has suggested that an absolute correlation coefficient of 0.5 - 0.7 is considered low, one of 0.7 - 0.8 is considered moderate, and one of 0.9 or above is considered high or strong. Multiple linear regression was also used to test the relationship between the vertical jump height and the explanatory body size variables.

Results and discussion. As far as authors know, this is the first study to assess the relationships between horizontal jump and sprint metrics for prepubescent male soccer players. There were significant correlations between jump and sprint metrics in our athletes. When examining the multiple regression results there were only SLJ jump predictors of sprint ability in our prepubescent soccer players.

All data presented normal distribution ($P > 0.05$). Results from the different physical tests are summarized in **Table 1**. The results obtained in sprint tests for our prepubescent soccer players are presented in **Table 1**. Comparing these scores with those of Nèji et al. (2019) [29] in prepubescent soccer players too; we found similar 5-m, 10-m, 20-m and THDT performances.

Table 1 – Sprint Test, Three Hop Test for distance and Standing Long Jump measured variables (n = 112)

	Sprint Test (sec)				**THDT** (cm)	**SLJ** (cm)
	5-m	10-m	20-m	30-m		
Mean	1.16	1.99	3.57	5.12	467.20	164.20
SD	0.13	0.25	0.31	0.49	100.81	25.37
Notes: THDT: The Triple Hop Distance; SLJ: Standing Long Jump; SD: Standard Deviation						

The relationship between sprint and jumping in prepubescent soccer players is still unclear. In the present study, significant correlations between all horizontal jump and sprint metrics were observed as well as between these tests and anthropometric indices in our athletes (**Table 2**). Similarities in the direction of motion, lower limb inter and intra-muscle coordination and ballistic muscle action have been given as rationale for this observed association between jump and sprint ability [30, 31]. These correlations suggest that THDT, SLJ horizontal jump tests and 5-m, 10-m, 20-m and 30-m sprint times, in the present study, can be used as proxies for one another when examining general prepubescent male soccer player physical performance.

As can be seen in (**Table 2**), and for the THDT and SLJ tests, correlations between 30-m linear sprint with split sprint times of 5-m, 10-m and 20-m and jump tests were higher with 30-m sprint compared with 5-m, 10-m and 20-m sprints. These results contradict those of Kugler and Janshen, (2010) [32] who found that the most consistent correlations (0.93, $p<0.001$) were found between horizontal jumps and acceleration in male and female physical education students.

It appears therefore, that a more in-depth analysis between jump and sprint ability should include some understanding of the sprint ability of prepubescent male soccer players to allow meaningful interpretation of the results.

Table 2 – Correlations between Sprint test, three hop test for distance and standing long jump, measured variables (n = 112)

		Sprint Test (sec)			
		5-m	10-m	20-m	30-m
THDT	r =	-0.30	-0.50	-0.56	-0.58
	p =	0.002	0.000	0.000	0.000
SLJ	r =	-0.50	-0.55	-0.61	-0.66
	p =	0.000	0.000	0.000	0.000
BM	r =	-0.28	-0.21	-0.28	-0.38
	p =	0.001	0.01	0.01	0.000
BH	r =	-0.48	-0.36	-0.48	-0.59
	p =	0.000	0.000	0.000	0.000
SH	r =	-0.38	-0.31	-0.38	-0.46
	p =	0.000	0.000	0.000	0.000
BF	r =	0.28	0.28	0.28	0.28
	p =	0.001	0.02	0.001	0.001
PHV	r =	-0.52	-0.40	-0.52	-0.62
	p =	0.000	0.000	0.000	0.000

Notes: SH: Sitting Height; BF: Body Fat; PHV: Peak Height Velocity; THDT: The triple hop distance; SLJ: Standing Long Jump; BM: Body Mass; BH: Body Height;

Multiple regression analysis revealed the strength of associations through correlational analyses. For the 5-m sprint time a significant, multiple regression equation explained 0.25% of the variance (F = 5.07; p< 0.000):

