Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Мокрик О. Я., Гаврильців С. Т., Корнієнко М. М., Петров Д. Б. Сучасні хірургічні методи лікування одонтогенних кіст щелеп (огляд літератури та власні дані)	8	***Mokryk O. Ya., Havryltsiv S. T., Korniienko M. M., Petrow D. B.*** Modern Surgical Methods of Treatment of Odontogenic Jaw Cysts (Literature Review and Own Data)
Походенько-Чудакова И. О. Микробный фактор, его роль в развитии и течении хронического периодонтита, современное направление исследований (обзор литературы)	20	***Pohodenko-Chudakova I. O.*** Microbial Factor, Its Role in the Development and Course of Chronic Periodontitis, Current Research Direction (Literature Review)
Соколова І. І., Федів О. І. Остеоартроз та комбінована патологія: особливості патогенезу (огляд літератури)	26	***Sokolova I. I., Fediv O. I.*** Osteoarthrosis and Combined Pathology: Features of Pathogenesis (Literature Review)
Шаповал О. В., Комаромі Н. А., Пацация М. М. До питання щодо способів діагностики і прогнозування розвитку ускладнень у постраждалих з опіками (огляд літератури)	33	***Shapoval O. V., Komaromi N. A., Patsatsyia M. M.*** To the Question about the Methods Used in Combustiology Practice to Assess the Condition of Patients and Predict General and Local Complications
Експериментальна медицина і морфологія		
Волос Л. І., Дудаш А. П. Особливості лімфоїдного мікрооточення в інвазивному протоковому раку грудної залози	44	***Volos L. I., Dudash A. P.*** Features of the Lymphoid Microenvironment in Invasive Ductal Breast Cancer
Нефьодов О. О., М'ясоєд Ю. П., Соломенко М. В., Великородна-Танасійчук О. В., Баклунов В. В., Адегова Л. Я., Чиркін В. І., Демиденко Ю. В. Ефективність моделювання експериментального алергічного енцефаломієліту як експериментальної моделі розсіяного склерозу	57	***Nefodov O. O., Miasoied Yu. P., Solomenko M. V., Velykorodna-Tanasiichuk O. V., Baklunov V. V., Adehova L. Ya., Chirkin V. I., Demidenko Yu. V.*** Efficiency of Experimental Allergic Encephalomyelitis Modeling as an Experimental Model of Multiple Sclerosis
Нефьодов О. О., М'ясоєд Ю. П., Соломенко М. В., Великородна-Танасійчук О. В., Баклунов В. В., Адегова Л. Я., Чиркін В. І., Мальчугін Р. К. Вивчення корекції соматичного болю за умов експериментальної патології розсіяного склерозу	66	***Nefodov O. O., Myasoed Yu. P., Solomenko M. V., Velikorodna-Tanasiychuk O. V., Baklunov V. V., Adegova L. Ya., Chirkin V. I., Malchugin R. K.*** Study of Correction of Somatic Pain under the Conditions of Experimental Pathology of Multiple Sclerosis
Oliinyk I. Yu., Tsyhykalo O. V., Koval O. A. Features of Blood Supply to the Bones of the Lower Leg in the Ankle Joint Region	74	***Олійник І. Ю., Цигикало О. В., Коваль О. А.*** Особливості кровопостачання кісток гомілки в ділянці надп'ятково-гомілкового суглоба
Tereshchenko A. O., Shyian D. M., Olyanich S. O. Macro-Microscopic Features of the Leg Muscles Innervation	80	***Терещенко А. О., Шиян Д. М., Оляніч С. О.*** Макро-мікроскопічні особливості іннервації м'язів гомілки
Клінічна медицина		
Андон'єва Н. М., Гуц О. А., Дубовик М. Я., Валковська Т. Л., Колупаєв С. М. Нефрологічні аспекти метаболічного синдрому у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на перитонеальному діалізі з різними клінічними варіантами ішемічної хвороби серця	85	***Andonieva N. M., Huts O. A., Dubovik M. Ya., Valkovska T. L., Kolupayev S. M.*** Nephrological Aspects of Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Kidney Disease on Peritoneal Dialysis with Different Clinical Variants of Coronary Heart Disease

Волкогон А. Д., Гарбузова В. Ю., Атаман О. В. Аналіз зв'язку однонуклеотидного поліморфізму rs4977574 гена довгої некодуючої РНК *ANRIL* із виникненням раку передміхурової залози	93	***Volkogon A. D., Harbuzova V. Yu., Ataman O. V.*** Analysis of the Link between rs4977574 Single Nucleotide Polymorphism of the Long Non-Coding RNA *ANRIL* Gene and Prostate Cancer Development
Ждан В. М., Іваницький І. В., Бабаніна М. Ю., Шилкіна Л. М. Оптимізація антиостеопоротичної терапії у пацієнток із фіброзом печінки	100	***Zhdan V. M., Ivanytsky I. V., Babanina M. Yu., Shilkina L. M.*** Optimization of Antiosteoporotic Therapy in Patients with Liver Fibrosis
Колупаєв С. М., Андон'єва Н. М., Лісова Г. В. Прогностичні фактори ефективності екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії у пацієнтів з уретеролітіазом	107	***Kolupayev S. M., Andonieva N. M., Lisova G. V.*** Prognostic Factors for the Effectiveness of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Patients with Ureterolithiasis
Крайдашенко О. В., Тягла О. С. Якість життя та респіраторні порушення у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою: погляд крізь призму апоптозу та тіол-дисульфідного балансу	112	***Kraidashenko O. V., Tiagla O. S.*** Quality of Life and Respiratory Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases and Essential Hypertension: Look through the Prism of Apoptosis and Thiol-Disulfide Balance
Літвінов В. А. Особливості якості життя у хворих на акантолітичну пухирчатку згідно результатів аналізу опитувальників SF-36V2 та дерматологічного індексу якості життя на фоні глюкокортикостероїдної терапії	123	***Litvinov V. A.*** Peculiarities of Quality of Life in Patients with Pemphigus Vulgaris according to the Results of the Analysis of the SF-36V2 Questionnaires and Dermatological Index of Quality of Life in the Background of Glucocorticosteroid Therapy
Маслак Г. С., Черненко Г. П., Абрамов С. В., Письменецька І. Ю., Давиденко І. В., Лушня Л. М., Макарець М. Ф. Дослідження глікобіому поверхні лімфоцитів хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз	134	***Maslak G. S., Chernenko G. P., Abramov S. V., Pismenetska I. Yu., Davydenko I. V., Lushnya L. M., Makarets M. F.*** Glycobiom Lymphocytes Surface Study of Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia
Маслак Г. С., Черненко Г. П., Байбаков В. М., Виселко А .Д., Письменецька І. Ю., Копацька М. В., Коновалова О. С. Зміни гліканових детермінант мембран лімфоцитів периферійної крові хворих на В–клітинний хронічний лімфолейкоз за умов протипухлинної терапії	141	***Maslak G. S., Chernenko G. P., Baibakov V. M., Viselko A. D., Pismenetska I. Yu., Kopatska M. V., Konovalova O. S.*** Changes in Glycanic Determinants of Lymphocytes Membranes in Peripheral Blood in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia under Antitumor Therapy
Meretskyi V., Meretska I. Comparative Pharmacotherapy of Hypertension	148	***Мерецький В. М., Мерецька І. В.*** Порівняльна фармакотерапія гіпертонічної хвороби
Філюк І. О., Кальбус О. І., Шастун Н. П., Андрейченко Д. І. Геморагічний енцефаліт внаслідок перенесеної хвороби COVID-19 (клінічний випадок)	152	***Filiuk I. O., Kalbus O. I. Shastun N. P., Andreichenko D. I.*** Hemorrhagic Encephalitis after COVID-19 (Clinical Case)
Шумко Г. І., Рева Т. В., Шупер В. О., Шумко М. І., Полатайчук В. П. Вплив клініко-анамнестичних та психологічних факторів на прихильність до лікування пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легень	158	***Shumko H. I., Reva T. V., Shuper V. O., Shumko M. I., Polataichuk V. P.*** Influence of Clinical Anamnestic and Psychological Factors on Adherence to Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Лехан В. М., Надутий К. О., Гриценко Л. О. Характеристика стосунків органів місцевого самоврядування із закладами первинної медичної допомоги	164	***Lekhan V. M., Nadutiy K. O., Gritsenko L. O.*** Characteristics of the Relations of Local Government Bodies with Primary Health Care Facilities

Стоматологія		
Погранична Х. Р., Огоновський Р. З. Результати застосування артроцентезу при лікуванні скронево-нижньощелепних розладів, асоційованих з переломами виросткового відростка нижньої щелепи	171	***Pohranychna Kh. R., Ohonovskyi R. Z.*** Results of Using Arthrocentesis in the Treatment of Temporomandibular Disorders Associated with Fractures of the Mandibular Condylar Process
Ружицька О. В., Кучер А. Р., Вовк В. Ю., Вовк Ю. В., Палій А. В., Ковпак Л. В., Угляр І. М. Клінічно-сонографічний аналіз біометричних показників товщини щоки та жирового тіла щоки у пацієнтів з різним типом обличчя	177	***Ruzhytska O. V., Kucher A. R., Vovk V. Yu., Vovk Yu. V., Paliy A. V., Kovpak L. V., Uglyar I. M.*** Clinical and Sonographic Analysis of Biometric Indicators of Cheek Thickness and Cheek Fat Body in Patients with Different Face Types
Судова медицина		
Волобуєв О. Є. Використання тропоніна І в якості біохімічного маркера для діагностики асфіктичного стану при механічній асфіксії	183	***Volobuiev O. E.*** Use of Troponin I as a Biochemical Marker for Diagnostics of Asphictic State in Mechanical Asphyxia
Фізична терапія та ерготерапія		
Аравіцька М. Г., Шеремета Л. М., Данильченко С. І., Довгань О. В. Ефективність засобів фізичної терапії у корекції функціонального статусу скронево-нижньощелепного суглоба при артрозі	188	***Aravitska M. G., Sheremeta L. M., Danylchenko S. I., Dovgan O. V.*** Effectiveness of Physical Therapy in the Correction of the Functional Status of the Temporomandibular Joint in Arthrosis
Вітомський В. В., Вітомська М. В. Вплив підходів до ранньої мобілізації кардіохірургічних пацієнтів на тривалість госпіталізації	194	***Vitomskyi V. V., Vitomska M. V.*** The Influence of Approaches to Early Mobilization of Cardiosurgical Patients on the Duration of Hospitalization
Погляд на проблему		
Яковенко Н. О., Оглобліна М. В., Нужна О. К. Вакцинація від COVID-19 в Україні. Безпечність вакцин	200	***Iakovenko N. O., Ogloblina M. V., Nuzhna O. K.*** Vaccination against COVID-19 in Ukraine. Safety of Vaccines
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щеблыкина Н. А., Колесова Т. А., Голик Н. В., Сухоставец Е. В. Энтеровирусный везикулярный стоматит как проявление энтеровирусной инфекции. Лекция	207	***Nazaryan R. S., Fomenko Yu. V., Scheblykina N. A., Kolesova T. A., Golik N. V., Sukhostavets E. V.*** Hand-Foot-and-Mouth Disease as a Manifestation of Enterovirus Infection
Степанчук А. П. Морфологія нюхового аналізатора людини. Лекція	213	***Stepanchuk A. P.*** Morphology of the Human Olfactory Analyzer
Трефаненко І. В., Соловйова О. В., Рева Т. В., Шупер В. О., Гречко С. І. Порівняння адаптаційних можливостей студентів випускних курсів закладу вищої медичної освіти під час дистанційного та аудиторного навчання	219	***Trefanenko I. V., Solovyova O. V., Hrechko S. I., Reva T. V., Shyper V. O.*** Comparison of Adaptive Capabilities of Graduate Students of Higher Educational Institutions during Distance and Classroom Learning
Яремина І. В., Головчанська-Пушкар С. Є., Дерезюк А. В., Байдюк І. А. Сучасні переваги, недоліки та перспективи розвитку освіти в умовах дистанційного навчання у закладах вищої медичної освіти України	224	***Yaremena I. V, Holovchanska-Pushkar S. E., Dereziuk A. V., Baidiuk I. A.*** Modern Advantages, Disadvantages and Prospects for the Development of Education in the Context of Distance Learning in the Institutions of Higher Medical Education of Ukraine
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Бесчасний С. П., Лисенко Є. М. Вплив низьких концентрацій монооксиду вуглецю на метаболізм ізольованого серця в умовах ішемії-реперфузії	230	***Beschasnyi S. P., Lysenko Ye. M.*** Influence of Low Concentrations of Carbon Monoxide on Metabolism of Isolated Heart under Conditions of Ischemia-Reperfusion

Гложик І. З. Вміст мінеральних елементів у тканині печінки щурів за набутої інсулінорезистентності та ожиріння на тлі йододефіциту	239	***Hlozhyk I. Z.*** Content of Mineral Elements in Rat Liver Tissue with Acquired Insulin Resistance and Obesity in Combination with Iodine
Гринцова Н. Б., Романюк А. М., Тімакова О.О., Хрін Д. Р. Морфофункціональний стан гіпофіза статевозрілих щурів за умови реадаптаційних перебудов до довготривалого впливу комплексу солей важких металів та корекції L-токоферолом	245	***Hryntsova N. B., Romanyuk A. M., Tymakova O. O., Khrin D. R.*** Morphofunctional State of the Mature Rats Pituitary Gland under Readaptation Conditions to the Long Influence of Heavy Metal Salts Complex and Correction with L-Tocopherol
Кіка В. В., Макаренко О. А., Новікова Ж. О. Розвиток запалення в травному тракті щурів після тривалого введення алкоголю	253	***Kika V. V., Makarenko O. A., Novikova Zh. O.*** Development of Inflammation in the Gastrointestinal Tract of Rats after Prolonged Administration of Alcohol
Колосова І. І., Богомольна Л. Ю., Крісс Г. Ю., Терещенко Н. М., Давиденко І. В., Руденко Т. В., Тамлаві А. І. Зміна ембріотоксичних впливів цитратів металів в залежності від тривалості їх введення	259	***Kolosova I. I., Bogomolna L. Yu., Chriss G. Yu., Tereshchenko N. N., Davydenko I. V., Rudenko T. V., Tamlavi A. I.*** Change of Embryotoxic Effects of Metal Citrates Depending on the Duration of Their Introduction
Mintser O. P., Pesotskaya L. A., Gorovaya A. I., Glukhova N. V., Shchukina O. S. Influence of Coherent Properties of Water on Biological Growth of Plants	267	***Мінцер О. П., Пісоцька Л. А., Горова А. І., Глухова Н. В., Щукіна О. В.*** Вплив когерентних властивостей води на біологічне зростання рослин
Островська С. С., Абрамов С. В., Писаревська І. А., Трушенко О. С., Жержова Т. А., Первишерст К. Ю., Степура В. П., Захар'єв А. В. Токсичний вплив кадмію на репродуктивну функцію чоловіків	275	***Ostrovska S. S., Abramov S. V., Pisarevska I. A., Trushenko O. S., Zherzhova T. A., Pervysherst K. Y., Stepura V. P., Zakhariev A. V.*** Cadmium Toxicity and Reproductive Function of Males
Станішевська Т. І., Горна О. І., Копилова Т. В. Реактивність системи мікроциркуляції крові у дітей молодшого шкільного віку на температурний фактор	282	***Stanishevska T. I., Gorna O. I., Kopylova T. V.*** Reactivity of the Blood Microcirculation System in Primary School Children to the Temperature Factor
Харченко Ю. В., Мякушко В. А., Трушенко О. С., Євтушенко Т. В., Євтушенко Н. В., Деркач А. К., Кравченко М. К. Стан нейронально-астроцитарного апарату гіпокампу на тлі тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину за умов корекції мікрофлори товстого кишечника	289	***Kharchenko Yu. V., Myakushko V. A., Trushenko O. S., Yevtushenko T. V., Yevtushenko N. V., Derkach A. K., Kravchenko M. K.*** The State of the Neuronal-Astrocytic Apparatus of the Hippocampus on the Background of Long-Term Administration of Isoniazid and Rifampicin under Conditions of Correction of the Gut Microflora
Чеботар Л. Д., Ларичева О. М., Нєпєіна Г. В., Алєксєєва М. М., Нічога І. О., Чолобова А. В. Динаміка змін показників математичного аналізу серцевого ритму в умовах адреналінової міокардіодистрофії на тлі різної функціональної активності епіфіза	300	***Chebotar L. D., Larycheva O. M., Niepieina H. V., Alieksieieva M. M., Nichoha I. O., Cholobova A. V.*** Dynamics of Changes in the Indicators of Mathematical Analysis of Heart Rate in Conditions of Adrenaline Myocardial Dystrophy against the Background of Different Functional Activity of the Pineal Gland
Шаторна В. Ф., Терещенко Н. М., Сорокін В. О., Кравченко М. К., Самойленко І. І., Якутович О. Ю., Заяць І. О. Зміни нефрогенезу ембріонів щура при інтоксикації солями кадмію вагітних самиць	308	***Shatorna V. F., Tereshchenko N. M., Sorokin V. O., Kravchenko M. K., Samoilenko I. I., Yakutovich O. Yu., Zayats I. O.*** Changes of Rat Embryon Nephrogenesis during Cadmium Salt Intoxication in Pregnant Females

ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Радченко Ю. А., Нікітенко О. В. Обгрунтування рукопашного бою – службово прикладного виду спорту, як елемента спеціальної фізичної підготовки співробітників правоохоронних органів	316	***Radchenko Y. A., Nikitenko O. V.*** Justification of Hand-to-Hand Combat – a Service-Applied Sport as an Element of Special Physical Training of Law Enforcement Officers
Славітяк О. С., Ковальова Н. В., Бичков О. Ю., Семержян М. Г., Войчун О. В. Вплив спеціальних тренувальних програм в бодібілдингу на зменшення рівня травматизму спортсменів	326	***Slavityak O. S., Kovaleva N. V., Bychkov A. Yu., Semerzhyan M. G., Voichun O. V.*** Influence of Special Training Programs in Bodybuilding on Reducing Athletes' Injuries
Славітяк О. С., Ковальова Н. В., Бичков О. Ю., Твеліна А. О., Семержян М. Г., Войченко Л. В., Кравченко В. В. Динаміка приросту силових показників спортсменів бодібілдерів 18-19 років на етапі спеціалізованої базової підготовки	331	***Slavityak O. S., Kovaleva N. V., Bychkov O. Yu., Tvelina A. O., Semerzhyan M. G. Voichenko L. V., Kravchenko V. V.*** Dynamics of Power Indicators Growth in Bodybuilders of 18-19 Years Old at the Stage of Specialized Basic Training

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs06.06.008
УДК 616.716.8:616.314.165-002.3]-018.4-07-089
Мокрик О. Я., Гаврильців С. Т.,
Корнієнко М. М., Петров Д. Б.

СУЧАСНІ ХІРУРГІЧНІ МЕТОДИ ЛІКУВАННЯ ОДОНТОГЕННИХ КІСТ ЩЕЛЕП (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ ТА ВЛАСНІ ДАНІ)

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Мета дослідження: проаналізувати дані сучасної вітчизняної та закордонної фахової літератури, які присвячені новим хірургічним методам лікування одонтогенних кіст, висвітлити результати власних клінічних досліджень щодо ефективності розпрацьованих методик операції цистектомії в щелепових кістках та їх анестезіологічного забезпечення.

Матеріали та методи. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук наукової інформації щодо інтересуючої медичної тематики за період із 2010 по 2021 роки проводився в базах даних електронних пошукових систем.