5-m (s) = 1.38-0.003×SLJ

For the 10-m sprint time a significant, multiple regression equation explained 33% of the variance (F = 5.07; p< 0.000):

10-m (s) = 1.87-0.007×SLJ

For the 20-m sprint time a significant, multiple regression equation explained 41% of the variance (F = 10.30; p< 0.000):

For the 10-m sprint time a significant, multiple regression equation explained 57% of the variance (F = 19.40; p< 0.000):

30-m (s) = 5.34-0.023×SH + 0.054 BH -0.007 × SLJ

There were no regression equations that would predict sprint times from THDT that were significant. In their study of national team female athletes Agar-Newman and Klimstra, (2015) [17] showed contradictory results. In their athletes, THDT was a better predictor than SLJ of both initial sprint speed, and maximal sprint speed. Thus, this area requires further research to better understand the mechanisms through which both sprint and jump performances are achieved in prepubescent male soccer players.

Conclusion. To conclude, 30-m sprint test with its split sprint times of 5-m, 10-m and 20-mwere fund to be correlated with THDT and SLJ tests in our male prepubescent soccer players. These results support the use interchangeably either jump or sprint tests to differentiate sprint ability in male prepubescent soccer players and that in environments without the space or equipment requirements to conduct a sprint assessment, SLJ assessment provides a useful alternative predictor of sprint time.

Prospective. Future research is suggested to be conducted on determining if other jump tests such as unilateral jumps or bounding that could provide more information on sprint ability due to increased movement similarity.

Acknowledgments The authors acknowledge all subjects for their enthusiasm and commitment in the completion of this research study.

Conflicts of Interest and Source of Funding. The authors have no conflict of interest to declare.

References

1. Little T, WilliamsAG. Specificity of acceleration, maximum speed, and agility in professional soccer players. *J Strength Cond Res*. 2005; 19(1):76-78. doi: 10.1519/00124278-200502000-00013
2. Luhtanen P. Biomechanical aspects. In: *Football (Soccer)*. Ed by B Ekblom. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994. p. 59-77.
3. Reilly T, Bangsbo J, Franks A. Anthropometric and physiological predispositions for elite soccer. *J Sports Sci*. 2000; 18: 669683. doi: 10.1080/02640410050120050
4. Gambetta V. In a blur: How to develop sport-specific speed. *Sports Coach*. 1996; 19(3): 22-24.
5. Buchheit M, Mendez-Villanueva A, Simpson BM, Bourdon PC. Repeated-sprint sequences during youth soccer matches. *Int J Sports Med*. 2010; 31(10): 709-716. doi: 10.1055/s-0030-1261897
6. Duthie GM, Pyne DB, Marsh DJ, Hooper SL. Sprint patterns in rugby union players during competition. *J Strength Cond Res*. 2006; 20(1): 208-214. doi: 10.1519/R-16784.1
7. Mendez-Villanueva A, Buchheit M, Kuitunen S, Poon TK, Simpson B, Peltola E. Is the relationship between sprinting and maximal aerobic speeds in young soccer players affected by maturation? *Pediatr Exerc Sci*. 2010; 22 (4): 497-510. doi: 10.1123/pes.22.4.497

8. Mackala K, Stodolka J, Siemienski A, Coh M. Biomechanical Analysis of Standing Long Jump from Varying Starting Positions. *J Strength Cond Res*. 2013; 27 (10): 2674-2684. doi: 10.1519/JSC.0b013e31825fce65
9. Fleck SJ, Smith SL, James CR, Vint PR, Porter J. Relationship of different training jumps to ski jump distance. *Med Sci Sports Exerc*. 1992; 24: S174. doi: 10.1249/00005768-199205001-01044
10. Moya-Angeler J, Vaquero J, Forriol F. Evaluation of lower limb kinetics during gait, sprint and hop tests before and after anterior cruciate ligament reconstruction. *J Orthop Traumatol*. 2017; 18(2): 177-184. doi: 10.1007/s10195-017-0456-9
11. Spinks CD, Murphy AJ, Spinks WL, Lockie RG. The effects of resisted sprint training on acceleration performance and kinematics in soccer, rugby union, and Australian football players. *J Strength Cond Res*. 2007; 21(1): 77-85. doi: 10.1519/00124278-200702000-00015
12. Hamilton RT, Shultz SJ, Schmitz RJ, Perrin DH. Triple-hop distance as a valid predictor of lower limb strength and power. *J Athl Train*. 2008 Apr-Jun; 43(2): 144-51. doi: 10.4085/1062-6050-43.2.144
13. Chamari K, Chaouachi A, Hambli M, Kaouech F, Wisløff U, Castagna. The five-jump test for distance as a field test to assess lower limb explosive power in soccer players. *J Strength Cond Res*. 2008; 22 (3): 944-50. doi: 10.1519/JSC.0b013e31816a57c6
14. Hicks DS, Schuster JG, Samozino P, Morin J-B. Improving Mechanical Effectiveness During Sprint Acceleration: Practical recommendations and guidelines. *Strength Cond J.* 2020; 42(2): 45-62. doi: 10.1519/SSC.0000000000000519
15. Chelly SM, Denis C. Leg power and hopping stiffness: Relationship with sprint running performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2001; 33(2): 326-333. doi: 10.1097/00005768-200102000-00024
16. Wild J, Bezodis N, Blagrove R, Bezodis I. A biomechanical comparison of accelerative and maximum velocity sprinting: Specific strength training considerations. *Prof Strength Cond*. 2011; 21: 23-36.
17. Agar-Newman DJ, Klimstra MD. Efficacy of Horizontal Jumping Tasks as a Method for Talent Identification of Female Rugby Players. *J Strength Cond Res*. 2015; 29(3): 737-743. doi: 10.1519/JSC.0000000000000683
18. Barr MJ, Sheppard JM, Gabbett TJ, Newton RU. Long-term training induced changes in sprinting speed and sprint momentum in elite rugby union players. *J Strength Cond Res*. 2014; 28(10): 2724–2731. doi: 10.1519/JSC.0000000000000364
19. Brechue WF, Mayhew JL, Piper FC. Characteristics of Sprint Performance in College Football Players. *J Strength Cond Res*. 2010; 24(5): 1169–1178. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181d68107
20. Robbins DW, Young WB. Positional Relationships between Various Sprint and Jump Abilities in Elite American Football Players. *J Strength Cond Res*. 2012; 26(2): 388-397. doi: 10.1519/JSC.0b013e318225b5fa
21. Misjuk M, Viru M, Science C. The relationships between jumping tests and speed abilities among Estonian sprinters. *Acta Acad Olympiquae Est.* 2007; 15(1/2): 9–16.
22. Liebermann DG, Katz L. On the assessment of lower-limb muscular power capability. *Isokinet Exerc Sci*. 2003; 11(2): 87-94. doi: 10.3233/IES-2003-0106
23. McMaster DT, Gill N, Cronin J, Mc Guigan M. A brief review of strength and ballistic assessment methodologies in sport. *Sport Med*. 2014; 44: 603-623. doi: 10.1007/s40279-014-0145-2
24. Salaj S, Markovic G. Specificity of Jumping, Sprinting and Quick Change-of Direction Motor Abilities. *J Strength Cond Res*. 2011; 25(5): 1249-1255. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181da77df
25. Samozino P, Rejc E, Di Prampero PE, Belli A, Morin JB. Optimal force-velocity profile in ballistic movements-Altius: Citius or Fortius? *Med Sci Sports Exerc*. 2012; 44(2): 313-322. doi: 10.1249/MSS.0b013e31822d757a
26. Vescovi JD, Mc Guigan MR. Relationships between sprinting, agility, and jump ability in female athletes. *J Sports Sci*. 2008; 26(1): 97–107. doi: 10.1080/02640410701348644
27. Malina RM, Kozieł SM. Validation of maturity offset in a longitudinal sample of Polish boys. *J Sports Sci*. 2014; 32(5): 424-37. doi: 10.1080/02640414.2013.828850
28. Vincent W J. *Statistics in kinesiology*. Champaign, IL: Human Kinetics. 1999.
29. Nèji Z, Attia A, Sammoud S, Negra Y, Bouguezzi R, Kerdaoui Z, Farhat N, et al. Time of day effect in postural control in young soccer players: Field dynamic assessment. *Biological Rhythm Research*. 2019. doi: 10.1080/09291016.2019.1658166
30. Barr MJ, Sheppard JM, Newton RU. Sprinting kinematics of elite rugby players. *J Aust Strength Cond.* 2013; 21(4): 14-20.
31. Bezodis IN, Kerwin DG, Salo, AIT. Lower-limb mechanics during the support phase of maximum-velocity sprint running. *Med Sci Sports Exerc*. 2008; 40(4): 707-715. doi: 10.1249/MSS.0b013e318162d162
32. Kugler F, Janshen L. Body position determines propulsive forces in accelerated running. *J Biomechan*. 2010; 43(2): 343-348. doi: 10.1016/j.jbiomech.2009.07.041