Результати. Застосування стандартних методик провідникових анестезій трійчастого нерва не завжди є достатньо ефективними під час операцій цистектомії у бічних ділянках нижньої щелепи, що пояснюється варіабельністю розгалуження трійчастого нерва, можливістю додаткової іннервації щелепною гілкою від поверхневого шийного нервового сплетення. При врахуванні цих анатомічних факторів вдається безболісно провести цистектомію одонтогенних кіст на нижній щелепі. Під час проведення ороназальної цистектомії доцільно здійснювати блокаду носопіднебінного нерва у середньому носовому ході. Модифіковані методики марсупіалізації можуть застосовуватись як самостійний метод лікування одонтогенних кіст великих розмірів, або поєднуватись із радикальним видаленням оболонки кісти. Застосування ультразвукової хірургічної техніки зменшує ризик пошкодження прилеглих м'яких тканин під час енуклеації оболонок кіст у складних топографо-анатомічних зонах. Використання сучасних лазерних технологій та медичної апаратури, яка генерує високочастотні радіохвилі, дозволяє підвищити ефективність хірургічного лікування одонтогенних кіст щелеп. При застосуванні методик ендовідеохірургії знижується відсоток інтраопераційних ускладнень. Впровадження в стоматологічну практику комп'ютерної просторової візуалізації анатомічних об'єктів дало можливість розробити нові хірургічні технології прецизійної керованої остеотомії й резекції верхівок коренів жувальних зубів, прилеглих до оболонок радикулярних кіст.

Висновки. У сучасній клінічній практиці застосовуються технічні розробки, які базуються на новітніх досягненнях лазерної оптики, радіофізики, біоакустики, комп'ютерних технологій, що дозволило мінімізувати травматизм під час проведення операцій цистектомії, знизити частоту інтраопераційних ускладнень. Індивідуально-анатомічні особливості іннервації щелепно-лицевої ділянки необхідно враховувати під час анестезіологічного забезпечення операцій цистектомії та цистотомії у щелепових кістках.

Ключові слова: одонтогенні кісти, хірургічне лікування, анестезіологічне забезпечення, сучасні технології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконане в рамках НДР кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення та впровадження методів реконструктивно-відновлювальних операцій та регенеративних технологій у щелепно-лицевій ділянці», № державної реєстрації 0120U002134; та кафедри хірургічної та ортопедичної стоматології ФПДО ЛНМУ ім. Данила Галицького «Удосконалення методів діагностики та способів хірургічного і ортопедичного лікуванння дефектів зубо-щелепової системи пацієнтів з урахуванням індивідуалізованих етіопатогенетичних, клінічних і морфофункціональних факторів», № державної реєстрації 0119U104027.

Вступ. Проблема лікування хворих із одонтогенними пухлинами й пухлиноподібними новоут-

вореннями щелеп відноситься до числа найбільш актуальних у сучасній хірургічній стоматологічній практиці [1]. Це пояснюється значним їх відсотком серед інших захворювань щелепно – лицевої ділянки, зокрема одонтогенні кісти складають від 8 до 10 % [2, 3]. Серед одонтогенних кіст щелеп радикулярні кісти складають за даними різних авторів від 52,3% до 78,0 % [4, 5]. Хірургічні методи лікування одонтогенних кіст щелеп належать до найбільш поширених амбулаторних операційних втручань у хірургічній стоматологічній практиці – 39,5 - 40,6% [6, 7]. Головним завданням хірургічного лікування одонтогенних кіст щелеп є збереження зубів, розташованих у зоні кісти, та відновлення їх функції [1, 6]. За останнє десятиліття основний підхід до хірургічного лікування одонтогенних кіст щелеп практично не змінився, однак вдосконалено класичні методики лікування та з'явилися їх нові напрямки [8-10].

Мета дослідження: проаналізувати дані сучасної вітчизняної та закордонної медичної літератури, які присвячені новим хірургічним методам лікування одонтогенних кіст, висвітлити результати власних клінічних досліджень щодо ефективності розпрацьованих методик операції цистектомії в щелепових кістках та їх анестезіологічного забезпечення.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Пошук наукової інформації щодо інтересуючої нас медичної тематики за період із 2010 по 2021 роки проводився в базах даних пошукових систем: електронної бібліотеки авторефератів дисертацій ресурсу Національної бібліотеки України ім. В.І. Вернадського, dissercat та dslib.net (наукові електронні бібліотеки дисертацій та авторефератів Росії), PubMed, Medline, MedNet, Embase, BMJ Group, Free Medical Journals, Free Medical Book, Scirus. Під час проведення наукового пошуку виявлено та проаналізовано 79 джерел сучасних вітчизняних та зарубіжних фахових видань, які присвячені застосуванню нових методів хірургічного лікування одонтогенних кіст щелеп та їх анестезіологічному забезпеченню.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті інформаційного пошуку в спеціальних базах даних пошукових систем інтернет ресурсу виявлено 72 закордонних наукових джерел й 7 вітчизняних, в яких містилася інформація за тематикою, що нас цікавила. Основними методами хірургічного лікування одонтогенних кіст щелеп й надалі залишаються методики цистотомії, цистектомії та пластична цистектомія [10]. Важливою умовою успішного проведення цих хірургічних втручань є їх повноцінне анестезіологічне забезпечення. Більшість операцій цистектомії одонтогенних кіст проводиться під місцевим потенційованим знеболенням. При цьому застосовуються стандартні методики провідникових анестезій, які поєднують із інфільтраційною анестезією [11-15]. Застосування стандартних методик мандибулярної та щічної анестезій не завжди є достатньо ефективними під час проведення операцій цистектомії у бічних ділянках нижніх щелеп [14], що пояснюється варіабельністю розгалуження трійчастого нерва [16-18], наявністю додаткової іннервації бічної ділянки нижньої щелепи гілками великого вушного та поперечного нервів шиї (від поверхневого шийного нервового сплетення) [19-21]. Для досягнення повного анестезіологічного ефекту пропонується додатково проводити інфільтраційну анестезію під оболонку кісти, або її порожнину перед енуклеацією виповнювати марлевим тампоном, змоченим 10% розчином лідокаїну з 0,1% епінефрином [14]. Ефективним є також застосування внутрішньокісткової анестезії в ділянці операційного втручання [22]. Під час таких операцій в ділянці жувальної групи зубів на нижній щелепі, в дослідженні було застосовано методику торусальної анестезії за Р.Б. Сарманаєвим – "торусо-мандибулярну" анестезію, при якій одночасно знечулюються нижній альвеолярний, щічний, язиковий, щелепно-під'язиковий нерви та нижні задні альвеолярні гілки [23]. При такій анестезії вдавалось безболісно провести енуклеацію оболонок кіст. Під час видалення одонтогенних кіст великих розмірів (діаметром більше 3,0 см), які проросли у гілку нижньої щелепи, додатково робили інфільтраційну анестезію субмасетеріального простору для блокади щелепної гілки великого вушного нерва. Хірургічні втручання у верхньощелепній пазусі під час цистектомії одонтогенних кіст, що вросли у цю пазуху, проводяться як під загальним знеболенням [24-26] так і під місцевою потенційованою анестезією [27, 28]. Під час видалення радикулярних кіст великих розмірів, які вросли у носову порожнину, досягти повного знечулення їх оболонки можна лише при блокаді носопіднебінного нерва внутрішньоносовим способом [14], що підтверджується проведеними клінічними спостереженнями [29]. Під час проведення операцій ороназальної цистектомії хворим крім інфраорбітальної, піднебінної, туберальної анестезій доцільно здійснювали блокаду носопіднебінного нерва у середньому носовому ході в місці, де цей нерв відгалужується від крилопіднебінного вузла, шляхом його аплікаційної анестезії. Встановлено, що такий метод блокади носопіднебінного нерва є статистично вірогідно ефективніший ніж його анестезія стандартним внутрішньоносовим способом - перед входом у різцевий канал [29].

Завдання хірургічного лікування одонтогенних кіст щелеп полягає у повній ліквідації патологічного процесу та досягненні у післяопераційний період повної регенерації кісткової тканини щелеп, відновленні функції зубів, розташованих в ділянці ураження [30, 31]. Застосування методики цистотомії є доцільне при лікуванні радикулярних і фолікулярних кіст у змінному прикусі, оскільки повне їх видалення у випадках, коли є ризики пошкодити зачатки постійних зубів, не виправдане. При цьому методі хірургічного лікування одонтогенних кіст пацієнт отримує мінімальну травму й у перспективі досягається хороший результат – відновлюється цілісність щелепних кісток. Великі кісти на верхній щелепі, що проростають у верхньощелепну пазуху, також можна лікувати методом цистотомії, створюючи широке сполучення між кістою і пазухою. Обидві порожнини - кістозну і верхньощелепну пазуху перетворюють в одну, після чого поступово відбувається редукція цього пухлиноподібного новоутворення.

Вибір методу цистотомії або цистектомії при лікуванні великих одонтогенних кіст щелеп дискутується багатьма авторами. Одні є прихильниками цистотомії, вважаючи, що цистектомія є травматичною операцією з можливістю пошкодження розташованих поруч інтактних зубів, судинно-нервового пучка, патологічного перелому нижньої щелепи, перфорації дна верхньощелепної пазухи й носової порожнини, можливості аутолізу чи нагноєння кров'яного згустка в кістковій порожнині [32]. Інші вказують на недоліки цистотомії, оскільки при цій методиці утворюються штучні порожнини, що вимагають тривалого післяопераційного догляду, постійної антисептичної обробки залишкової кістозної порожнини, періодичної заміни йодоформних тампонів, іноді носіння обтураторів упродовж 1-1,5 року. Вищевказані фактори мають негативний вплив на якість життя пацієнтів у післяопераційному періоді [33]. Під час проведення марсупіалізації (цистотомії) якій висікається зовнішня (вестибулярна) стінка кісти, її вміст видаляється, а краї розкритої оболонки кісти підшиваються до слизової оболонки, розташованої навколо операційної рани з утворенням штучної кишені. Рана залишається відкритою до тих пір, пока вона не заживе. Порожнина кісти, таким чином, перетворюється в додаткову бухту ротової порожнини. Операція призводить до усунення внутрішньокістозного тиску і, як наслідок, до опозиційного росту кістки, в результаті чого відбувається поступове сплощення і зменшення кістозної порожнини, аж до її повного зникнення [34-46]. Модифікована методика марсупіалізації передбачає створення невеликого отвору - вікна в оболонці кісти та введення через неї в просвіт порожнини новоутвору декомпресійної трубки діаметром 4-5 мм, яку підшивають до слизової оболонки порожнини рота для подальшого щоденного зрошення кістозного ураження розчинами антисептиків. Методика марсупіалізації може застосовуватись як самостійний метод лікування радикулярних кіст щелеп великих розмірів. Після її застосування у двадцяти пацієнтів, за допомогою спіральної комп'ютерної томографії встановлено, що через 12 місяців від початку лікування у тринадцяти випадках відбулась повна ліквідація кістозної порожнини, а у решти випадках спостерігалось значне зменшення її розмірів [47]. На думку деяких авторів [48], причину рецидивів після цистотомії слід шукати не в природі кістозних утворень, а в особливостях цієї хірургічної методики. Зокрема методика цистотомії може відрізнятися в залежності від співвідношення кісти і межуючих із нею анатомічних структур. Для цього рекомендується використовувати перед операцією комп'ютерну томографію у пацієнтів з великими кістозними утвореннями у фронтальному відділі верхньої щелепи в якості об'єктивного джерела інформації про стан нижньої стінки носа. З її допомогою можна заздалегідь прийняти рішення на користь цистектомії або цистотомії. Головне під час операції не пошкодити слизову оболонку носа. Саме з цієї причини резорбція кісткової стінки носа є протипоказанням до проведення цистектомії. Під час видалення оболонки кісти її частина може бути залишена з подальшим рецидивом, або може виникнути нориця в сторону порожнини носа, яка важко піддається лікуванню. Лише при збереженні стінок верхньощелепного синуса, носа і піднебінної стінки альвеолярного відростка застосування методики цистектомії гарантує цілковите видалення кістозної оболонки. Проведення операції цистотомії по типу створення широкого декомпресійного «вікна» дозволяє зберегти вітальність всіх прилеглих до кістозної порожнини структур (коренів зубів, верхньощелепного синуса, нижньощелепного канала) і при цьому знизити тиск усередині кістозної порожнини [49]. При великих кістах нижньої щелепи хірургічне лікування можна здійснити в 2 етапи. На 1-му етапі проводиться марсупіалізація кісти, а на 2-му етапі, після часткової регенерації кістки нижньої щелепи та зменшення розмірів новоутвору, повністю видаляють оболонку кісти і рану зашивають наглухо [50, 51].

Операція цистектомія й надалі залишається основним, найбільш поширеним хірургічним методом лікування радикулярних кіст щелеп. Вона передбачає радикальне видалення оболонки та вмісту цих пухлиноподібних новоутворень [52]. Однак при визначенні показань до цього виду операційного втручання слід враховувати можливість пошкодження сусідніх інтактних зубів, судинно-

нервового пучка нижньої щелепи, розкриття верхньощелепної пазухи або порожнини носа, також існує небезпека патологічного перелому нижньої щелепи (при кістах великих розмірів). При обережному виконанні етапу енуклеації оболонки кісти та обізнаності в особливостях локалізації цього новоутворення радикальне видалення великих радикулярних кіст на нижній щелепі проходить без інтраопераційних та післяопераційних ускладнень [53]. При стандартній методиці цистектомії вилущення оболонки одонтогенної кісти здійснюється за допомогою ручних інструментів (распаторів, гладилок, кюретажних ложок); такі процедури можуть спричинити надмірне травмування м'яких тканин в прилеглій ділянці, наприклад, перфорацію мембрани Шнайдера верхньощелепного синуса, або пошкодження судин та нервів. Застосування ультразвукової хірургічної техніки може зменшити ризик пошкодження прилеглих м'яких тканин у випадках, коли енуклеація кісти виконується в складних топографо-анатомічних зонах, які потребують делікатності при маніпулюванні хірургічними інструментами. Водночас ультразвукова енуклеація кіст щелеп збільшує час операції, але також помітно розширює видимість операційного поля. Результати клінічних досліджень показали, що застосування п'єзохірургічної техніки є ефективнішим при цистектомії одонтогенних кіст у порівнянні з традиційними методами, при яких застосовуються механічні інструменти (распатори, бори, фрези), оскільки вона значно знижує післяопераційну біль і набряки м'яких тканин щелепно-лицевої ділянки, зменшує частоту інтраопераційних і післяопераційних ускладнень [54-58]. Гаврильців С.Т. було удосконалено спосіб хірургічного лікування радикулярних кіст щелеп шляхом індивідуалізованого застосування під час проведення операції цистектомії п'єзоелектричної техніки безпосередньо на етапі енуклеації оболонки радикулярної кісти щелепи [59]. При цьому враховується щільність кістки, прилеглої до кісти. Вилущення оболонки радикулярної кісти розпочинають від ділянок із низькою кістковою щільністю до ділянок із вищою кістковою щільністю. Вибір рівня вібрації п'єзоелектричного остеотома в діапазонах імпульсного режиму - 10 КГц, 30 КГц, 60 КГц був індивідуалізованим і залежав від визначеної рентгенологічним методом щільності кісткової тканини у ділянці, прилеглій до оболонки радикулярної кісти: при нормальному рівні щільності кісткової тканини вибирають режим 60 КГц, при низькій щільності кістки - щадний режим (30 КГц), в ділянках, де кіста прилягає безпосередньо до верхньощелепної пазухи, дна порожнини носа, нижньощелепового чи різцевого каналів, проводять цистектомію за допомогою ультразвукових вібрацій у безпечному режимі - 10 КГц. Після застосування п'єзоелектричної енуклеації радикулярних кіст нижньої щелепи великих розмірів (діаметром більших за 3,0 см) спостерігались лише поодинокі випадки появи невропатії нижньоальвеолярного нерва легкого ступеня у ранньому післяопераційному періоді.

Цистектомія може бути проведена тільки після ліквідації гострих запальних явищ (при нагноєних кістах щелеп). Якщо був зроблений розріз по перехідній складці в ділянці нагноєння кісти й в результаті цього утворилася нориця то необхідно її висікти. Однак при такому підході до лікування є ряд недоліків, пов'язаних з утворенням додаткової рани, яка безпосередньо розміщена над кістковим дефектом, виникненням дефіциту м'яких тканин, що зумовлює необхідність їх натягу, що створює умови для розходження країв рани, доступу ротового вмісту в післяопераційну кісткову порожнину та виникнення гнійно-інфекційних процесів [60]. Для вирішення цієї проблеми Корнієнко М.М. було запропоновано спосіб цистектомії з одночасним пластичним закриттям норицевого ходу [61]. Суть даної методики полягає у формуванні на відшарованому від кістки слизово-окісному клапті операційної рани окісного трапецієподібного клаптя, оберненого основою до зубоясенного краю. Основа окісного клаптя має знаходитись на 0,5 см вище норицевого ходу на слизово-окісному клапті верхньої щелепи і нижче норицевого ходу на нижній щелепі. Після препарування клаптя довжиною не менш як 1-1,5 см та шириною не менш як 1 см його обертають донизу на верхній щелепі і доверху на нижній щелепі та підшивають саморозсмоктуючимся шовним матеріалом до окістя або краю слизово-окісного клаптя так, щоб окісний клапоть перекривав норицевий хід на слизово-окісному клапті. Разом з окісним клаптем слизово-окісний клапоть укладають на операційну рану і ушивають.

Використання сучасних лазерних технологій дозволяє підвищити ефективність лікування. Застосування лазерів має ряд переваг: асептика тканин при розтині, тонкий розріз, гемостатичний, знеболюючий, бактерицидний ефект. У післяопераційному періоді є менш виражений больовий синдром і колатеральний набряк м'яких тканин [62, 63]. Стоматологічні ербієві лазери (Er:YAG-лазери) з довжиною хвилі 2940 нм, які здатні випромінювати короткі потужні імпульси, параметри їх роботи (енергію, тривалість, частоту і форму імпульсу) можна змінювати автоматично в залежності від проведеного операційного лікування, встановивши потрібний режим на дисплеї. В результаті термомеханічного процесу в тканинах під впливом лазерного випромінювання відбувається процес абляції (випаровування). Хромофором, речовиною, здатною поглинати оптичну енергію

лазера і трансформувати її в теплову, для ербієвого лазера є вода. Резекцію верхівки кореня зуба, видалення залишків оболонки кісти і бактерицидну обробку стінок утвореного кісткового дефекту рекомендується проводити ербієвим лазером із відповідною частотою імпульсів та енергетичною потужністю. Після лазерного впливу відзначено раннє формування кортикального шару щелепи по периферії дефекту, а потім відновлення від периферії до центру. Застосування Er: YAG-лазера знижує вираженість больової реакції, сприяє зменшенню післяопераційного набряку, скороченню термінів епітелізації. За даними променевих методів дослідження в післяопераційній ділянці відбувається формування щільного остеорегенерата в більш ранні терміни, ніж при традиційному лікуванні. Перевагами ербієвого лазера є можливість впливу як на тверді, так і м'які тканини. Однак у пацієнтів із радикулярними кістами щелеп при використанні тільки ербієвого лазера залишається не вирішеною проблема герметичності системи кореневого каналу зуба, що має складну анатомічну будову: додаткові латеральні канали, розгалуження, дельти, анастомози, так як дентинні канальці і додаткові канали залишаються відкритими після лазерної обробки. Для вирішення цієї проблеми можливе поєднане використання ербієвого і неодимового лазера. Під дією Er: YAG лазера в твердих і м'яких тканинах в результаті селективної абляції відбувається пошарове розсічення тканин. Nd: YAG лазер, проникаючи максимально латерально на глибині 1000 мкм, викликає неорганічне плавлення дентину і запечатування дрібних латеральних каналів (ефект засклення стінки каналу) [64].

Розроблено оригінальний спосіб цистектомії в безпечному режимі впливу діодного лазера через наявний норицевий хід або створені в стінах кісти 1-2 перфораційних отвори при умові забезпечення повної сухості в ділянці верхівок коренів «причинних» зубів. Методика розроблена для кіст діаметром до 2,0 см. Видалення оболонки кісти проводять шляхом ліквідації вмісту кісти у вигляді кістозної рідини за допомогою вакуум-аспіратора через попередньо створені в стінці кісти перфораційні отвори діаметром 1,1-2,0 мм в одному-двох місцях, коагуляції оболонки кісти діодним лазером через зазначені отвори, далі після висушування в ділянці верхівок коренів зубів, які виступають в порожнину кісти, і постійного герметичного пломбування каналів цих зубів, вводять в порожнину 2-4 мл фотосенсибілізатора на 1-2 хв, додатково висушують і опромінюють діодним лазером потужністю 0,5 Вт, 640-650 нм протягом 25-30 с через одне або обидва перфораційних отвори з подальшим введенням через ці отвори в кісткову порожнину гелю з Метрогілом і аплікацією маззю «Левомеколь» на ділянку отворів. Отримані дані свідчать про безпечність розробленого режиму лазерного впливу на оболонку кісти в імпульсному режимі потужністю 2,0 Вт і постійному режимі 3,0 Вт, 970 нм, діаметром світловода 200-400 мкм з експозицією 1-2 сек × 2-3 рази [65].