УДК 796.422.12 + 796.43]: 796.332-053.6] = 111

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК МІЖ СТРИБКОВИМИ ТЕСТАМИ ТА РЕЗУЛЬТАТАМИ СПРИНТА

Аттія Ахмед, Неджи Зіед, Фархат Неджіб, Хемірі Аймен, Коука Ахмед, Реджеб Неджіб, Халіфа Ріад, Гайед Чортане Сабрі

Резюме. Дослідники і тренери постійно ведуть пошук способів оцінювання індивідуальних рухових здібностей юних футболістів, які відображали б їх схильність до досягнення успіху саме в цьому виді спорту. Існує фундаментальна думка про те, що з цієї точки зору спринт і стрибки є найбільш інформативними тестовими вправами для футболу. Наскільки відомо авторам, більшість досліджень проводилася із залученням дорослих і молодих спортсменів, але ще не було робіт, присвячених аналізу аналогічних характеристик серед футболістів в препубертатном віці.

Мета даного дослідження - вивчити взаємозв'язок між стрибковими тестами (в довжину з місця та з послідовним виконанням трьох стрибків) і результатами спринту у футболістів-чоловіків препубертатного віку.

У дослідженні взяли участь 112 футболістів препубертатного віку (вік 12,08±1,79 року; зріст –154,35±12,50 см; маса тіла 43,69±10,28 кг). Для оцінювання рухових здібностей використовували такі тести: біг на 30 метрів з аналізом проходження трьох ділянок, стрибкові вправи з горизонтальним переміщенням (в довжину з місця, з послідовним виконанням трьох стрибків). Були досліджені взаємозв'язки між виконанням стрибкових тестів і бігом на 0-5 м, 10 м, 20 м і 30 м.

Результати. Оцінювалися кореляції і лінійні регресії. Між спринтом і стрибками спостерігалися слабкі і сильні зв'язки (r = від -0,21 до -0,66; p <0,001). Всі лінійні регресії включали стрибок в довжину з місця в якості предиктора, але це не стосувалося тесту з виконанням трьох стрибків.

Не виявлено рівнянь регресії, які передбачали б значущий час спринту на основі тесту з виконанням трьох стрибків. У своєму дослідженні спортсменок національної збірної Агар-Ньюман і Клімстра (2015 г.) отримали суперечливі результати. У їх спортсменів тест з виконанням трьох стрибків був більш інформативним, ніж стрибок в довжину з місця, як для початкової швидкості спринту, так і максимальної швидкості спринту. Таким чином, ця область вимагає подальших досліджень, щоб краще зрозуміти механізми, за допомогою яких досягаються як бігові, так і стрибкові характеристики у футболістів-чоловіків в препубертатном віці.