Після ендодонтичної підготовки автори здійснювали коагуляцію оболонки кісти за допомогою високочастотного радіохвильового апарату вітчизняного виробництва ЕХВА-350М/120Б Надія-2 в імпульсному режимі «коагуляція» з потужністю 60-100 Вт з експозицією 1-2 сек. х 3 рази з наступним поворотом електрода навколо осі на 90 і 180 градусів. У якості електрода використовували нітіноловy (NiTi) нитку. Використання трансканальної електрохвильової цистотомії дозволяє забезпечити практично безкровне операційне поле, мінімізувати післяопераційний біль пришвидшити загоєння ран та скоротити термін лікування хворих [66].

При радикулярних кістах, що проросли у верхньощелепну пазуху або її відтиснули, застосовують стандартні методики операцій - ороназальну цистектомію і ороназальну цистотомію. Як і звичайна цистектомія, ороназальна цистектомія є операцією радикальною і більш травматичною порівняно з ороназальною цистотомією [67]. При застосуванні традиційної методики ороназальної цистектомії відновлення кісткової тканини не відбувається у зв'язку з тим, що порожнина кісти утворює загальну порожнину з верхньощелепною пазухою і відбувається видалення великого об'єму кісткової стінки пазухи. Ділянка видаленої кісти вистилається рубцевої тканиною без утворення епітелію, що було підтверджено на відеозображеннях, отриманих при ендоскопічному дослідженні верхньощелепних пазух у різні терміни (6-24 місяців) після операції ороназальної цистектомії [68].

Для профілактики ускладнень при лікуванні одонтогенних кіст у ділянці верхньої щелепи був розроблений і експериментально обґрунтований ще один спосіб лазерної цистектомії. Головним етапом операції є коагуляція оболонки кісти в місці її проростання в дно пазухи. Її коагульована частина не дозволяє порушити цілісність верхньощелепної пазухи, попереджуючи розвиток одонтогенного синуїту. Слизово-окісний клапоть відшаровується від кістки до краю кісткового дефекту, приблизно до 0,5 см, далі скальпелем або п'єзотомом вирізається кістковий клапоть необхідного розміру і форми для підняття його догори, надломлюється у верхньому відділі. Після чого відшаровується і видаляється оболонка кісти з альвеолярного відростка і бічних стінок. Ця ділянка просвічується світловодом (980 нм) за типом «олімпійських кілець» в імпульсному режимі протягом 1-2 секунди

3-4 рази з потужністю 5 Вт. діодним лазерним апаратом. Частину епітелію оболонки кісти, що залишилася в ділянці виступаючих в порожнину кісти коренів зубів коагулюється в аналогічному режимі. Цей спосіб видалення оболонки кісти з поверхні коренів зубів дозволяє уникнути операції резекції верхівки кореня. Для забезпечення сприятливих умов репарації тканин пародонта верхівки коренів покриваються матеріалом «ProRoot» («Dentsply», США) [69].

З метою підвищення ефективності лікування хворих з великими одонтогенними кістами щелеп впроваджено методи ендовідеохірургії. Сирак С.В. із співавторами [70] вдосконалено методику лікування радикулярних кіст верхньої щелепи, які проростають у верхньощелепну пазуху, за допомогою ендоскопічної техніки. Переваги розробленого способу ендоскопічної цистектомії: сполучення з нижнім носовим ходом не створюється, зберігається цілісність всіх найважливіших анатомічних структур верхньощелепного синуса, включаючи його медіальну стінку, забезпечується збереження всіх незмінених ділянок слизової оболонки синуса, що сприяє швидкій її регенерації, проводиться повне видалення оболонки кісти з вмістом, запобігає кровотечі, забезпечується повна антисептична обробка рани. Спосіб здійснюється за допомогою ультразвукового апарату «Piezosurgery», яким виконують остеотомію у вигляді округлого вікна діаметром 1-2 см. Через виконаний отвір в передній стінці синуса частково евакуюють вміст кісти, при цьому її оболонка спадає, стає менш здатною до розриву, виходить достатній огляд для ендоскопічного дослідження всіх відділів верхньощелепного синуса, а також виконання необхідних маніпуляцій ендоскопічним хірургічним інструментарієм під візуальним контролем. У створене вікно вводиться порожній поліпропіленовий балон, який активується шляхом нагнітання через шприц розчину антисептика - 0,02% хлоргексидину біглюконату. Гідропрепаровка зростаючого в розмірах балона сприяє рівномірному відшаруванню оболонки кісти від слизової пазухи навіть у важкодоступних місцях - кісткових виступах і бухтах. При цьому кровотеча практично не спостерігається, так як поверхня балона щільно прилягає з одного боку до слизової оболонки, а з іншого - до кісткової стінки верхньощелепного синуса, що попереджує кровотечу як з боку кісткових кровоносних судин, так і добре васкуляризованої слизової оболонки пазухи. Час експозиції балона регулюється з урахуванням результатів попередньо проведених лабораторних методів дослідження, що враховують індивідуальні особливості пацієнта (час згортання крові, активність тромбоцитарної системи). Після вилучення балона під ендоскопічним контролем проводиться видалення відшарованої частини оболонки кісти, залишків патологічного вмісту синуса, ділянок патологічно зміненої слизової оболонки.

Показом до ендоскопічної хірургії радикулярних кіст нижньої щелепи була їх локалізація в ділянці її кута та гілки [71]. Ендоскоп вводять у порожнину кісти через прокол троакаром з боку шкірних покривів або слизової оболонки порожнини рота, або через норицевий хід при наявності останнього. Ендоскопічна цистектомія здійснювалася шляхом двохточкової пункції кістозної порожнини по її полюсах. В обидва ранових канали вводили канюлі. Через один трепанаційний отвір в порожнину вводили ендоскоп діаметром 2,7 мм 0° або 30°, через інший – інструментарій. Оболонка кісти відшаровувалася від кістки за допомогою наделастичних распаторів і кюретажних ложок із нікеліда титану. Оскільки ширина ранових каналів не дозволяла одномоментно вилучити всю оболонку кісти, вона фрагментувалась і видалялася по частинах. У всіх хворих післяопераційний період характеризувався маловираженою клінічною симптоматикою з незначним набряком м'яких тканин в ділянці пункції, хворі виписувалися на 2-3-ю добу після операції. Методика ендоскопічної трансназальної хірургії одонтогенних кіст, які поширюються на верхньощелепний синус, є менш інвазивна, ніж традиційний підхід (класична ороназальна цистектомія) до лікування цієї патології. Ця методика є високоефективною, при ній знижується відсоток випадків виникнення інтраопераційних ускладнень: появи кровотеч, пошкодження підочноямкового нерва й т.д. [72, 73]. Ендоскопічна цистотомія радикулярних кіст великих розмірів, що вросли в верхньощелепний синус, зводилася до їх об'єднання з пазухою шляхом видалення купола кіст доступом з боку середнього носового ходу [74, 75].

Удосконалення технічних засобів (комп'ютерної просторової візуалізації анатомічних об'єктів), інструментів та матеріалів дало можливість впровадити в стоматологічну практику нові хірургічні ендодонтичні технології із використанням тривимірного друкованого шаблону для прецизійної керованої остеотомії й резекції верхівок коренів премолярів та молярів на нижній та верхній щелепах [76-79]. Ця методика мінімізує ступінь пошкодження кісткової тканини шляхом щадної остеотомії в ділянці локалізації кістогранульоми чи радикулярної кісти малих розмірів.

Заключення. За останнє десятиліття досягнуто значний успіх у вдосконаленні методів хірургічного лікування одонтогенних кіст щелеп. У сучасній клінічній практиці застосовуються технічні розробки, які базуються на новітніх досягненнях оптичної фізики, біоакустики, комп'ютерних

технологій, що дозволило мінімізувати травматизм під час проведення операцій цистектомії, знизити частоту інтраопераційних ускладнень. Індивідуально-анатомічні особливості іннервації щелепно-лицевої ділянки необхідно враховувати під час анестезіологічного забезпечення (проведенні місцевого знеболювання) операцій цистектомії та цистотомії в щелепових кістках.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні наукової медичної літератури, яка присвячена висвітленню питання місцевого лікування післякістозних кісткових дефектів щелеп, застосуванню нових підходів до оптимізації репаративного остеогенезу у хірургічних стоматологічних хворих.

References

1. Asnina SA. *Odontogennyye kisty chelyustey* [Odontogenic cysts of the jaws]: ucheb. Posobiye. M: Prakticheskaya meditsina; 2012. 69 p. [Russian]
2. Niranjan KC, Shaikh Z. Clinicopathological correlation of odontogenic cysts and tumours in a South Indian population over a 20-year period. *Int J Dent Res.* 2014;2(2):32-6. doi: 10.14419/ijdr.v2i2.1590
3. Ramachandra S, Shekar PC, Prasad S. Prevalence of odontogenic cysts and tumors: A retrospective clinicopathological study of 204 cases. *SRM J Res Dent Sci.* 2014;5(3):170-3. doi: 10.4103/0976-433X.138727
4. Johnson NR, Gannon OM, Savage NW, Batstone MD. Frequency of odontogenic cysts and tumors: a systematic review. *J Investig Clin Dent*. 2014;5(1):9-14. PMID: 23766099. doi: 10.1111/jicd.12044
5. Niranjan KC, Shaikh Z. Clinicopathological correlation of odontogenic cysts and tumours in a South Indian population over a 20-year period. *Int J Dent Res*. 2014;2(2):32-6. doi: 10.14419/ijdr.v2i2.1590
6. Wakolbinger R, Beck-Mannagetta J. Long-term results after treatment of extensive odontogenic cysts of the jaws: a review. *Clin Oral Investig*. 2016;20:15-22. PMID: 26250795. doi: 10.1007/s00784-015-1552-y
7. Havryl'tsiv ST. Analiz typovykh pidkhodiv do likuvannya radykulyarnykh kist shchelep za danymy arkhivnykh materialiv [Analysis of typical approaches to the treatment of radicular cysts of the jaws according to archival materials]. *Stomatolohichni novyny: zbirnyk tez materialiv naukovo-praktychnoyi konferentsiyi mizhnarodnoyu uchastyu. L'viv*. 2016;15:18-9. [Ukrainian]
8. Hushvakhtov DI, Mirzoev MSh, Jonibekova RN, Gafarov KhO, Schakirov MN. Modern Approach to Treatment of Patients with Odontogenic Cyst of Jaw. *Shape Memory Biomaterials and Implants in Medicine (SMBIM).* 2017 Jul;17:418-423. doi: 10.18502/kms.v2i1.828
9. Safadi A, Kleinman Sh, Gigi D, Wengier A, Oz I, Abergel A. Surgical management of odontogenic cysts involving the maxillary sinus - a retrospective study. *J Cranio-Maxillofac Surg*. 2020;48(8):800-7. PMID: 32682620. doi: 10.1016/j.jcms.2020.06.011
10. Avetikov DS, Lokes KP, Yatsenko IV, Stavickij SO. *Suchasni metody likuvannya kist shchelep: navch posibn* [Modern methods of treatment of cysts of jaws: text-book]. Poltava; 2014. 152 p. [Ukrainian]
11. Deboni MCZ, Brozoski MA, Traina AA, Acay RR, da Graça Naclério-Homem M. Surgical management of dentigerous cyst and keratocystic odontogenic tumor in children: a conservative approach and 7-year follow-up. *J Appl Oral Sci*. 2012 Mar-Apr;20(2):282-5. PMID: 22666848. PMCID: PMC3894775. doi: 10.1590/S1678-77572012000200025
12. Fındik Y, Baykul T. Huge Dentigerous Cyst in the Mandible Treated under Local Anesthesia. *Int J Exp Dent Sci.* 2012;1(1):45-7. doi: 10.5005/jp-journals-10029-1011
13. Shchipskiy AV, Shinkevich DS, Godunova IV. Preimushchestva nebnoy tsistotomii, vostrebovannyye pri lechenii kistoznogo obrazovaniya u patsiyenta s ingibitornoy formoy gemofilii A [Benefits of palatal cystotomy in the treatment of cystic formation in a patient with inhibitory hemophilia A]. *Endodontiya*. 2016;1:63-8. [Russian]
14. Kuzin AV. Osobennosti obezbolivaniya pri provedenii khirurgicheskogo lecheniya polostnykh novoobrazovaniy chelyustey [Features of anesthesia during surgical treatment of cavitary neoplasms of the jaws]. *Institut stomatologii*. 2018;2(79):60-2. [Russian]
15. Cavarra F, Tricarico G, Tepedino M. Voluminous maxillary radicular cysts removal under local anesthesia. *Minerva Stomatologica*. 2019 July;68(4):54-8. PMID: 31357853. doi: 10.23736/S0026-4970.19.04239-0
16. Tarasenko SV, Dydykin SS, Kuzin AV. Anatomo-topograficheskoye i rentgenologicheskoye obosnovaniye provedeniya dopolnitel'nykh metodov obezbolivaniya zubov nizhney chelyusti s uchetom variabel'nosti ikh innervatsii [Anatomical and radiological studies on additional mandible teeth anesthesia considering innervation variability]. *Stomatologiya*. 2013;5:44-8. [Russian]
17. Anisimov MV, Kholodkova YEL, Dashkevich GB. Kliniko-anatomicheskiy analiz prichin neudovletvoritel'nykh rezul'tatov provodnikovoy anestezii na nizhney chelyusti [Clinical and anatomical analysis of the causes of unsatisfactory results of conduction anesthesia in the lower jaw]. *Innovatsii v stomatologii.* 2014;3:65-70. [Russian]

18. Rodella LF, Buffoli B, Labanca M, Rezzani R. A review of the mandibular and maxillary nerve supplies and their clinical relevance. *Arch Oral Biol*. 2012Apr;57(4):323-34. PMID: 21996489. doi: 10.1016/j.archoralbio.2011.09.007
19. Ella B, Langbour N, Caix P, Midy D, Deliac P, Burbaud P. Transverse cervical and great auricular nerve distribution in the mandibular area: a study in human cadavers. *Clin Anat.* 2015 Jan;28(1):109-17. PMID: 24442996. doi: 10.1002/ca.22369
20. Kim S, Feldman DU, Yang J. A Systematic Review of the Cervical Plexus Accessory Innervation and Its Role in Dental Anesthesia. *J Anesth Hist*. 2016 Jul;2(3):79-84. PMID: 27480473. doi: 10.1016/j.janh.2016.04.010
21. Von Arx T, Abdelkarim AZ, Lozanoff S. The Face - A Neurosensory Perspective. A literature review. *Swiss dental journal SSO*. 2017 May;127:1066-1075.
22. Fomenko IV, Kireyev PV, Dolgova IV, Kireyev VV. Metody anestezii pri tsistektomii okolokornevykh kist chelyustey. Aktual'nyye voprosy obrazovaniya i nauki [Methods of anesthesia for cystectomy of peri-root cysts of the jaws. Topical issues of education and science]. *Sbornik nauchnykh trudov po materialam mezhdunarodnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii.* Tambov: Izdatel'stvo OOO "Konsaltingovaya kompaniya Yukom"; 2018. s. 107-110. [Russian]
23. Mokryk OYa, Petrow DB, Komnats'kyy BYu. Klinichna otsinka efektyvnosti providnykovykh anesteziy, zastosovanykh pid chas khirurhichnykh vtruchan' u bichniy dilyantsi nyzhnikh shchelep [Clinical assessment of the effectiveness of conduction anesthesia used during surgery in the lateral area of the mandible]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2021;1(159):369 - 373. [Ukrainian]. doi: 10.29254/2077-4214-2021-1-159-369-373
24. Velasco I, Vahdani S, Nuñez N, Ramos H. Large recurrent radicular cyst in maxillary sinus: A case report. *Int J Odontostomat*. 2017;11(1):101-5. doi: 10.4067/S0718-381X2017000100016
25. Chybicki D, Lipczyńska-Lewandowska M, Ratajek-Gruda M, Janas-Naze A. Massive radicular cyst in the maxillary sinus as a result of deciduous molar tooth pulp necrosis. Hindawi Case Reports in Dentistry. 2020;2020: 8837706. PMID: 32832165. PMCID: PMC7424378. doi: 10.1155/2020/8837706
26. Nilesh K, Dadhich A. Unusually large radicular cyst presenting in the maxillary sinus. *BMJ Case Rep*. 2020;13:e236582. PMID: 32907869. doi: 10.1136/bcr-2020-236582
27. Shamil E, Rouhani MJ, Basetti S, Bast F, Hopkins C, Surda P. Role of local anaesthetic nerve block in endoscopic sinus surgery: A systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2018 Oct;43(5):1201-8. PMID: 29706016. doi: 10.1111/coa.13128
28. Cavarra F, Tricarico G, Tepedino M, Alhadethi H, Brucoli M, Boffano P, Rocchetti V. Voluminous maxillary radicular cysts removal under local anesthesia. *Minerva Stomatologica*. 2019 Aug;68(4):213-6. PMID: 31357853. doi: 10.23736/S0026-4970.19.04239-0
29. Mokryk OYa, Avetikov DS, Sorokivskyi IS, Havryltsiv ST, Sorokivska NM. Optimization of local anesthesia of dental patients during cystectomies of radicular cysts that have grown into the maxillary sinus or nasal cavity. *Wiadomości Lekarskie*. 2021;LXXIV(4):906-10. PMID: 34156002. doi: 10.36740/WLek202104118
30. Bazikyan E, Goncharov I, Kozlova M, Morozov M, Chunikhin A. *Odontogennyye kisty chelyustey* [Odontogenic cysts of the jaws]. Uchebnoye posobiye. M: GEOTAR-Media; 2016. 80 p. [Russian]
31. Niranjan KC, Shaikh Z. Clinicopathological correlation of odontogenic cysts and tumours in a South Indian population over a 20-year period. *Int J Dent Res.* 2014;2(2):32-6. doi: 10.14419/ijdr.v2i2.1590
32. Ramachandra S, Shekar PC, Prasad S. Prevalence of odontogenic cysts and tumors: A retrospective clinico-pathological study of 204 cases. *SRM J Res Dent Sci.* 2014;5(3):170-3. doi: 10.4103/0976-433X.138727
33. Johnson NR, Gannon OM, Savage NW, Batstone MD. Frequency of odontogenic cysts and tumors: a systematic review. *J Investig Clin Dent*. 2014;5(1):9-14. PMID: 23766099. doi: 10.1111/jicd.12044
34. Grebnev GA, Borodulina II, Chernegov VV, Tegza NV, Yagubov GM. Intraochagovaya reshetchataya octeotomiya pri khirurgicheskom lechenii radikulyarnoy kisty chelyusti [Intrafocal lattice osteotomy in the surgical treatment of the radicular cyst of the jaw]. *Infektsii v khirurgii*. 2014;12(1):5-7. [Russian]
35. Sammut S, Morrison A, Lopes V, Malden N. Decompression of large cystic lesions of the jaw: a case series. *Oral Surg*. 2011 Nov;4:235-9. doi: 10.1111/j.1752-248X.2011.01144.x
36. Anavi Y, Gal G, Miron H, Calderon S, Allog D. Decompression of odontogenic cystic lesions: clinical long-term study of 73 cases. *Oral Sur Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;112:164-9. PMID: 21194990. doi: 10.1016/j.tripleo.2010.09.069
37. Lizio G, Sterrantino AF, Ragazzini S, Marchetti C. Volume reduction of cystic lesions after surgical decompression: A computerised three-dimensional computed tomographic evaluation. *Clin Oral Investig*. 2013;17:1701-8. PMID: 23099727. doi: 10.1007/s00784-012-0869-z
38. Kubota Y, Imajo I, Itonaga R, Takenoshita Y. Effects of the patient's age and the size of the primary lesión on the speed of shrinkage after marsupialisation of keratocystic odontogenic tumours, dentigerous cysts, and radicular cysts. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2013;51:358. PMID: 22981336 doi: 10.1016/j.bjoms.2012.07.017

39. Park HS, Song IS, Seo BM, Lee JH, Kim MJ. The effectiveness of decompression for patients with dentigerous cysts, keratocystic odontogenic tumours and unicystic ameloblastoma. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2014;40:260-5. PMID: 25551089. PMCID: PMC4279975. doi: 10.5125/jkaoms.2014.40.6.260
40. Costa FW, Carvalho FS, Chaves FN, Soares EC. A suitable device for cystic lesions closet o the tooth-bearing áreas of the jaws. *J Oral Maxillofacial Surg.* 2014;72:96-8. PMID: 23992786. doi: 10.1016/j.joms.2013.07.010
41. Gao L, Wang XL, Li SM, Liu CY, Chen C, Li JW, et al. Decompression as a treatment for odontogenic cystic lesions of the jaw. *J Oral Maxillofac Surg*. 2014 Feb;72(2):327-33. PMID: 24071375. doi: 10.1016/j.joms.2013.07.035
42. Song IS, Park HS, Seo BM, Lee JH, Kim MJ. Effect of decompression on cystic lesions of the mandible: 3-dimensional volumetric analysis. *Vr J Oral Maxillofac Surg*. 2015;53:841-8. PMID: 26212420. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.06.024
43. Castro-Nunez J. Decompression of Odontogenic Cystic Lesions: Past, Present, and Future. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74:104.e1-104.e9. PMID: 26428611. doi: 10.1016/j.joms.2015.09.004
44. Rahpeyma A, Khajehahmadi S. Marsupialization for Treatment of Jaw Cysts: Indications and Limitations. *J Int Oral Health*. 2016;8(2):158-162.
45. Daskalov H, Petrov P, Tonchev T. Preoperative decompression in treatment of large cystic lesions of the jaws. *Scripta Scientifica Medicinae Dentalis*. 2016;2(1):39-42. doi: 10.14748/ssmd.v1i1.1473
46. Asutay F, Atalay Y, Turamanlar O, Horata E, Burdurlu MÇ. Three-Dimensional Volumetric assessment of the Effect of Decompression on Large Mandibular Odontogenic Cystic Lesions. *J Oral Maxillofac Surg*. 2016;74:1159-66. PMID: 26828617. doi: 10.1016/j.joms.2015.12.010
47. Mahitab S, El Dayem H, Elgazaerly H, Sweedan TO. Marsupialization as a Treatment Modality of Large Jaw Cysts. *World Appl Sci J.* 2013 Jan;21(12):1752-9.
48. Shchipskiy AV, Godunova IV, Serova NS. Vybor metodiki tsistotomii u patsiyentov s kistoznymi obrazovaniyami vo frontal'nom otdele verkhney chelyusti v zavisimosti ot rezorbtsii okruzhayushchikh anatomicheskikh struktur [The choice of cystotomy technique in patients with cystic formations in the frontal part of the upper jaw, depending on the resorption of the surrounding anatomical structures]. *Russ electronic journal of radiology.* 2014;4(2):28-38. [Russian]
49. Zaretskaya AS. Preimushchestva i nedostatki dekompressionnykh metodik pri lechenii obshirnykh odontogennykh kist chelyustnykh kostey [Advantages and disadvantages of decompression techniques in the treatment of extensive odontogenic cysts of the jaw bones]. *Novyye tekhnologii*. 2010;3:97-100. [Russian]
50. Oliveros-López L, Fernández-Olavarría A, Torres-Lagares D, Serrera-Figallo MA, Castillo-Oyagüe R, Segura-Egea, JJ, et al. Reduction rate by decompression as a treatment of odontogenic cysts. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2017 Sep;22(5):e643-50. PMID: 28809378. PMCID: PMC5694189. doi: 10.4317/medoral.21916
51. Aboul HM, Noujeim Z, Nader N, Berberi A. Decompression and Enucleation of a Mandibular Radicular Cyst, Followed by Bone Regeneration and Implant-Supported Dental Restoration. *Case Reports in Dentistry*. 2019;2019:ID9584235. PMID: 30729045. PMCID: PMC6343149. doi: 10.1155/2019/9584235
52. Wakolbinger R, Beck-Mannagetta J. Long-term results after treatment of extensive odontogenic cysts of the jaws: a review. *Clin Oral Investig*. 2016;20:15-9. PMID: 26250795. doi: 10.1007/s00784-015-1552-y
53. Matijević S, Jovičić B, Bubalo M, Dukić S, Čutović T. Treatment of a large radicular cyst - enucleation or decompression? *Vojnosanit Pregl*. 2015;72 (4):372-4. PMID: 26040185. doi: 10.2298/VSP1504372M
54. Pavlikova G, Foltan R, Horka M, Hanzelka T, Borunska H, Sedy J. Piezosurgery in oral and maxillofacial surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2011;40:451-7. PMID: 21176870. doi: 10.1016/j.ijom.2010.11.013
55. Kocyigit ID, Atil F, Alp YE, Tekin U, Tuz HH. Piezosurgery versus conventional surgery in radicular cyst enucleation. *J Craniofac Surg*. 2012 Nov;23(6):1805-8. PMID: 23147343. doi: 10.1097/SCS.0b013e318271014c
56. Yaman Z, Suer BT. Clinical comparison of ultrasonic surgery and conventional surgical techniques for enucleating jaw cysts. *J Oral Maxillofac Surg*. 2013 Nov;42(11):1462-8. PMID: 23769149. doi: 10.1016/j.ijom.2013.05.003
57. Pappalardo S, Guarnieri R. Randomized clinical study comparing piezosurgery and conventional rotatory surgery in mandibular cyst enucleation. *J Craniomaxillofac Surg*. 2014 Jul;42(5):e80-5. PMID: 23932541. doi: 10.1016/j.jcms.2013.06.013
58. Yasmine AI, Tarek MA, Hala RR. Mandibular Cyst Enucleation using Piezosurgery. *Alexandria Dent J.* 2016;41:350-6. doi: 10.21608/adjalexu.2016.58052
59. Havryl'tsiv ST, Mokryk OYa. Klinichna ta elektrofiziolohichna otsinka stanu nyzhn'oho al'veolyarnoho nerva u khvorykh pislya vydalennya radykulyarnykh kist riznymy sposobamy [Clinical and electrophysiological assessment of the condition of the inferior alveolar nerve in patients after removal of radicular cysts in different ways]. *Lvivs'kyy medychnyy chasopys «Acta medica leopoliensia».* 2019;2-3:6-24. [Ukrainian]
60. Kuznyak NB, Palis SYu, Tryfanenko SI. Khirurhichne likuvannya radykulyarnykh kist iz vykorystannyam biokompozytsiynykh materialiv [Surgical treatment of radicular cysts using biocomposite materials. *Klinichna stomatolohiya*. 2014;3:9-22. [Ukrainian]

61. Korniyenko MM. *Udoskonalennya khirurhichnykh metodiv likuvannya khvorykh z khronichnymy periodontytamy ta odontohennymy kistamy shchelep* [Improvement of surgical methods of treatment of patients with chronic periodontitis and odontogenic cysts of the jaws]. Abstr. PhDr (Med.). Lviv; 2016. 19 s. [Ukrainian]
62. Tolstykh AV. Primeneniye erbiyevogo lazera dlya khirurgicheskogo lecheniya radikulyarnykh kist chelyustey [The use of an erbium laser for the surgical treatment of radicular cysts of the jaws]. Abstr. PhDr (Med.). M; 2012. 20 s. [Russian]
63. Tarasenko SV, Morozova YEA, Tarasenko IV. Primeneniye erbiyevogo lazera dlya khirurgicheskogo lecheniya kornevykh kist chelyustey [The use of an erbium laser for the surgical treatment of root cysts of the jaws]. *Ross Stomat Zh.* 2017;21(2):93-6. [Russian]. doi: 10.18821/1728-28022017;21(2):93-99
64. Morozova YA. Kliniko - rentgenologicheskoye obosnovaniye sochetannogo primeneniya Er:YAG i Nd:YAG-lazepov dlya lecheniya radikulyarnykh kist chelyustey [Clinical and X-ray substantiation of the combined use of Er: YAG and Nd: YAG lasers for the treatment of radicular cysts of the jaws]. *Materialy nauk-prakt konf Inovatsionnaya nauka - effektivnaya praktika. M; 2010 May 14.* 2010. s. 109-111. [Russian]
65. Semennikova NV, Tukenov YES, Semennikov VI. Sostoyaniye tkaney parodonta v eksperimental'nykh testakh bezopasnosti rezhima lazernogo vozdeystviya pri transfistulyarnoy i perforatsionnoy tsistektomii [The state of periodontal tissues in experimental safety tests of the laser exposure regime during transfistular and perforation cystectomy]. *Ross Stomat Zh.* 2017;21(6):332-335. [Russian]. doi: 10.18821/1728-2802-2017-21-6-332-335
66. Rozhko MM, Yatsiv TZ, Derkach LZ, Yarmoshuk IR. Radiokhvyl'ova tsystotomiya yak metod pry vybori likuvannya radykulyarnykh kist shchelep [Radiowave cystotomy as a method in choosing the treatment of radicular cysts of the jaws]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2019;1(148):353- 6. [Ukrainian]. doi: 10.29254/2077-4214-2019-1-1-148-353-356
67. Bazikyan EA. *Khirurgiya polosti rta* [Oral surgery]. Uchebnik. M: GEOTAR-Media; 2019. 640 p. [Russian]
68. Tukenov ES. *Puti sovershenstvovaniya lecheniya odontogennykh kist s ispol'zovaniyem lazernykh tekhnologiy* [Ways to improve the treatment of odontogenic cysts using laser technology]. Abstr. PhDr (Med.). Novosibirsk; 2017. 119 s. [Russian]
69. Semennikova NV, Shashkov YuV, Semennikov VI. Kliniko-laboratornaya otsenka effektivnosti lazernoy tsistektomii odontogennykh kist, prorastayushchikh dno verkhnechelyustnoy pazukhi [Clinical and laboratory assessment of the effectiveness of laser cystectomy of odontogenic cysts invading the floor of the maxillary sinus]. *Ross Stomat Zh.* 2014;2:19-21. [Russian]
70. Sirak SV, Akkalayev AB, Zeker'yayev RS, Shchetinin YEV, Radziyevskaya NG. Operativnoye lecheniye odontogennykh kist verkhney chelyusti, pronikayushchikh v verkhnechelyustnoy sinus, na osnovanii dannykh kliniko-morfologicheskogo issledovaniya [Surgical treatment of odontogenic cysts of the upper jaw, penetrating into the maxillary sinus, based on the data of clinical and morphological research]. *Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza.* 2014;9(3):245-8. [Russian]. doi: 10.14300/mnnc.2014.09069
71. Sysolyatin PG, Sysolyatin SP, Baydik OD. Endoskopicheskaya khirurgiya pri lechenii bol'nykh s obshirnymi odontogennymi kistami chelyustey [Endoscopic surgery in the treatment of patients with extensive odontogenic jaw cysts]. *Stomatologiya*. 2017;96(5):40-2. [Russian]. PMID: 29072645. doi: 10.17116/stomat201796540-42
72. Seno S, Ogawal T, Shibayama M, Ogawa F, Fukui J, Owaki S, et al. Endoscopic sinus surgery for the odontogenic maxillary cysts. *Rhinology*. 2009 Sept;47(3):305-9. PMID: 19839256. doi: 10.4193/Rhin08.162
73. Zibo HN, Miller E. Endoscopically assisted enucleation of a large mandibular periapical cyst. *Stomatol. Baltic Dent Maxillofac J*. 2011;13: 128-131.
74. Ji Y, Li Q, Han J, Zhao C. Transnasal endoscopic marsupialization for treatment of maxillary cysts. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2012 Sept;26(17):798 - 800.
75. Jain KS, Goyal P. Endoscopic Marsupialization of Maxillary Odontogenic Cysts. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;147(2):147(2S). doi: 10.1177/0194599812451426a387
76. Consolo U, Bellini P, Lizio G. Trans-nasal endoscopic marsupialization of a voluminous radicular cyst involving maxillary sinus and nasal cavity: A case report and a literature review on this surgical approach. *Oral Maxillofac Surg.* 2018 Sept;4(3):91-6. doi: 10.1016/j.omsc.2018.04.002
77. Ahn SY, Kim NH, Kim S, Karabucak B, Kim E. Computer-aided Design/Computer-aided Manufacturing-guided Endodontic Surgery: Guided Osteotomy and Apex Localization in a Mandibular Molar with a Thick Buccal Bone Plate. *J Endod*. 2018 Apr;44(4):665-670. PMID: 29358006. doi: 10.1016/j.joen.2017.12.009
78. Strbac GD, Schnappauf A, Giannis K, Moritz A, Ulm C. Guided Modern Endodontic Surgery: A Novel Approach for Guided Osteotomy and Root Resection. *J Endod*. 2017 Mar;43(3):496-501. PMID: 28139285. doi: 10.1016/j.joen.2016.11.001
79. Giacomino CM, RayJJ, Wealleans JA. Targeted Endodontic Microsurgery: A Novel Approach to Anatomically Challenging Scenarios Using 3-dimensional-printed Guides and Trephine Burs-A Report of 3 Cases. J Endod. 2018 Apr;44(4):671-7. PMID: 29426644. doi: 10.1016/j.joen.2017.12.019

УДК 616.716.8:616.314.165-002.3]-018.4-07-089

СОВРЕМЕННЫЕ ХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ОДОНТОГЕННЫХ КИСТ ЧЕЛЮСТЕЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ)

Мокрык О. Я., Гаврыльцив С. Т. , Корниенко М. М., Петров Д. Б.

Резюме. *Цель исследования:* проанализировать данные современной отечественной и зарубежной медицинской литературы, посвященные новым хирургическим методам лечения одонтогенных кист, осветить результаты собственных клинических исследований эффективности разработанных методик операции цистэктомии в челюстных костях и их анестезиологического обеспечения.

Материалы и методы. В исследовании использованы аналитический и библиосемантический методы. Поиск научной информации по интересующей нас медицинской тематике за период с 2010 по 2021 годы проводился в базах данных электронных поисковых систем.

Результаты исследования и их обсуждение. Применение стандартных методик проводниковых анестезий тройничного нерва не всегда достаточно эффективно во время цистэктомии в боковых участках нижней челюсти, что объясняется вариабельностью разветвления тройничного нерва, возможной дополнительной иннервацией нижней челюсти ветвью от поверхностного шейного нервного сплетения. Если учитывать эти анатомические факторы можно безболезненно провести цистэктомию на нижней челюсти. Во время проведения ороназальной цистэктомии целесообразно осуществлять блокаду носонебного нерва в среднем носовом ходе. Модифицированные методики марсупиализации могут применяться как самостоятельные методы лечения одонтогенных кист больших размеров или сочетаться с радикальным удалением оболочки кисты. Применение ультразвуковой хирургической техники уменьшает риск повреждения прилежащих мягких тканей при энуклеации оболочек кист в сложных топографо-анатомических зонах. Использование современных лазерных технологий и медицинской аппаратуры, генерирующей высокочастотные радиоволны, позволяет повысить эффективность хирургического лечения одонтогенных кист челюстей. Методики эндовидеохирургии снижают процент интраоперационных осложнений. Внедрение в стоматологическую практику компьютерной пространственной визуализации анатомических объектов позволило разработать новые хирургические технологии прецизионной управляемой остеотомии и резекции верхушек корней жевательных зубов, прилегающих к оболочкам радикулярных кист.

Выводы. В современной клинической практике применяются технические разработки, основанные на новейших достижениях лазерной оптики, радиофизики, биоакустики, компьютерных технологий, что позволило минимизировать травматизм при проведении операций цистэктомии, снизить частоту интраоперационных осложнений. Индивидуально-анатомические особенности иннервации челюстно-лицевой области необходимо учитывать при анестезиологическом обеспечении операций цистэктомии и цистотомии в челюстных костях.

Ключевые слова: одонтогенные кисты, хирургическое лечение, анестезиологическое обеспечение, современные технологии.

UDC 616.716.8:616.314.165-002.3]-018.4-07-089

Modern Surgical Methods of Treatment of Odontogenic Jaw Cysts (Literature Review and Own Data)

Mokryk O. Ya., Havryltsiv S. T., Korniienko M. M., Petrow D. B.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze the data of modern domestic and foreign professional literature, which are devoted to new surgical methods of treatment of odontogenic cysts, to highlight the results of own clinical studies on the effectiveness of developed methods of cystectomy in jaw bones and their anesthesia.

Materials and methods. Analytical and bibliosemantic methods were used in the research. The search for scientific information on medical topics for the period from 2010 to 2021 was carried out in the databases of electronic searching systems.

Results and discussion. The use of standard techniques of conduction anesthesia of the trigeminal nerve is not always effective during cystectomy in the lateral parts of the mandible, due to the variability of branching of the trigeminal nerve, the possibility of additional innervation of the jaw branch from the superficial cervical plexus. Taking into account these anatomical factors, it is painless to perform a cystectomy of odontogenic cysts on the mandible.

During oronasal cystectomy of odontogenic cysts that have grown into the nasal cavity it is advisable to block the nasopalatine nerve in the middle nasal passage. Modified methods of marsupialization can be

used as an independent method of treatment of odontogenic cysts of large size, or be combined with radical removal of the cyst membrane. The use of ultrasound medical techniques reduces the risk of damage to adjacent soft tissues during enucleation of bone membranes in complex topographic and anatomical areas. The use of modern laser technologies and medical radiophysical equipment can increase the effectiveness of surgical treatment of odontogenic jaw cysts. The use of endovideosurgery techniques reduces the percentage of intraoperative complications. The introduction of computer spatial imaging of anatomical objects in dental practice has made it possible to develop new surgical technologies for precision-guided osteotomy and resection of the tips of the roots of masticatory teeth adjacent to the shells of radicular jaw cysts.

Conclusion. In modern clinical practice, technical developments are used, which are based on the latest advances in laser optics, radio physics, bioacoustics, computer technology, which minimizes injuries during cystectomy operations, reduces the frequency of intraoperative complications. Individual-anatomical features of innervation of the maxillofacial area should be taken into account during local anesthesia, cystectomy and cystotomy operations in the jaw bones.

Keywords: odontogenic jaw cysts, surgical treatment, anesthesia, modern technologies.

ORCID and contributionship:
Oleg Ya. Mokryk : 0000-0002-4237-3812 [A, C, D, F]
Solomiya T. Havryltsiv : 0000-0002-0528-3607 [B, F]
Mariya M. Kornienko : 0000-0002-4345-6775 [C, D]
Denys B. Petrow : 0000-0002-5142-7210 [A, C]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleg. Ya. Mokryk
Danylo Halytsky Lviv National Medical University,
Department of Surgical Dentistry and Maxillofacial Surgery
Dental Clinic of LNMU
69v, Pekarska Str., Lviv 79000, Ukraine
tel: +380677698176, e-mail: mokrikol@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.020
УДК 616.314.17-008.87–036–08–093(048.8)
Походенько-Чудакова И. О.

МИКРОБНЫЙ ФАКТОР, ЕГО РОЛЬ В РАЗВИТИИ И ТЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ПЕРИОДОНТИТА, СОВРЕМЕННОЕ НАПРАВЛЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

**Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», кафедра хирургической стоматологии;
ОО «Ассоциация оральных и челюстно-лицевых хирургов Республики Беларусь», Минск, Республика Беларусь**

Цель работы – на основании данных доступной отечественной и зарубежной специальной литературы проанализировать имеющиеся данные о роли микробного фактора в развитии и течении хронического периодонтита на современном этапе, определить нерешенные задачи и наметить направления дальнейших исследований.

Объект и методы. Проанализирована специальная литература: периодические издания за последние 10 лет, базовые руководства и монографии без срока давности. Был применен описательный метод.

Результаты. На сегодня большое число работ посвящено анализу состава и свойств бактериальной биопленки полости рта с помощью микроскопических, бактериологических и молекулярных методов исследования, применявшихся для оценки микробных факторов риска заболеваний периодонта. При этом удовлетворительные результаты консервативного лечения указанной патологии варьируют в пределах от 61,1% до 93,9%. Ситуацию усугубляет то, что апикальные периодонтиты, кистогранулемы и радикулярные кисты в 65,0% являются причиной развития тяжелых осложнений, грозящих летальным исходом. Даже вне обострения наличие очагов фокальной инфекции сопровождается сенсибилизацией организма пациента, и способствуют ее генерализации.

Накопленный за последние десятилетия опыт исследований по этиологии и патогенезу заболеваний периодонта, свидетельствует о том, что ведущая роль в формировании и развитии воспалительного процесса указанной локализации принадлежит облигатно-анаэробной и микроаэрофильной факультативно-анаэробной микрофлоре. Несмотря на значительное число исследований, посвященных этому вопросу, проблема эффективности эндодонтического лечения на современном этапе далека от ее окончательного решения, что убеждает в актуальности предпринятого исследования и его целесообразности.

Заключение. Результаты анализа специальной литературы позволяют заключить, что разработка новых рациональных комплексных методов лечения на основе глубокого анализа морфологической, микробиологической, иммунологической, биохимической, клинической и соматической составляющих продиктована не только необходимостью создания эффективных методов лечения хронического периодонтита и обоснованием их дифференцированного использования, но и потребностью в профилактических мероприятиях направленных на предотвращение развития тяжелых осложнений острой одонтогенной инфекции и ее генерализации.

Ключевые слова: микрофлора, полость рта, хронический периодонтит, корневой канал, периапикальные ткани.

Введение. Накопленный за последние десятилетия опыт исследований по этиологии и патогенезу заболеваний периодонта, свидетельствует о том, что ведущая роль в формировании и развитии воспалительного процесса указанной локализации принадлежит облигатно-анаэробной и микроаэрофильной факультативно-анаэробной микрофлоре [1, 2].

Работы многих исследователей указывают, что при хроническом апикальном периодонтите в эндодонте имеются благоприятные условия для роста многих видов условно патогенных аэробных и анаэробных микроорганизмов [3, 4]. Многочисленные публикации содержат информацию о том, что особые условия среды корневого канала обеспечивают избирательный рост анаэробных видов бактерий [3, 5]. Причем чем продолжительнее инфицирование корневого канала, тем в большей степени преобладают представители таких групп бактерий, как порфиромонады и превотеллы, фузобактерии, извитые формы, пептострептококки [6, 7]. Более того, показано, что строгие анаэробы составляют 67,0-90,0% общего состава микрофлоры [8].

Несмотря на значительное число исследований, посвященных указанному вопросу, проблема эффективности эндодонтического лечения на

современном этапе далека от ее окончательного решения [9, 10]. Это обусловлено рядов факторов. Во-первых, эндодонтическое лечение на сегодня является одним из наиболее востребуемых населением видов специализированной медицинской помощи [11, 12], так как распространенность осложненного кариеса составляет от 25,0% до 40,0% [11, 13]. Во-вторых, основной задачей обтурации корневых каналов является создание среды, неприемлемой для жизнедеятельности, размножения и образования спор, оставшихся после обработки в канале микроорганизмов [14, 15]. В-третьих, известно, что у 79,4% обследованных лиц были выявлены деструктивные изменения у верхушки корня зуба и/или пломбирование корневых каналов. При этом полноценная обтурация имела место только в 40,4% наблюдений, а потребность в повторном эндодонтическом лечении в 2,5 раза превосходила потребность в первичном эндодонтическом вмешательстве [16]. Подобная ситуация складывалась в том числе и из-за анатомических особенностей корневых каналов зубов [17].

Все перечисленные факты в совокупности убеждают в актуальности предпринятого исследования и доказывают его целесообразность.

Цель исследования – на основании данных доступной отечественной и зарубежной специальной литературы проанализировать имеющиеся данные о роли микробного фактора в развитии и течении хронического периодонтита на современном этапе, определить нерешенные задачи и наметить направления дальнейших исследований.

Материал и методы исследования. Осуществлен анализ специальной литературы, содержащей сведения о роли микробного фактора в развитии и течении хронического периодонтита.

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

Результаты исследования и их обсуждение. На текущий момент при помощи различных методов культивирования более чем 400 различных видов микроорганизмов были выделены из эндодонтических образцов зубов, с различными форами патологии [18]. При этом в первичной инфекции периапикальных очагов преобладают факультативные представители анаэробной микрофлоры, организованные в смешанные сообщества [19].

На сегодня большое число исследований посвящено анализу состава и свойств бактериальной биопленки полости рта с помощью микроскопических, бактериологических и молекулярных методов исследования, применявшихся для оценки микробных факторов риска заболеваний периодонта [19, 20].

Известно, что в структуре стоматологической заболеваемости взрослого населения хронические периодонтиты занимают третье место после кариеса зубов и пульпита [21]. При этом удовлетворительные результаты консервативного лечения указанных заболеваний определенные в отдаленные сроки наблюдения варьируют в пределах от 61,1% до 93,9% [22].

Это обусловливает то, что вопросам эндодонтического лечения зубов с хроническими формами апикальных периодонтитов уделяется значительное внимание не только со стороны специалистов в области стоматологии, но и микробиологами [23, 24].

Для ликвидации микроорганизмов при проведении эндодонтического лечения обычно используют растворы антисептиков [11, 25], которые нередко обладают избирательной антимикробной активностью [26, 27].

Очевидно, что при незначительной экспозиции антисептика невозможно обеспечить удаление всех микроорганизмов из дентина и цемента корневого канала зуба [26, 28]. При этом доказанным является тот факт, что удаление микроорганизмов и продуктов их жизнедеятельности из корневых каналов зубов является одним из наиболее важных условий, обеспечивающих успех эндодонтического лечения хронических апикальных периодонтитов [11, 29]. В этой связи необходимо проведение дальнейших исследований, обеспечивающих совершенствование известных и разработку новых комплексных методов эндодонтического лечения, включающих использование лекарственных средств, в том числе антисептиков с целью санации периапикального очага одонтогенной инфекции.

Ситуацию усугубляет тот факт, что апикальные периодонтиты, кистогранулемы и радикулярные кисты в 65,0% наблюдений являются причиной развития инфекционно-воспалительных осложнений, в том числе и тяжелых, грозящих летальным исходом [30, 31, 32, 33]. Даже вне обострения наличие таких очагов фокальной инфекции сопровождается сенсибилизацией организма пациента [34, 35], и тем самым способствуют ее генерализации [36, 37].

Заключение. Результаты проведенного анализа доступных источников специальной литературы позволяют заключить, что разработка новых рациональных комплексных методов лечения на основе глубокого анализа морфологической,

микробиологической, иммунологической, биохимической, клинической и соматической составляющих продиктована не только необходимостью создания эффективных методов лечения хронического периодонтита и обоснованием их дифференцированного использования, но и потребностью в профилактических мероприятиях направленных на предотвращение развития тяжелых осложнений острой одонтогенной инфекции и ее генерализации.

Перспективы дальнейших исследований. Разработка новых эффективных и рациональных методов лечения хронического периодонтита на основе их дифференцированного использования позволит уменьшить число фактов острой одонтогенной инфекции и ее тяжелых осложнений, что позитивно отразится на качестве жизни пациентов, повысит показатели оказания специализированной медицинской помощи и будет иметь определенное социально-экономическое значение.

References

1. Tsarev VN, Nikolaeva EN, Ippolitov EV. Parodontopatogennye bakterii – osnovnoj faktor vozniknovenija i razvitija parodontita [Periodontopatogenic bacteria of the main factors of emer-gence and development of periodontitis]. *J Microbiol Epidemiol Immunobiol*. 2017;5:101-12. [Russian]. doi: 10.36233/0372-9311-017-5-101-112
2. Korona-Glowniak I, Piatek D, Fornal E, Lukowiak A, Gerasymchuk Yu, Kedziora A, et al. Patterns of oral microbiota in patients with apical periodontitis. *J Clin Med*. 2021;10(12):2707. PMID: 34205290. PMCID: PMC8234888. doi: 10.3390/jcm10122707
3. Kukushkin VL, Dutova AA, Kukushkina EA, Kordyuk MYu, Smirnitskaya MV. Anajerobnaja mikroflora jendodonta v dinamike lechenija hronicheskogo apikal'nogo periodontita [Anaerobic endodontic microflora in dynamics of chronic apical periodontitis treatment]. *Endodontids Today*. 2018;16(4):26-7. [Russian]. doi: 10.25636/PMP.2.2018.4.6
4. Bahl R, Sandhu S, Singh K, Sahai N, Gupta M. Odontogenic infections : microbiology and management. *Contemp. Clin. Dent*. 2014;5(3):307-11. PMID: 25191064. PMCID: PMC4147804. doi: 10.4103/0976-237X.137921
5. Lima AR, Herrera DR, Francisco PA, Pereira AC, Lemos J, Abranches J, et al. Detection of *Streptococcus mutans* in symptomatic and asymptomatic infected root canals. *Clin Oral Investig*. 2021;25(6):3535-42. PMID: 33170373. PMCID: PMC8152374. doi: 10.1007/s00784-020-03676-9
6. Solov'eva ZhV. Analiz mikroflory kornevogo kanala pri jendodonticheskoj patologii po rezul'tatam pervichnogo obsledovanija pacientov [Analysis of the microflora of the root canal in endodontic pathology based on the results of the initial examination of patients]. *Int J Appl Fundam Res*. 2014;2:168-72. [Russian]
7. Prada I, Micó-Muñoz P, Giner-Lluesma T, Micó-Martínez P, Collado Castellano N, Manzano-Saiz A. Influence of microbiology on endodontic failure. Literature review. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(3):364-72. PMID: 31041915. PMCID: PMC6530959. doi: 10.4317/medoral.22907
8. Pereira RS, Rodrigues VAA, Furtado WT, Gueiros S, Pereira GS, Avila-Campos MJ. Microbial analysis of root canal and periradicular lesion associated to teeth with endodontic failure. *Anaerobe*. 2017;48:12-8. PMID: 28666877. doi: 10.1016/j.anaerobe.2017.06.016
9. Iordanishvili AK, Salmanov IB, Serikov AA. Metodologicheskie osnovy ocenki kachestva i jeffektivnosti jendodonticheskogo lechenija zubov na sovremennom jetape [Methodological basis for assessing the quality and effectiveness of endodontic dental care at the present stage]. *Endodontics Today*. 2018;4:16-21. [Russian]. doi: 10.25636/PMP.2.2018.4.4
10. Bassam S, El-Ahmar R, Salloum S, Ayoub S. Endodontic postoperative flare-up: An update. *Saudi Dent. J*. 2021;33(7):386-94. PMID: 34803278. PMCID: PMC8589595. doi: 10.1016/j.sdentj.2021.05.005
11. Glukhova EA, Mezhevikina GS. Kliniko-laboratornoe obosnovanie jeffektivnosti jendodonticheskogo lechenija [Clinical and laboratory substantiation of efficiency endodontic treatment]. *Sci Young (Erudito Juvenium)*. 2019;7(2):294-300. [Russian]. doi: 10.23888/HMJ201972294-300
12. Gomes BP, Berber VB, Kokaras AS, Chen T, Paster BJ. Microbiomes of endodontic-periodontal lesions before and after chemomechanical preparation. *J Endod*. 2015;41(12):1975-84. PMID: 26521147. PMCID: PMC7061340. doi: 10.1016/j.joen.2015.08.022
13. Petrikas AZh, Zakharova EL, Goreva LA, Tolstova OO. Kliniko-rentgenologicheskaja ocenka kachestva jendodonticheskogo lechenija [Clinical and radiological quality assessment of root canal treatment]. *Stomatologiya*. 2013;92(2):17-8. [Russian]
14. Razumova SN, Timohina MI, Bulgakova VS, Anurova AE. Faktory, obespechivajushhie kachestvennoe jendodonticheskoe lechenie [The factors that quality endodontic treatment]. *Medical and Pharmaceutical J "Pulse"*. 2015;17(2):35-6. [Russian]
15. Galonsky VG, Tarasova NV, Surdo ES, Kazantsev ME, Chernichenko AA. Novyj sposob ocenki kachestvennyh rezul'tatov jendodonticheskogo lechenija oslozhnennyh form kariesa zubov [A new methods for evaluation of qualitative results endodontic treatment of complicated dental caries]. *Avicenna Bull*. 2016;2:75-81. [Russian]

16. Bainazarova NT, Iskakova MK. Analiz kachestva jendodonticheskogo lechenija, profilaktika oslozhnenij (po dannym literatury) [Analysis of the quality of endodontic treatment, prevention of complications (according to the literature)]. *Vestnik KazNMU*. 2017;3:186-9. [Russian]
17. Shott EV, Pohodenko-Chudakova IO. Morfologicheskie osobennosti stroenija kornevyh kanalov premoljarov i moljarov verhnej cheljusti na osnovanii konusno-luchevoj komp'juternoj tomografii [Morphological features of the structure of the root canals of premolars and molars of the upper jaw on the basis of cone-beam computed tomography]. *Ukr J Med Biol Sport*. 2021;6(5):322-8. [Russian]. doi: 10.26693/jmbs06.05.322
18. Kogina EN. Mikrobiologicheskoe issledovanie soderzhimogo kornevyh kanalov v dinamike lechenija destruktivnyh form periodontita [Microbiological study of root canal content in dynamics of treatment of destructive forms of periodontitis]. *Kazan Med J*. 2018;99(1):161-6. [Russian]. doi: 10.17816/KMJ2018-161
19. Budzinski NE, Ignatiadi ON, Arutyunov AV, Digov EA. Issledovanie sostava mikroflory periapikal'nyh tkanej pri obostrenii hronicheskogo periodontita [The study of the composition of the microflora of the periapical tissues during exacerbation of chronic periodontitis]. *Kuban Sci Med Bull*. 2015;150(1):28-31. [Russian]. doi: 10.25207/1608-6228-2015-1-28-31
20. Bouillaguet S, Manoil D, Girard M, Louis J, Gaïa N, Leo S, et al. Root microbiota in primary and secondary apical periodontitis. *Front Microbiol*. 2018;9:2374. PMID: 30356779. PMCID: PMC6189451. doi: 10.3389/fmicb.2018.02374
21. Mozgovaia LA, Kosolapova Elu, Zadorina II. Optimizacija metodov lechenija hronicheskih form apikal'nogo periodontita [Treatment optimization in chronic apical periodontitis]. *Stomatologiya*. 2012;91(5):14-8. [Russian]
22. Iordanishvili A.K., Slugina A.G., Balin D.V., Serikov A.A. Vozrastnye osobennosti rasprostranennosti hronicheskih periapikal'nyh ochagov odontogennoj infekcii u vzroslyh ljudej [Age-related features of prevalence of chronic periapical foci of odontogenic infection in adults]. *Sci Pract Peer-Reviewed J "Humans and their health"*. 2015;2:23-8. [Russian]
23. Kuratov IA, Nagaeva OM, Korneeva MV, Surkov MA. Analiz prichin neudach jendodonticheskogo lechenija i udalenija zubov s diagnozom «hronicheskij apikal'nyj periodontit» [Analysis of the causes of failure of endodontic treatment and the cuses of tooth extraction with a diagnosis of chronic apical periodontitis]. *Actual Probl Dent*. 2019;15(1):28-32. [Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-28-32
24. Khalifa L, Brosh Y, Gelman D, Coppenhagen-Glazer S, Beyth S, Poradosu-Cohen R, et al. Targeting Enterococcus faecalis biofilms with phage therapy. *Appl Environ Microbiol*. 2015;81(8):2696-705. PMID: 25662974. PMCID: PMC4375334. doi: 10.1128/AEM.00096-15
25. Ferrer-Luque CM, Arias-Moliz MT, Ruíz-Linares M, Martínez García ME, Baca P. Residual activity of cetrimide and chlorhexidine on *Enterococcus faecalis*-infected root canals. *Int J Oral Sci*. 2014;6(1):46-9. PMID: 24357857. PMCID: PMC3967309. doi: 10.1038/ijos.2013.95
26. Pavlovich OA, Risovanniy SI, Nizhegorodzeva IA, Shumlivaya MO, Kamushkina LV, Risovannaya ON. Jeffektivnost' vnutrikanal'nogo primenenija preparatov gialudenta № 4 s doksiciklinom, klotrimazola i triakorta v lechenii destruktivnyh form hronicheskogo apikal'nogo periodontita na osnovanii dannyh mikrobiologicheskogo issledovanija [The effectiveness of usage Triacortum, Clotrimazole and Doxycycline for chronic apical periodontitis treatment]. *Kuban Sci Med Bull*. 2012;132(3):104-8. [Russian]
27. Dmitrieva NA, Krechina EK, Iarygina LB, Efremova NV. [Comporative evalution of antimicrobial activity of root canal irrigation agents]. *Stomatologiya*. 2013;92(5):9-11. [Russian]
28. Butvilovsky AV, Manak TN, Volodkevich DL, Omar S. Konservativnoe jendodonticheskoe lechenie: sovremennye principy i metody [Conservative endodontic treatment: modern principles and methods]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2018;2:30-3. [Russian]
29. Berdieva RR, Mamytova AB. Analiz oshibok pervichnogo jendodonticheskogo lechenija zubov s hronicheskim periodontitom (Obzor) [Error analysis of primary endodontic dentistry with chronic periodontitis (Review)]. *Int Res J*. 2020;91(1):79-82. [Russian]. doi: 10.23670/IRJ.2020.91.1.016
30. Stepanov EA, Mitrofanova NN, Stepanov DA, Mel'nikova VV. Osobennosti gnojno-septicheskoj infekcii u pacientov s patologijami cheljustno-licevoj oblasti [PSI features in patients with maxillofacial pathology]. *University Proceedings Volga Reg Med Sci*. 2019;50(2):50-61. [Russian]. doi: 10.21685/2072-3032-2019-2-5
31. Mark R, Song S, Mark P. Taking heed of the 'danger space': acute descending necrotising mediastinitis secondary to primary odontogenic infection. *BMJ Case Rep*. 2018;2018225019. PMID: 29848536. PMCID: PMC5990080. doi: 10.1136/bcr-2018-225019
32. Weise H, Naros A, Weise C, Reinert S, Hoefert S. Severe odontogenic infections with septic progress – a constant and increasing challenge: a retrospective analysis. *BMC Oral Health*. 2019;19:173. PMID: 31375095. PMCID: PMC6679486. doi: 10.1186/s12903-019-0866-6
33. Jevon Ph, Abdelrahman A, Pigadas N. Management of odontogenic infections and sepsis: an update. *Br Dent J*. 2020;229(6):363-70. PMID: 32978579. PMCID: PMC7517749. doi: 10.1038/s41415-020-2114-5

34. Naumova VN, Turkina SV, Maslak EE. Vzaimosvjaz' stomatologicheskih i somaticheskih zabolevanij: obzor literatury [Association between oral and general diseases: review of the literature]. *Volgograd J Med Res*. 2016;2:25-8. [Russian]
35. Surin AV, Pohodenko-Chudakova IO. The informative value of integral intoxication indices in patients with chronic odontogenic sinusitis of maxillary sinus. *Ukr J Med Biol Sport*. 2018;3(6):234-9. doi: 10.26693.jmbs03.06.234
36. Pohodenko-Chudakova IO, Chudakov OP, Zhavoronok SV, Barmutzkaya AZ, Kabanova SA, Kabanova AA, et al. *Klinicheskoe rukovodstvo: diagnostika, prognozirovanie i lechenie tjazhelyh oslozhnenij infekcionno-vospalitel'nyh processov cheljustno-licevoj oblasti i shei* [Clinical handbook: diagnosis, prognosis and treatment of severe complications of infectious and inflammatory processes of the maxillofacial area and neck]. Ed by IO Pohodenko-Chudakova. Minsk: Publishing center of BSU; 2016. [Russian]
37. Katola VM, Komogortseva VE. Rol' oral'nogo mikrobioma v razvitii vospalenija i somaticheskoj patologii [The role of oral microbiome in the development of inflammation and somatic pathology]. *Bull Physiol Pathol Respirat*. 2018;68:117-22. [Russian]. doi: 10.12737/article_5bla069e8a9318.69578013

УДК 616.314.17-008.87–036–08–093(048.8)

МІКРОБНИЙ ФАКТОР, ЙОГО РОЛЬ У РОЗВИТКУ ТА ПЕРЕБІГУ ХРОНІЧНОГО ПЕРІОДОНТИТУ, СУЧАСНИЙ НАПРЯМОК ДОСЛІДЖЕНЬ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Походенько-Чудакова І. О.

Резюме. *Мета роботи* – на підставі даних доступної вітчизняної та зарубіжної спеціальної літератури проаналізувати наявні дані про роль мікробного фактора в розвитку та перебігу хронічного періодонтиту на сучасному етапі, визначити невирішені завдання і намітити напрямки подальших досліджень.

Об'єкт та методи. Проаналізовано спеціальну літературу: періодичні видання за останні 10 років, базові посібники та монографії без строку давності. Був застосований описовий метод.

Результати. На сьогодні велика кількість робіт присвячена аналізу складу і властивостей бактеріальної біоплівки порожнини рота за допомогою мікроскопічних, бактеріологічних і молекулярних методів дослідження, що застосовувалися для оцінки мікробних факторів ризику захворювань періодонта. При цьому задовільні результати консервативного лікування зазначеної патології варіюють в межах від 61,1% до 93,9%. Ситуацію погіршує те, що апікальні періодонтити, кістогранульоми і радикулярні кісти в 65,0% є причиною розвитку важких ускладнень, що загрожують летальним результатом. Навіть поза загостренням наявність вогнищ фокальної інфекції супроводжується сенсибілізацією організму пацієнта, і сприяє її генералізації.

Накопичений за останні десятиліття досвід досліджень з етіології та патогенезу захворювань періодонта, свідчить про те, що провідна роль у формуванні та розвитку запального процесу зазначеної локалізації належить облігатно-анаеробної та мікроаерофільної факультативно-анаеробної мікрофлори. Незважаючи на значне число досліджень присвячених вказаному питанню, проблема ефективності ендодонтичного лікування на сучасному етапі далека від її остаточного рішення, що переконує в актуальності зробленого дослідження і його доцільності.

Заключення. Результати аналізу спеціальної літератури дозволяють зробити висновок, що розробка нових раціональних комплексних методів лікування на основі глибокого аналізу морфологічної, мікробіологічної, імунологічної, біохімічної, клінічної та соматичної складових продиктована не тільки необхідністю створення ефективних методів лікування хронічного періодонтиту і обґрунтуванням їх диференційованого використання, але і потребою в профілактичних заходах спрямованих на запобігання розвитку важких ускладнень гострої одонтогенної інфекції та її генералізації.

Ключові слова: мікрофлора, порожнини рота, хронічний періодонтит, кореневий канал, періапікальні тканини.

UDC 616.314.17-008.87–036–08–093(048.8)

Microbial Factor, Its Role in the Development and Course of Chronic Periodontitis, Current Research Direction (Literature Review)

Pohodenko-Chudakova I. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to analyze the available data about the role of the microbial factor in the development and course of chronic periodontitis at the present stage on the basis of available domestic and foreign specialized literature, to identify unsolved problems and outline directions for further research.

Materials and methods. The special literature is analyzed: periodicals for the last 10 years, basic manuals and monographs. We used descriptive method.

Results and discussion. A large number of works are devoted to the analysis of the composition and properties of bacterial biofilm of the oral cavity using microscopic, bacteriological and molecular research methods used to assess microbial risk factors for periodontal diseases. At the same time, satisfactory results of conservative treatment of this pathology vary from 61.1% to 93.9%. The situation is aggravated by the fact that apical periodontitis, cystogranulomas and radicular cysts in 65.0% are the cause of severe complications that threaten death. Even outside of exacerbation, the presence of foci of focal infection is accompanied by sensitization of the patient's body and contribute to its generalization.

The accumulated experience of research on the etiology and pathogenesis of periodontal diseases over the past decades indicates that the leading role in the formation and development of the inflammatory process of this localization belongs to obligate-anaerobic and microaerophilic facultative-anaerobic microflora. Despite a significant number of studies devoted to this issue, the problem of the effectiveness of endodontic treatment nowadays is far from its final solution, which convinces of the relevance of the research undertaken and its expediency.

Conclusion. The results of the analysis of special literature allow us to conclude that the development of new rational complex methods of treatment based on an in-depth analysis of morphological, microbiological, immunological, biochemical, clinical and somatic components is based not only on the need to create effective methods of treatment of chronic periodontitis and the justification of their differentiated use, but also on the need for preventive measures aimed at preventing the development of severe complications of acute odontogenic infection and its generalization.

The development of new effective and rational methods for the treatment of chronic periodontitis based on their differentiated use will reduce the number of cases of acute odontogenic infection and its severe complications, which will positively affect the quality of life of patients, increase the rates of specialized medical care and will have a certain socio-economic significance.

Keywords: microflora, oral cavity, chronic periodontitis, root canal, periapical tissues.

ORCID and contributionship:
Irina O. Pohodenko-Chudakova : 0000-0002-0353-0125 [A, B,C,D,E D,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Irina O. Pohodenko-Chudakova
Belarusian State Medical University,
Oral Surgery Department
apt. 63, 9-1/, Kosmonavtov St., Minsk 220116, Republic of Belarus
tel: +375296440720, +375173050244, e-mail: ip-c@yandex.ru

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.026
УДК 616.72-007.24:616.1/.9]-092
Соколова І. І., Федів О. І.

ОСТЕОАРТРОЗ ТА КОМБІНОВАНА ПАТОЛОГІЯ: ОСОБЛИВОСТІ ПАТОГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

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

Мета дослідження. Визначення ключових ланок патогенезу, що дасть змогу вдосконалити діагностично-лікувальні підходи у хворих з остеоартрозом та комбінованою патологією.

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

Результати. Сучасні науковці активно обговорюють проблеми надання медичної допомоги пацієнтам, які крім основного захворювання мають обтяжуючий вплив супутньої, поєднаної патології. В вітчизняних публікаціях зустрічаються терміни «поєднана», «супутня», «комбінована» патологія. Англомовна наукова спільнота застосовує терміни – «коморбідність», коли йдеться про ураження 2 органів чи систем та «мультиморбідність», при понад 3 захворюваннях. Проблема поєднаних патологій одна з ключових в сучасній медицині.

Остеоартроз одне із найпоширеніших захворювань в Україні та усьому світі. Виснажлива дегенеративно-дистрофічна патологія, яка поєднується з високим особистим і соціально-економічним навантаженням. За інформацією Європейського товариства з клінічних та економічних аспектів остеопорозу, остеоартриту та захворювань опорно-рухового апарату (ESCEO) та Міжнародного товариства з вивчення остеоартриту (OARSI) відомо, що на пацієнта середнього віку з остеоартрозом припадає 4 поєднані патології, в той час як у пацієнтів літнього віку, окрім остеоартрозу, діагностуються ще до 8 інших хронічних захворювань.

В клінічній практиці часто спостерігається поєднання даного захворювання з артеріальною гіпертензією та цукровим діабетом 2 типу. Однак, ще досі багато розбіжностей в думках науковців про особливості патогенезу остеоартрозу з комбінованими патологіями.

Висновки. Наукові дослідження в сучасному світі спрямовані на вивчення складних взаємин між захворюваннями, що найчастіше виявляються поєднано в одного і того ж хворого. Під час наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано дані сучасної вітчизняної, зарубіжної літератури, а також представлено дані про нові припущення щодо спільних ланок патогенезу остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету 2 типу, який поєднує порушення в системі оксидантно-протиоксидантного гомеостазу, дисбаланс протеаз-антипротеаз, протеолітичної та фібринолітичної активностей плазми крові, змін функції ендотелію, порушення мінерального обміну, вплив дефіциту вітаміну Д на подальший розвиток хронічного запалення з активацією синтезу цитокінів.

Наведені в огляді відомості є підставою припускати, що комбіновані патології виявляють потенціал до ускладнюючого перебігу одне одного, утруднюючи діагностику та тактику лікування.

Ключові слова: остеоартроз, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, оксидативний стрес, ендотеліальна дисфункція, вітамін Д.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Публікація є фрагментом планової науково-дослідної роботи 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. Важливою соціальною та медичною проблемою – є інвалідність населення, адже це відображає рівень здоров'я та якість лікувально-профілактичних заходів. Знання факторів, що формують патогенетичні ланки остеоартрозу з поєднаними патологіями є надзвичайно важливими, це та інформація, що впливає на своєчасну діагностику та лікування, є першим кроком на шляху до збереження високої якості життя хворих.

Мета дослідження. Визначення ключових ланок патогенезу, що дасть змогу вдосконалити підхід до діагностично-лікувальних заходів у таких хворих.

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

Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 36 джерел сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури, щодо патогенетичного впливу на розвиток остеоартрозу, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету

2 типу, їх тригерний механізм на розвиток та прогресування одне одного.

Результати дослідження та їх обговорення. Остеоартроз (ОА) – це захворювання з складним та недосконало вивченим патогенезом, що спричинює значне навантаження на якість життя хворого. Поза тим, створює чималий економічний тягар для людей та держави в цілому. Захворювання, для якого характерна поєднаність з іншими захворюваннями, що призводить до ускладнення перебігу, діагностики та лікування [1, 2]. Користуючись даними Центру медичної статистики МОЗ України, захворюваність в період 1993-2014 років – 266,15±11,73 випадків; 2014-2017 років – 229,84±5,60 випадків на 100000 населення. Поширеність – 1836,23±229,19 на 100000 населення в період 2014-2017 років [1]. Посилаючись на інформацію Національного опитування з питань охорони здоров'я, відомо, що 14 мільйонів людей у США мають симптоматичний ОА, більша частина з них, молодше 65 років. ОА - це патологія, яка накладає значне фінансове навантаження на ресурси, що витрачаються в сфері охорони здоров'я. Середня вартість ОА в Канаді зросла з 577 до 811 доларів для пацієнта на рік з 2003 по 2010 рік, через витрати на операції із заміни суглобів. У США дані 2015 року свідчать, що середньорічна вартість лікування ОА коливалася від 1442 до 21335 доларів [3].

ОА – мультифакторне захворювання, яке виникає під дією механічних, травматичних, метаболічних чинників в поєднанні з генетичними, які порушують цілісність клітини хрящової тканини, субхондральної кістки, відповідно з розвитком персистуючого запалення у суглобі. Внаслідок цього виникають деструктивні зміни в суглобовому хрящі та субхондральній кістці, залучаючи суглобові (м'язи, зв'язковий апарат) та внутрішньосуглобові структури [4].

Похилий вік, малоактивний спосіб життя, надмірна вага – чинники багатьох хронічних захворювань. Вважається, що від 59 до 87% людей з ОА мають щонайменше одне хронічне захворювання. За даними літератури, пацієнти з ОА мають 2,6 супутніх патологій різного ступеня тяжкості процесу; 31% мають п'ять або більше різних хронічних захворювань [5].

Посилаючись на дані літератури, спостерігається тісний взаємозв'язок між ОА та інсулінорезистентністю, що призводить до виникнення синовіїту. Формування вогнищ пошкодження хряща, кістки та виникнення запалення синовіальної оболонки часто обумовлене високим рівнем окислених ліпопротеїдів низької щільності. Крім того, відмічається висока смертність від серцево-судинних ускладнень у хворих на ОА, які мають порушення в ланках так званого «метаболічного синдрому» [6]. Нерідко можна зустріти поділ ОА на фенотипи. Компоненти метаболічного синдрому пов'язують з метаболічним фенотипом ОА, діагностична тактика та лікування якого підбирається опираючись на тригери цього структурного ендотипу [2]. Мета-аналіз 2016 року, що включав понад мільйон учасників свідчить про високу поширеність серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед пацієнтів з ОА [7]. Що найгірше, дані пацієнти потрапляють в групу з підвищеним ризиком передчасної смерті через ССЗ [8]. Поздовжнє когортне дослідження свідчить, що люди з ОА мають високий ризик розвитку АГ упродовж восьмирічного дослідження [9]. Оскільки у хворих артрозом часто поєднується з ускладнюючими чинниками, а саме: похилий вік, надмірна вага, зниження фізичної активності, малорухливий спосіб життя, то ймовірно ці фактори відіграють важливу роль в розвитку гіпертонії [10].

Донедавна вважалося, що основною причиною ОА є надмірна вага, тобто зношення хондроцитів внаслідок тривалого надмірного механічного тиску [11]. Однак, за даними літературних джерел, отримуємо інформацію про участь перекисного окиснення ліпідів в деградації суглобового хряща [12]. Відомо, що гіперхолестеринемія, що провокує розвиток атеросклерозу, пов'язана з ризиком виникнення ОА незалежно від ожиріння [13]. Експериментальне дослідження на мишах показало, що високий рівень ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) призводить до посилення синовіального запалення, прискорює руйнування суглобового хряща, та утворення кісткових шпор [14]. Крім того, виявляється синовіальна активація та посилена продукція прозапальних цитокінів, що призводить до прогресування ОА [15]. Надмірне виділення прозапальних цитокінів, порушення мікроциркуляції, надмірна кількість продуктів пероксидації, призводять до порушення рівноваги ендотеліну-1 та кінцевих метаболітів NO, десквамованих ендотеліальних клітин, пошкодження ендотелію судин, спазму судин та відповідно до підвищення загального периферійного опору, що призводить до підвищення артеріального тиску. Водночас, у хворих з АГ спостерігається перерваний кровотік у субхондральній кістці, що спричинює порушення кісткового метаболізму, в той же час інший механізм запускає апоптоз остеобластів [16]. Тобто, ізольований ОА запускає механізми на розвиток АГ, а в коморбідності ці патології ускладнюють, стимулюють та підсилюють важкість перебігу одне одного. ОА та цукровий діабет 2 типу (ЦД 2 типу) часто співіснують випадково, через їх високу поширеність та спільні фактори ризику. 47,3% хворих на ЦД 2 типу мають супутній ОА [17]. У мета-аналізі 49 досліджень, в якому взяли участь більше мільйона учасників, науковці встановили, що ОА та ЦД

2 типу були суттєво асоційовані. Співвідношення ЦД 2 типу у популяції з ОА порівняно з популяцією без ОА становило 1,41 (95% ДІ 1,21, 1,65), а поширеність ЦД 2 серед пацієнтів з ОА становила 14 %. Наявність ОА у популяції ЦД 2 типу порівняно з популяцією, що не має ЦД 2 типу становила 1,46 (95% ДІ 1,08, 1,96) [18]. Існує думка науковців про шляхи впливу ЦД 2 типу на ОА: гіперглікемія стимулює процес пошкодження та загибелі клітин шляхом окислення, активуючи запальні цитокіни, збільшуючи навантаження кінцевими продуктами анаеробного гліколізу, що призводить до вироблення синовіоцитами і хондроцитами медіаторів запалення та деградації, змінюючи структуру хряща, субхондральної кістки [19]. Щодо інсулінорезистентності – вона відіграє роль як на місцевому рівні, так і системно викликаючи запальний стан низького ступеня важкості [20]. Роль інсуліну в патогенезі розвитку ОА теж має своє місце. В хондроцитах розташовані функціональні рецептори інсуліну, які реагують на фізіологічні концентрації гормону. У хворих ОА кількість цих рецепторів зменшується. Припускається, що надлишок інсуліну, який спостерігається у пацієнтів з ЦД 2 типу, може пошкоджувати хрящ [21].

Поживні речовини хрящова тканина отримує від з'єднання з субхондральною кісткою та синовіальною рідиною через порожнину суглобу, адже є не васкуляризованою та з відсутністю іннервації. Хондроцити – це гліколітичні клітини, які експресують транспортери глюкози (GLUT) (особливо GLUT-1, GLUT-3 і GLUT-9), високочутливі до концентрації глюкози в середовищі та здатні адаптувати експресію GLUT за нормальних умов. Однак, адаптивні властивості хондроцитів до місцевого рівня глюкози втрачаються при ОА, що призводить до надмірного поглинання глюкози, піддаючись впливу її надмірної токсичності [22]. Місцева гіперглікемія призводить до зниження хондрогенної диференціації мезенхімальних, м'язових і жирових стовбурових клітин, що ще більше зменшує потенційну регенерацію хряща, яка вже самостійно знижена при ОА [23].

Відомо, що кінцеві продукти гліколізу накопичуються в клітинах і тканинах при високій концентрації глюкози та з часом змінюють механічні властивості хряща, включаючи жорсткість і стійкість. Є тригером для утворення мітохондріально активних форм кисню та оксид азоту та вивільнення цитокінів хондроцитами, підвищує експресію матричної металопротеїнази [22].

За даними клінічних спостережень частота синовіїту у хворих на ОА з ЦД 2 типу вища, ніж у пацієнтів без діабету [24]. В синовіальній рідині виявляється високий рівень макрофагів та значно підвищений рівень ФНП-α у порівнянні з ізольованим ОА. Окисне фосфорилювання інсулінових рецепторів і специфічних протеїнкіназ пригнічене в культурах фібробластоподібних синовіоцитів у пацієнтів із ОА та ЦД 2 типу, що підтверджує наявність резистентності до інсуліну [25].

При діабетичному прогресуючому ОА відмічається втрата субхондральної кістки, знижується мінеральна щільність кістки, збільшується її пористість, порушується ремоделювання кісток [26].

Захисна, метаболічна та механічна – це ті функції, що належать кістковій тканині. Впродовж життя в ній відбуваються активні процеси перебудови для постійного відновлення ушкодженої ділянки. Основна роль припадає остеобластам, які відповідають за утворення та мінералізацію кісткової тканини, і остеокластам, яким належать процеси резорбції. Вагомою частиною цього процесу є підтримання кальцій-фосфорного гомеостазу, що ретельно контролюється кальційрегулюючими гормонами, а саме: паратиреоїдним гормоном (ПТГ), кальцитоніном, вітаміном D та цитокінами [27]. ІЛ-6 стимулює процеси остеокластогенезу, на дію ПТГ виробляються остеобласти, які є регуляторами гомеостазу кальцію. Останній стимулює остеобласти до кісткоутворення та остеокласти до кісткової резорбції [28]. Крім того, прозапальний ІЛ-6 може призвести до втрати кісткової маси шляхом індукції ліґанда рецептора-активатора ядерного фактора каппа-β, який є родинним до фактора некрозу пухлин-α [27].

Основна функція вітаміну Д полягає в підтримці сталості кальцію та фосфору. Також відмічається його роль в імунній, серцево-судинній системі. Гіповітаміноз вітаміну Д розглядають, як один із компонентів в патогенезі АГ, ожиріння, ЦД 1 та 2 типу, ОА та ревматоїдного артриту, тощо [29].

Деякі дослідники припускають, що вітамін D і рецептори вітаміну Д (VDR) можуть відігравати важливу роль у регуляції синтезу NO [30], який є вазодилататором та захищає судини від запалення і судинних уражень. У своїх спостереженнях науковці виявили зв'язок між дефіцитом вітаміну D і підвищеним окислювальним стресом або зниженою антиоксидантною активністю [31]. Крім того, концентрації 25(OH)D в сироватці крові обернено корелювали з ендотеліальною дисфункцією, яку оцінювали за дилатацією, виміряною через кровотік плечової артерії у пацієнтів. Також відмічають роль вітаміну Д у регуляції функції ендотелію [32]. Метааналіз, проведений для вивчення взаємозв'язку між статусом вітаміну D та частотою ЦД 2 типу, продемонстрував, що рівень вітаміну Д в сироватці >25 нг/мл на 43% зменшує ризик розвитку ЦД 2 типу, порівняно з тими, у яких рівень вітаміну Д <14 нг/мл [33].

Роль вітаміну Д в розвитку та прогресуванні ОА наразі викликає більше питань, ніж відповідей. Експериментальні дослідження на щурах виявили дефіцит вмісту протеогліканів у матриксі та появу осередків розшарування у тварин з гіповітамінозом [34].

В хондроцитах людини були виявлені рецептори вітаміну Д, які можуть регулювати продукцію деградативних ферментів екстацелюлярного матриксу, тобто матриксної металопротеїнази та простагландину Е2. Продемонстровано вплив вітаміну D шляхом біотрансформації (що стимулює синтез протеогліканів у зрілих хондроцитах) на хрящ через рецептори вітаміну D. Недостатність вітаміну D пригнічує процес клітинного ремоделювання кісток, що впливає на зміни в кістковій тканині, та може призвести до розвитку ОА через різні патофізіологічні процеси [35].

Вищевказані дані джерел вітчизняної та іноземної літератури свідчать про вплив вітаміну D на функцію ендотелію, активацію оксидативного стресу, зміни метаболічного гомеостазу кісткової тканини, що впливає на зв'язок між дефіцитними рівнями вітаміну в сироватці крові та запускаючи патомеханізми розвитку та прогресування ОА з АГ і ЦД 2 типу, погіршуючи перебіг одне одного, ускладнюючи діагностику та тактику лікування.

Висновки. Хворі на ОА зі зростаючим рівнем супутньої патології є складним викликом для медичного обслуговування, щодо діагностики, лікування та профілактики. Зі зростанням коморбідності ускладнюється патогенетична ланка їх взаємозалежностей. Потрібні подальші поглиблені дослідження, що дозволять підбирати ефективні й економічно вигідні діагностичні рішення і схеми лікування.

Перспективи подальших досліджень. На підставі проведеного аналізу літератури встановлено, що до теперішнього часу питання вибору оптимальної тактики діагностики та лікування ОА у поєднанні з комбінованою патологією, все ще залишається дуже дискусійним та неоднозначним, тому існує необхідність поглибленого вивчення даної тематики, розробки комплексного диференційованого підходу до діагностики та лікування даних пацієнтів.

References

1. Dolgopolov OV, Polishko VP, Jarova ML. Epidemiologija zahvorjuvan kistkovo-mjazovoi systemy v Ukrai'ni za period 1993-2017rr. [Epidemiology of diseases of the musculoskeletal system in Ukraine for the period 1993-2017]. *Visnyk ortopedii, travmatologii ta protezuvannja*. 2019;4:101-8. [Ukrainian]
2. Grässel S, Muschter D. Recent advances in the treatment of osteoarthritis. *Faculty Rev.* 2020;9:1-15. PMID: 32419923. PMCID: PMC7199286. doi: 10.12688/f1000research.22115.1
3. Vina ER, Kwoh CK. Epidemiology of osteoarthritis: literature update. *Curr Opin Rheumatol.* 2018;30(2):160-7. PMID: 29227353. PMCID: PMC5832048. doi: 10.1097/BOR.0000000000000479
4. Dubkova AG, Krylova AS, Cymbaljuk TS. Suchasni aspekty likuvannja ta monitoryngu osteoartrozu kystej [Modern aspects of treatment and monitoring of osteoarthritis of the hands]. *Ukrai'ns'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2021;85:1-10. [Ukrainian]. doi: 10.32471/rheumatology.2707-6970.85.16375
5. Hawker GA. Osteoarthritis is a serious disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2019;120(5):3-6.
6. Golovach YJu. Metabolycheskyj fenotyp osteoartryta. Sovremennye vzgljady na patogenez, mehanyzmy progressyrovanyja i podhody k lechenyju [The metabolic phenotype of osteoarthritis. Modern views on pathogenesis, mechanisms of progression and approaches to treatment]. *Ukrai'ns'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2018;1(71):1-10. [Ukrainian]
7. Hall AJ, Stubbs B, Mamas MA, Myint PK, Smith TO. Association between osteoarthritis and cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol*. 2016;23:938-46. PMID: 26464295. doi: 10.1177/2047487315610663
8. Veronese N, Cereda E, Maggi S, Luchini C, Solmi M, Smith T, et al. Osteoarthritis and mortality: A prospective cohort study and systematic review with meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2016;46:160-7. PMID: 27179749. doi: 10.1016/j.semarthrit.2016.04.002
9. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Smith TO, Noale M, Schofield P, et al. Knee Osteoarthritis and Risk of Hypertension: A Longitudinal Cohort Study. *Rejuvenation Res*. 2018;21(1):15-21. PMID: 28648126. PMCID: PMC5824487. doi: 10.1089/rej.2017.1917
10. Booth FW, Roberts CK, Laye MJ. Lack of exercise is a major cause of chronic diseases. *Compr Physiol*. 2016;2:1143-1211. PMID: 23798298. PMCID: PMC4241367. doi: 10.1002/cphy.c110025
11. Yucesoy B, Charles LE, Baker B, Burchfiel CM. Occupational and genetic risk factors for osteoarthritis: a review. *Work*. 2015;50:261-73. PMID: 24004806. PMCID: PMC4562436. doi: 10.3233/WOR-131739
12. Antony B, Venn A, Cicuttini F, March L, Blizzard L, Dwyer T, et al. Correlates of knee bone marrow lesions in younger adults. *Arthritis Res Ther*. 2016;18:31. PMID: 26817452. PMCID: PMC4730612. doi: 10.1186/s13075-016-0938-9

13. Farnaghi S, Crawford R, Xiao Y, Prasadam I. Cholesterol metabolism in pathogenesis of osteoarthritis disease. *Int J Rheum Dis*. 2017;20:131-40. PMID: 28378420. doi: 10.1111/1756-185X.13061
14. De Munter W, Van Den Bosch MH, Sloetjes € AW, Croce KJ, Vogl T, Roth J, et al. High LDL levels lead to increased synovial inflammation and accelerated ectopic bone formation during experimental osteoarthritis. *Osteoarthr Cartil.* 2016;24:844-55. PMID: 26687826. 10.1016/j.joca.2015.11.016
15. Farnaghi S, Prasadam I, Cai G, Friis T, Du Z, Crawford R, et al. Protective effects of mitochondria-targeted antioxidants and statins on cholesterolinduced osteoarthritis. *FASEB J.* 2017;31:356-67. PMID: 27737897. doi: 10.1096/fj.201600600r
16. Hashimoto K, Akagi M. The role of oxidation of low-density lipids in pathogenesis of osteoarthritis: A narrative review. *J Int Med Res*. 2020;48(6):3. PMID: 32552129. PMCID: PMC7303502. doi: 10.1177/0300060520931609
17. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of doctor-diagnosed arthritis and arthritis-attributable activity limitation--United States, 2010-2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2016;62(44):869-73.
18. Louati K, Vidal C, Berenbaum F, Sellam J. Association between diabetes mellitus and osteoarthritis: systematic literature review and meta-analysis. *RMD Open*. 2015;1(1):31. PMID: 26535137. PMCID: PMC4613158. doi: 10.1136/rmdopen-2015-000077
19. Shuba NM, Voronova TD, Krylova AS, Hambir TS, Pylypenko AV. Dyferencijovanyj pidhid do likuvannja osteoartrozu z komorbidnoju patologijeju [Differentiated approach to the treatment of osteoarthritis with comorbid pathology]. *Ukrai'ns'kyj revmatologichnyj zhurnal*. 2017;68(2):1-10. [Ukrainian]
20. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016;122:198-206. PMID: 27889689. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021
21. Rosa SC, Rufino AT, Judas F, Tenreiro C, Lopes MC, Mendes AF. Expression and function of the insulin receptor in normal and osteoarthritic human chondrocytes: modulation of anabolic gene expression, glucose transport and GLUT-1 content by insulin. *Osteoarthritis Cartilage*. 2011; 19(6):719-27. PMID: 21324373. doi:10.1016/j.joca.2011.02.004
22. Veronese N, Cooper C, Reginster JY, Hochberg M, Branco J, Bruyère O, et al. Type 2 diabetes mellitus and osteoarthritis. *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(1):9-19. PMID: 30712918. PMCID: PMC6642878. doi: 10.1016/j.semarthrit.2019.01.005
23. Courties A, Sellam J. Osteoarthritis and type 2 diabetes mellitus: What are the links? *Diabetes Res Clin Pract*. 2016; 122:198-206. PMID: 27889689. doi: 10.1016/j.diabres.2016.10.021
24. Schett G, Kleyer A, Perricone C, Sahinbegovic E, Iagnocco A, Zwerina J, et al. Diabetes is an independent predictor for severe osteoarthritis: results from a longitudinal cohort study. *Diabetes Care*. 2013;36(2):403-9. PMID: 23002084. PMCID: PMC3554306. doi: 10.2337/dc12-0924
25. Hamada D, Maynard R, Schott E, Drinkwater CJ, Ketz JP, Kates SL, et al. Suppressive effects of insulin on tumor necrosis factor-dependent early osteoarthritic changes associated with obesity and type 2 diabetes mellitus. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(6):1392-402. PMID: 26713606. PMCID: PMC4882234. doi: 10.1002/art.39561
26. Wen CY, Chen Y, Tang HL, Yan CH, Lu WW, Chiu KY. Bone loss at subchondral plate in knee osteoarthritis patients with hypertension and type 2 diabetes mellitus. *Osteoarthritis Cartilage*. 2013;21(11):1716-23. PMID: 23831668. doi: 10.1016/j.joca.2013.06.027
27. Drobins'ka NV, Abragamovych OO, Abragamovych OA, Farmaga ML. Osoblyvosti kal'cijevo-fosfornogo obminu j stanu kistok u hvoryh na cyroz pechinky: diag'nostyka ta pryncypy dyferencijovanogo likuvannja (ogljad literatury ta opys klinichnogo vypadku) [Features of calcium-phosphorus metabolism and bone condition in patients with cirrhosis of the liver: diagnosis and principles of differentiated treatment (literature review and description of the clinical case)]. *Lviv Slinical Bulletin*. 2018;1/2(21-22):46-56. [Ukrainian]. doi: 10.25040/lkv2018.01.046
28. Grey A, Mitnick M-A, Masiukiewicz U, Sun BH, Rudikoff S, Jilka RL, et al. A role for interleukin-6 in parathyroid hormone induced bone resorption in vivo. *Endocrinology*. 1999;140(10):4683-90. PMID: 10499526. doi: 10.1210/endo.140.10.7036
29. Paschou SA, Kosmopoulos M, Nikas IP, Spartalis M, Kassi E, Goulis DG, et al. The impact of obesity on the association between vitamin D deficiency and cardiovascular disease. *Nutrients*. 2019;1(10):2458. PMID: 31615154. PMCID: PMC6835874. doi: 10.3390/nu11102458
30. Legarth C, Grimm D, Wehland M, Bauer J, Krüger M. The impact of vitamin D in the treatment of essential hypertension. *Int J Mol Sci*. 2018;19(2):455. PMID: 29401665. PMCID: PMC5855677. doi: 10.3390/ijms19020455
31. de la Guía-Galipienso F, Martínez-Ferran M, Vallecillo N, Lavie CJ, Sanchis-Gomar F, Pareja-Galeano H. Vitamin D and cardiovascular health. *Clin Nutr*. 2021;40(5):2946-57. PMID: 33397599. PMCID: PMC7770490. doi: 10.1016/j.clnu.2020.12.025
32. Kim DH, Meza CA, Clarke H, Kim JS, Hickner RC. Vitamin D and endothelial function. *Nutrients.* 2020;12(2):575. PMID: 32098418. PMCID: PMC7071424. doi: 10.3390/nu12020575
33. Mitri J, Muraru MD, Pittas AG. Vitamin D and type 2 diabetes: a systematicreview. *Eur J Clin Nutr*. 2011;65:1005-15. PMID: 21731035. PMCID: PMC4066381. doi: 10.1038/ejcn.2011.118

34. Povoroznjuk VV, Djeduh NV, Jakovenchuk NM. Vitamin D ta osteoartroz. [Vitamin D and osteoarthritis]. *Bol'. Sustavy. Pozvonochnyk*. 2018;8(1):7-16. [Ukrainian]
35. Vaishya R, Vijay V, Lama P, Agarwal A. Does vitamin D deficiency influence the incidence and progression of knee osteoarthritis? A literature review. *J Clin Orthop Trauma*. 2019;10(1):9-15. PMID: 30705525. PMCID: PMC6349580. doi: 10.1016/j.jcot.2018.05.012

УДК 616.72-007.24:616.1/.9]-092

ОСТЕОАРТРОЗ И КОМБИНИРОВАННАЯ ПАТОЛОГИЯ: ОСОБЕННОСТИ ПАТОГЕНЕЗА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Соколова И. И., Федив А. И.

Резюме. *Цель исследования.* Определение ключевых звеньев патогенеза, что позволит усовершенствовать диагностически лечебные подходы у больных с остеоартрозом и комбинированной патологией.

Материалы и методы. В исследовании использованы аналитический и библиосемантический методы.

Результаты. Современные ученые активно обсуждают проблемы оказания медицинской помощи пациентам, у которых помимо основного заболевания отягчающее влияние оказывают сопутствующие патологии. В отечественных публикациях встречаются термины «совмещенная», «сопутствующая», «комбинированная» патология. Англоязычное научное сообщество применяет термины – «коморбидность», когда речь идет о поражении 2 органов или систем, и «мультиморбидность», при более 3 заболеваний. Проблема сочетанных патологий одна из ключевых в современной медицине.

Остеоартроз является одним из самых распространенных заболеваний в Украине и во всем мире. Изнурительная дегенеративно-дистрофическая патология, сочетающаяся с высокой личной и социально-экономической нагрузкой. По информации Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза, остеоартрита и заболеваний опорно-двигательного аппарата (ESCEO) и Международного общества по изучению остеоартрита (OARSI) известно, что на пациента среднего возраста с остеоартрозом приходится 4 сочетанных патологий, в то время как у пациентов пожилого возраста, кроме остеоартроза, диагностируются еще до 8 других хронических заболеваний.

В клинической практике часто наблюдается сочетание данного заболевания с артериальной гипертензией и сахарным диабетом 2 типа. Однако, до сих пор много разногласий во мнениях ученых об особенностях патогенеза остеоартроза с комбинированными патологиями.

Выводы. Научные исследования в современном мире направлены на изучение сложных взаимоотношений между заболеваниями, наиболее часто проявляющимися у одного и того же больного. Во время научного поиска был проведен обзор и проанализированы данные современной отечественной, зарубежной литературы относительно данных о новых представлениях общих звеньев патогенеза остеоартроза, артериальной гипертензии, сахарного диабета 2 типа, сочетающего нарушения в системе оксидантно-противооксидантного гомеостаза, дисбаланс протеаз-антипротеаз, протеолитической и фибринолитической активности плазмы крови, изменения функции эндотелия, нарушения минерального обмена, влияние дефицита витамина Д на дальнейшее развитие хронического воспаления с активацией синтеза цитокинов.

Приведенные в обзоре сведения являются основанием предполагать, что комбинированные патологии выявляют потенциал к усложняющему течению друг друга, затрудняя диагностику и тактику лечения.

Ключевые слова: остеоартроз, артериальная гипертензия, сахарный диабет 2 типа, оксидативный стресс, эндотелиальная дисфункция, витамин Д.

UDC 616.72-007.24:616.1/.9]-092

Osteoarthrosis and Combined Pathology: Features of Pathogenesis (Literature Review)

Sokolova I. I., Fediv O. I.

Abstract. *The purpose of the study.* Identification of key links in the pathogenesis, which will improve the diagnostic and treatment approaches in such patients.

Materials and methods. Analytical and bibliosemantic methods were used in the research.

Results. Modern scientists are actively discussing the problems of providing medical care to patients who, in addition to the underlying disease, have an aggravating effect of concomitant, combined pathology. Interestingly, in the publications of domestic literature we find the terms “combined”, “concomitant”, “combined” pathology. The English-speaking scientific community uses the terms - “comorbidity” when it comes to damage to 2

organs or systems and “multimorbidity” when more than 3 diseases. The problem of combined pathologies is one of the key in modern medicine.

Osteoarthritis is one of the most common diseases in Ukraine and around the world. Exhausting degenerative-dystrophic pathology, which is combined with high personal and socio-economic burden. According to the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO) and the International Society for the Study of Osteoarthritis (OARSI), it is known that a middle-aged patient with osteoarthritis has 4 combined pathologies, including In addition to osteoarthritis, up to 8 other chronic diseases are diagnosed in old age.

In clinical practice, a combination of this disease with hypertension and type 2 diabetes is often observed. However, there are still many differences in the opinion of scientists about the pathogenesis of osteoarthritis with combined pathologies.

Conclusions. Scientific research in the modern world is aimed at studying the complex relationships between diseases that are often found in combination in the same patient. During the research the data of modern domestic and foreign literature were reviewed and analyzed and data on new ideas of common links in the pathogenesis of osteoarthritis, arterial hypertension and type 2 diabetes mellitus, which combines disorders in the system of oxidant-antioxidant, protease-antiprotease imbalance, proteolytic and fibrinolytic activities of blood plasma, changes in endothelial function, impaired mineral metabolism, the impact of vitamin D deficiency on the further development of chronic inflammation with the activation of cytokine synthesis.

The information presented in the review is a reason to assume that the combined pathologies show the potential for complicating each other, complicating the diagnosis and treatment tactics.

Keywords: osteoarthritis, hypertension, type 2 diabetes, oxidative stress, endothelial dysfunction, vitamin D.

ORCID and contributionship:
Inesa I. Sokolova : 0000-0001-9372-7951 [A, B, C, D]
Olexandr I. Fediv : 0000-0003-0108-2565 [E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Inesa I. Sokolova
Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,
Internal Medicine Department
4A, Chornomors'ka St. apt. 414, Chernivtsi 58022, Ukraine
tel: +380958534440, e-mail: sokolova.postbox@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.033
УДК 616-001.17-07-06-036
Шаповал О. В., Комаромі Н. А., Пацация М. М.

ДО ПИТАННЯ ЩОДО СПОСОБІВ ДІАГНОСТИКИ І ПРОГНОЗУВАННЯ РОЗВИТКУ УСКЛАДНЕНЬ У ПОСТРАЖДАЛИХ З ОПІКАМИ (Огляд літератури)

**Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна,
Україна**

Мета. Стаття присвячена методам, які застосовуються у комбустіологічній практиці для прогнозування загальних і місцевих ускладнень у пацієнтів з опіками.

Результати. За умови тяжкої термічної травми існує ризик розвитку у постраждалих загрожуючих життю станів, зокрема, сепсису та поліорганної недостатності. Інформативною для оцінки перебігу опікової хвороби є модифікована шкала фізіологічних розладів, яка враховує синдром системної запальної відповіді, ендогенну інтоксикацію в періоди токсемії та септикотоксемії і супутню патологію. Розвиток інтоксикації при тяжких опікових травмах вимагає визначення ступеню вираженості процесу та його оцінки у динаміці. Токсичність плазми крові вивчають за резистентністю мембран еритроцитів у реакції кислотного гемолізу, показниками еритроцитарного індексу інтоксикації, вмістом універсальних маркерів інтоксикації. Розроблені також способи біосенсорної індикації цитотоксичних факторів. Оцінка тяжкості стану постраждалих з опіками і моніторинг ефективності терапії проводиться з урахуванням рівню прокальцитоніну та пресепсину. Для визначення впливу ранового процесу на формування раннього сепсису, у хворих з опіками в капілярній зоні термічного ураження досліджують вміст гомоцистеїну, ендотеліну та оксиду азоту. Для оцінки ступеню тяжкості стану опікових пацієнтів та прогнозування розвитку ускладнень інформативними є значення інтегральних гематологічних індексів. Достовірні дані щодо глибини опікової рани отримують при використанні термотопометрії, pH-метрії, магнітно-резонансної томографії. З метою оцінки порушень та динаміки відновлення кровопостачання у зоні термічного ураження застосовують метод лазерної допплерівської флоуметрії та оптичної тканинної оксиметрії. Визначення внутрішньотканинного тиску при опіках кінцівок та внутрішньочеревного тиску при поширених опіках є способами прогнозування розвитку компартмент-синдрому. З метою контролю глікемічного статусу пацієнта, пропонується визначення рівню глікозильованого гемоглобіну. Дані мікробіологічних, цитологічних та імунологічних досліджень використовують для оцінки ризику розвитку загальних ускладнень опікової хвороби, готовності гранулюючих ран до закриття та прогнозування результатів аутодермопластики.

Висновки. Способи діагностики і прогнозування розвитку ускладнень, які застосовуються у комбустіологічній практиці, є чисельними та відрізняються різноманітністю. Пріоритетним завданням є розробка нових ефективних способів оцінки стану пацієнтів з термічною травмою і прогнозування та профілактики розвитку ускладнень при опіках.

Ключові слова: опіки, діагностика, прогнозування, ускладнення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконане дослідження є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри загальної та клінічної патології медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна «Розробити критерії діагностики та методи профілактики загальних і місцевих гнійно-септичних ускладнень опікової хвороби», № державної реєстрації 0116U000958.

Вступ. Для надання ефективної медичної допомоги постраждалим з опіковою травмою необхідна об'єктивна оцінка стану пацієнтів на етапах лікування. Для прогнозування розвитку ускладнень у пацієнтів з опіками, необхідні достовірні дані щодо глибини опікової рани, готовності гранулюючих ран до закриття, ефективності оперативних втручань та дії лікувальних засобів [1-5].

Мета роботи. Вивчення методів, які застосовуються у комбустіологічній практиці та експериментальних дослідженнях опікової травми для встановлення діагнозу, оцінки стану пацієнтів, прогнозування розвитку ускладнень та визначення ефективності лікування.

Матеріали та методи дослідження. Вивчення способів діагностики і прогнозування розвитку ускладнень при опіковій травмі проводилося шляхом аналізу даних літературних джерел.

Результати. Згідно клінічним протоколам, спеціалізована медична допомога постраждалим з термічною травмою проводиться в повному обсязі, необхідному для одужання та профілактики різноманітних ускладнень опікової хвороби. Своєчасна і достовірна оцінка глибини опікової рани і площі термічного ураження має важливе значення

для вибору методу лікування [1-5]. Для визначення глибини опікової рани, оцінки життєздатності і контролю стану тканин, які піддалися впливу термічного агенту, на етапах діагностики та лікування застосовують інструментальні та лабораторні методи, зокрема, термометрію, pH-метрію, магнітно-резонансну томографію, рентгенологічні дослідження, вимірювання внутрішньотканинного тиску, методи ранових відбитків та поверхневої біопсії, гістологічний метод тощо [1-5].

Визначення глибини опікової рани шляхом безконтактної інфрачервоної термометрії дозволяє визначати тяжкість опікового ураження на основі виявлення різниці локальної, перифокальної температури та температури на відповідних неуражених ділянках поверхні тіла. Тепловізійний контроль життєздатності пересаджених вільних шкірних трансплантатів дозволяє розпізнавати ішемічні порушення на ранніх етапах та проводити динамічне спостереження при їхній корекції [6, 7, 8]. Застосування тепловізійної діагностики глибини опікової рани при експериментальній опіковій травмі, дозволяє отримати чітку термотопографічну картину опікового ушкодження. Точність результатів тепловізійного методу діагностики підтверджується результатами гістологічного дослідження ушкоджених тканин [8].

Контактна pH-метрія опікових ран є об'єктивним методом контролю та прогнозування тяжкості перебігу ранового процесу. Показник pH рани є впливовим чинником процесу загоєння опікових ран, діапазон pH відповідає окремим фазам ранового процесу [9, 10]. Для визначення pH вмісту ран використовують pH-метр з плоским електродом для шкіри. Зсув pH ран в лужний бік на всіх стадіях ранового процесу визначений як ознака несприятливого перебігу. Отримані дані про те, що під рановими покриттями відбувається зміна лужного середовища на кисле, у результаті чого стимулюються процеси загоєння опікових ран [10].

В експерименті розроблена методика імпедансометрії з метою діагностики стану тканин при опіковому ураженні. Метод дозволяє визначати життєздатність тканин, які зазнали термічного впливу різної інтенсивності, що підтверджується результатами гістологічних досліджень. Імпедансометрія може бути застосована як спосіб експрес-діагностики та для визначення ефективності лікування [11, 12].

Важливе значення при глибоких та пограничних опіках відіграє об`єктивізація діагностики компартмент - синдрому з метою запобігання ішемічному пошкодженню тканин. Компартмент-синдром є одним із загрозливих ускладнень термічної травми, основою якого є підвищення внутрішньофасціального тиску м'язових масивів. Для прогнозування розвитку компартмент-синдрому при опіках кінцівок визначають показники внутрішньотканинного тиску [13]. В експерименті вивчений клініко-морфологічний розвиток компартмент-синдрому при опіках кінцівок у лабораторних тварин та проведена оцінка ефективності операцій некротомії. Після формування опіку проводили вимірювання внутрішньотканинного тиску, клінічну оцінку макроскопічних змін у ділянці опіку, рентгенологічне дослідження ушкодженої кінцівки, гістологічні дослідження уражених тканин. Значення 20 мм рт. ст. визначено як критична точка рівню внутрішньотканинного тиску, підвищення даного рівню є абсолютним показанням до виконання некротомії, ефективність якої можливо підвищити шляхом застосування медикаментозних препаратів [14].

У клінічних умовах наявність та ступінь вираженості місцевого гіпертензійно-ішемічного синдрому (МГІС) у пацієнтів з опіками кінцівок пропонується контролювати за допомогою вимірювання внутрішньофасціального тиску переднього футляру стегна. Паралельно з інвазивною методикою визначення внутрішньотканинного тиску, застосовують аероіонний спосіб діагностики. Даний спосіб передбачає дослідження іонного складу повітря, що видихає пацієнт («дихальна проба») у комбінації з повітрям, що оточує кінцівку («шкірна проба»). Отримані зразки досліджують на газоаналізаторі, у якості маркерів ішемічних розладів вивчають вміст іонів кисню, вуглекислого газу, аміаку, водню, азоту, сірководню, етилового спирту. Комбінація інвазивного способу визначення підфасціального тиску та аероіонної діагностики дозволяє вчасно виявити наявність МГІС. На даному етапі розробки, метод аероіонної діагностики дає змогу визначити МГІС без визначення точної локалізації та ступеню його прояву, але водночас є інформативним щодо ступеню катаболічних проявів і рівню інтоксикації [15-18].

Поширені опіки є одним з факторів ризику підвищення внутрішньочеревного тиску (ВЧТ) та розвитку абдомінального компатрмент-синдрому (АКС). Внутрішньочеревна гіпертензія є частим ускладненням у пацієнтів з важкою термічною травмою, які потребують значних об`ємів інфузійної терапії. Комплекс несприятливих фізіологічних наслідків розвивається при розповсюдженні впливу тиску на сусідні простори та порожнини, що супроводжується зменшенням серцевого викиду, обмеженням легеневої вентиляції, порушенням функції нирок і вісцеральної перфузії, підвищенням спинномозкового тиску. Розвиток АКС у хворих з опіками пов'язаний з високим рівнем смертності. При поширених опіках способом діагностики компартмент-синдрому є визначення внутрішньочеревного тиску. Доведено, що об`єм та склад

інфузійних середовищ можуть суттєво вплинути на розвиток абдомінального компатрмент-синдрому у пацієнтів з важкою термічною травмою. Таким чином, адекватна інфузійна терапія є засобом профілактики підвищення внутрішньочеревного тиску та розвитку АКС [19, 20].

Метод магнітно-резонансної томографії (МРТ) пропонується для ранньої діагностики глибини опіку, динаміки процесів у тканинах під час лікування та верифікації ускладнень, що розвиваються. Застосування МРТ при глибоких опікових ушкодженнях з послідовним якісним та кількісним аналізом МР-сигналів на дифузно-зважених і перфузійних зображеннях, а також за відстроченим накопиченням парамагнітної контрастної речовини, дозволяє отримати достатньо повну морфофункціональну характеристику не лише зон коагуляційного некрозу та неушкоджених тканинних структур, але і зон судинних порушень. У зонах некрозу можливо диференціювати ділянки судинних змін та передбачуваного відновлення микроциркуляторного русла, репарації оточуючих його тканинних структур. Визначені режими МРТ, застосування яких дає змогу оцінювати вираженість та зворотність ішемічного пошкодження, стан реґіонарного кровотоку та тканинного метаболізму. Також можливо визначати ступінь та вираженість початкових фаз запального процесу, характеристики набрякового синдрому та визначати зони незворотнього ушкодження тканин [21, 22].

Для оцінки стану кровопостачання ділянок термічного ураження та динаміки загоювання ран у хворих з опіковою травмою, у комбустіологічній практиці застосовується лазерна допплерівська флоуметрія (ЛДФ). ЛДФ не має протипоказань та виконується за допомогою лазерного аналізатора капілярного кровотоку [23-26].

ЛДФ проводять у період опікового шоку, після виконання дермабразії, по завершенню періоду опікового шоку. ЛДФ-грамму пропонується записувати впродовж 1 хвилини, для порівняння використовувати середнє з отриманих значень, результат визначати у перфузійних одиницях (ПО). Співставлення клінічних ознак, даних лабораторних досліджень та показників лазерної допплерівської флуометрії дозволяє зробити висновок, що показники мікроциркуляції більше за 0,15 ПО свідчать про збереження кровообігу у тканинах (відповідає поверхневому опіку). Якщо показники ЛДФ не реєструються або складають менш ніж 0,1 ПО, це свідчить про ураження шкіри на всю товщину (глибокий опік). Виконання ЛДФ дозволяє точно визначити наявність та площу глибокого ураження шкіри, обрати вірну хірургічну тактику [25].

Метод ЛДФ застосовується у комбустіологічній практиці для оцінки ступеня порушення кровообігу як на початковій фазі перебігу ранового процесу, так і у період регенерації ран. Досліджується активність відновлення мікроциркуляції за умови напрямленої корекції регенераторного процесу в гранулюючих ранах. Дані ЛДФ застосовуються для оцінки готовності рани до аутодермопластики та контролю відновлення мікроциркуляції у пересаджених складних шкірних клаптях [25, 26]. ЛДФ-метрія в області опікових поверхонь проводиться після клінічної оцінки стану рани за наступною методикою: датчик приладу, після попередньої обробки антисептиком, підводять до обраної для обстеження ділянки опікової рани, не здійснюючи на нього тиску. Запис ЛДФ-грами здійснюють протягом 30–40 секунд. При виявленні показників флоуметрії нижче 1,5 ПО ділянку пошкодження шкіри визначають як глибоке опікове ураження - (опік ІІБ ступеня). У випадку реєстрації показників кровотоку вище 1,5 ПО, травмована ділянка розцінюється як поверхневий опік [26].

Щодо позитивних характеристик методу ЛДФ, дослідники вказують на неінвазивність, об'єктивність та миттєвий результат. «Мінусами» даного методу вважають залежність від суб'єктивного стану пацієнта, необхідність порівняння показників з симетричними неушкодженими ділянками, визначення параметрів (значень) є індивідуальними, обов'язкова наявність комп'ютера та програми. Визначено, що показники перфузії менш за 1ПЕ відповідають глибокому пошкодженню, більш за 1.5 ПО - поверхневому опіку, при перфузії менш ніж 1.5 ПО та більш за 1ПО - мозаїчне ушкодження шкіри. Прогностично сприятливими є значення перфузії рани, наближені до показників здорової симетричної ділянки. Результати досліджень свідчать, що порушення мікроциркуляції розвивається на тлі запального процесу, пов’язаного з рановою інфекцією. Метод ЛДФ є високоінформативним як для визначення глибини опікових ран, так у якості об`єктивного критерію готовності гранулюючих опікових ран до вільної аутодермопластики [26].

Основою лікування постраждалих з глибокими опіками є активна хірургічна тактика, спрямована на якнайшвидше відновлення втраченого шкірного покриву [1-5]. При добре відпрацьованій методиці оперативних втручань, залишається високою вірогідність розвитку ускладнень у післяопераційному періоді, зокрема, лізіс або відторгнення трансплантата - що є проблемою, особливо в умовах дефіциту донорських ділянок [27, 28]. Показники стану системи про- та антиоксидантного захисту можуть слугувати прогностичними критеріями результатів оперативного лікування. Запропоноване використання показників вмісту кетодієнів, основ Шиффа та церулоплазміну у плазмі пацієнтів з локальними

глибокими ранами як маркерів ризику відторгнення аутодермотрансплантата. У якості матеріалу для дослідження використовують плазму гепаринізованої венозної крові. Встановлені оптимальні порогові значення лабораторних предикторів відторгнення. При доопераційних значеннях даних показників нижче порогових прогнозується лізіс аутодермотрансплантата, а при значеннях, вищих за порогові - сприятливий результат операції з вірогідністю 94 та 91% відповідно [28].

Термічне ураження шкірного покриву призводить до багаторівневого порушення імунної відповіді, зокрема, рецептори клітин не реагують на антигени, порушується передача антигенів та аутоантигенів лімфоцитам, розвивається дисбаланс хелперів та супресорів, дефіцит лімфоцитів, відповідальних за розпізнавання аутотканин [1, 2, 3, 29].

Стан імунної системи та репаративна здатність організму у пацієнтів з опіковою хворобою вивчають за показниками дермоцитограм у динаміці. Досліджують міграційну активність мононуклеарних клітин модифікованим методом «шкірного вікна». У препаратах оцінюють відсотковий вміст мононкулеарів по відношенню до всіх клітин відбитка, середню кількість клітин у п`яти полях зору та ступінь дегенеративних змін. У пацієнтів зі сприятливим перебігом опікової хвороби при клінічному покращенні загального стану та характеристик опікових ран, спостерігається підвищення вмісту мононуклеарів у препаратах. Клінічне погіршення загального стану та ранового процесу супроводжується зниженням вмісту мононуклеарів та появою серед них морфологічно змінених клітин [30]. Отримані дані свідчать про можливість використання показників дермоцитограм для прогнозування ускладнень при опіках, але даний спосіб має низку недоліків, зокрема, пов`язаних з неможливістю стандартного відтворення травми при скарифікації та оцінки динаміки лейкоінфільтрації у абсолютних цифрах [30, 31].

Визначення імунологічних маркерів аутосенсибілізації до клітин власної шкіри запропоноване для прогнозування приживлення вільних розщеплених аутодермотрансплантатів у пацієнтів з глибокими опіками. У постраждалих, які отримали опіки, виявляють антинуклеарний чинник, а також антитіла до ядерних антигенів шкіри, що екстрагуються. Даний метод імунологічного дослідження дозволяє своєчасно розпочати імуносупресивну терапію та запобігти відторгненню аутодермотрансплантатів [32].

Інформативними для визначення ризику розвитку ускладнень при опіках, визначення готовності гранулюючих ран до закриття, прогнозування результатів аутодермопластики та оцінки адекватності обраних засобів лікування є результати мікробіологічних, цитологічних та гістологічних досліджень. Цитологічні дослідження застосовують у якості об'єктивного критерію перебігу ранового процесу для визначення готовності опікових ран до аутодермопластики та оцінки адекватності обраних засобів лікування. Матеріал для досліджень отримують за допомогою метода ранових відбитків або виконання поверхневої біопсії гранулюючих та постнекректомічних ран пацієнтів з опіковою травмою. Отримані препарати вивчають щодо клітинного складу для визначення типу цитограми [33-36]. Використання даних цитологічних досліджень у поєднанні з мікробіологічними дозволяє покращити результати аутодермопластики, визначити ефективність лікувальних заходів, зменшити кількість оперативних втручань і терміни лікування [35, 36].

За результатами гістологічних досліджень некротизованих тканин опікової рани, видалених при оперативних втручаннях, в умовах клініки підтверджують та/або уточнюють клінічний діагноз, визначають ступінь ефективності проведеної некректомії [7, 37, 38, 39].

При вивченні опікової травми в експерименті, гістологічні дослідження застосовують для визначення реакції тканин організму на засоби місцевої та загальної дії [7, 40].

За умови тяжкої термічної травми існує ризик розвитку у постраждалих загрожуючих життю станів, зокрема, поліорганної недостатності та сепсису. При опіках площею понад 10% поверхні тіла ймовірним є розвиток синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) за рахунок імунозапальних чинників, які спричиняють дисфункцію імунної системи відповідно до ступеня опікової травми. На сьогодні доведено, що площа глибокого опіку, вік постраждалого та інгаляційні ураження пов'язані з ризиком розвитку синдрому поліорганної недостатності (СПОН), сепсису і смерті. Тяжкообпечені мають високий ризик розвитку сепсису, особливо вразливими є постраждалі віком понад 50 років, особи з поширеними (понад 30% поверхні тіла) опіками шкіри і тяжкими ураженнями дихальних шляхів [41, 42, 43]. Тому важливими складовими оцінки опікової травми є встановлення ступеня тяжкості опіку, локального або системного впливу опіків та вторинних уражень органів [1-5, 42-44].

Для оцінки загального стану пацієнта, тяжкості перебігу та результатів лікування тяжкої опікової хвороби запропонована модіфікована шкала (МПШ) SAPS (спрощена шкала фізіологічних розладів), яка враховує синдром системної запальної відповіді, ендогенної інтоксикації в періоди токсемії та септикотоксемії і супутню патологію [45]. Алгоритм діагностики бактеріального сепсису у хворих із тяжкою опіковою хворобою розроблений як

послідовність необхідних діагностичних кроків для оцінки тяжкості стану обпечених, прогнозування та ранньої діагностики септичних ускладнень. Даний алгоритм включає оцінку рівня ССВЗ, встановлення тяжкості стану пацієнтів за модифікованою прогностичною шкалою МПШ SAPS і визначення рівня прокальцитоніну (ПКТ) сироватки крові. Залежно від ступеня тяжкості стану обпеченого, алгоритм також дозволяє коригувати призначення необхідного лікування. Доведено, ПКТ є ефективним засобом ранньої діагностики бактеріального опікового сепсису та маркером проведення диференційованого діагнозу між ССВЗ неінфекційного ґенезу і сепсисом у пацієнтів з численними опіками [46]. Показником, важливішим, ніж абсолютні значення рівню ПКТ, є індивідуальна динаміка рівня прокальцитоніну у конкретного пацієнта. За даними літературних джерел, високоінформативним параметром для діагностики тяжких інфекційних ускладнень при опіковій хворобі є рівень пресепсину, який підвищується за наявності бактеріальної інфекції в організмі, що дає змогу диференціювати бактеріальне та небактеріальне запалення, своєчасно контролювати ефективність антибактеріальної терапії. Існують дані про те, що пресепсин є більш чутливим маркером розвитку септичних ускладнень опікової хвороби, ніж ПКТ [42].

Порушення цитокінового балансу організму розцінюється як важливий механізм розвитку тяжкої гнійної інфекції та сепсису. При вивченні динаміки концентрації у сироватці крові фактору некрозу пухлин-α (ФНП-α), інтерлейкінів (ІЛ-1β, ІЛ-10), у хворих з тяжкими опіками встановлена можливість застосування цих показників як біомаркерів тяжкості стану і прогнозу ускладнень. За результатами дослідження встановлено, що концентрація ФНП-α на 8-10 і 19-21 добу після травми найкраще характеризує загальну площу опіку, концентрація ІЛ-1β на 8-10 добу - тяжкість глибокого ураження і тривалість лікування, концентрація ІЛ-10 на 19 - 21 добу після травми - тяжкість глибокого ураження. Гіперреактивність, зумовлена збільшенням продукції ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-10, свідчить про підвищений ризик виникнення ускладнень. Гіпо- і ареактивність при поширених і глибоких опіках свідчить про підвищений ризик летальності. Концентрацію у сироватці ФНП-α, ІЛ-1β та ІЛ-10 доцільно використовувати як біомаркери тяжкості стану хворих і прогнозу перебігу патологічного процесу [47].

Встановлено, що інфекційні ускладнення при опіках є наслідком дефектного перебігу ранового процесу та пригнічення природних захисних систем організму, а також посилюють порушення імунологічних реакцій, які виникають в ранні строки після травми, відображають клінічний перебіг опікової хвороби та зумовлюють відстрочені місцеві й загальні ускладнення. При цьому результати лікування обпечених прямо залежать від можливості та строків елімінації токсичного вмісту опікової рани та її закриття тим чи іншим способом [41, 48, 49].

Для дослідження впливу ранового процесу на формування раннього сепсису у хворих з опіками в гострому періоді опікової хвороби в капілярній зоні термічного ураження запропоноване визначення вмісту мієлопероксидази в нейтрофільних гранулоцитах, гомоцистеїну, ендотеліну-1 та оксиду азоту в капілярній зоні термічного ураження. Дослідження проводять в гострому періоді опікової