Висновки. Результати даного дослідження підтверджують валідність використання бігу на 30 метрів і стрибкових тестів для оцінювання рухових здібностей футболістів чоловічої статі препубертатного віку. Це дослідження показало, що час спринту корелює з характеристиками стрибкових тестів (в довжину з місця та з послідовним виконанням трьох стрибків). Дослідження показало необхідність використання стрибка в довжину з місця в якості тестового вправи для оцінювання працездатності нижніх кінцівок у футболістів-чоловіків препубертатного віку.

Ключові слова: футбол, гравці препубертатного віку, швидкість бігу, стрибки в довжину, тест на три стрибки.

УДК 796.422.12+796.43]:796.332-053.6]=111

ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРЫЖКОВЫМИ ТЕСТАМИ И РЕЗУЛЬТАТАМИ СПРИНТА

Аттия Ахмед, Неджи Зиед, Фархат Неджиба, Хемири Аймен, Коуки Ахмед, Реджеб Неджиб, Халифа Риад, Гайед Чортане Сабри

Резюме. Исследователи и тренеры постоянно ведут поиск способов оценивания индивидуальных двигательных способностей юных футболистов, которые отображали бы их предрасположенность к достижению успеха именно в этом виде спорта. Существует фундаментальное мнение о том, что с этой точки зрения спринт и прыжки являются наиболее информативными тестовыми упражнениями для футбола. Насколько известно авторам, большинство исследований проводилось с привлечением взрослых и молодых спортсменов, но еще не было работ, посвященных анализу аналогичных характеристик среди футболистов в препубертатном возрасте.

Таким образом, *цель* данного исследования – изучить взаимосвязь между прыжковыми тестами (в длину с места и с последовательным выполнением трех прыжков) и результатами спринта у футболистов-мужчин препубертатного возраста.

Объект и методы исследования. В исследовании приняли участие 112 футболистов препубертатного возраста (возраст 12,08±1,79 года; рост - 154,35±12,50 см; масса тела 43,69±10,28 кг). Для оценивания двигательных способностей использовали такие тесты: бег на 30 метров с анализом прохождения трех участков, прыжковые упражнения с горизонтальным перемещением (в длину с места, с последовательным выполнением трех прыжков). Были исследованы взаимосвязи между выполнением прыжковых тестов и бегом на 0–5 м, 10 м, 20 м и 30 м.

Результаты. Оценивались корреляции и линейные регрессии. Между спринтом и прыжками наблюдались слабые и сильные связи (r = от -0,21 до -0,66; p <0,001). Все линейные регрессии включали прыжок в длину с места в качестве предиктора, но это не касалось теста с выполнением трех прыжков.

Не выявлено уравнений регрессии, которые предсказывали бы значимое время спринта на основе теста с выполнением трех прыжков. В своем исследовании спортсменок национальной сборной Агар-Ньюман и Климстра (2015 г.) получили противоречивые результаты. У их спортсменов тест с выполнением трех прыжков был более информативным, чем прыжок в длину с места, как для начальной скорости спринта, так и максимальной скорости спринта. Таким образом, эта область требует дальнейших исследований, чтобы лучше понять механизмы, с помощью которых достигаются как беговые, так и прыжковые характеристики у футболистов-мужчин в препубертатном возрасте.

Выводы. Результаты данного исследования подтверждают валидность использования бега на 30 метров и прыжковых тестов для оценивания двигательных способностей футболистов мужского пола препубертатного возраста. Это исследование показало, что время спринта коррелирует с характеристиками прыжковых тестов (в длину с места и с последовательным выполнением трех прыжков). Исследование показало необходимость использования прыжка в длину с места в качестве тестового упражнения для оценивания работоспособности нижних конечностей у футболистов-мужчин препубертатного возраста.

Ключевые слова: футбол, игроки препубертатного возраста, скорость бега, прыжки в длину, тест на три прыжка.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування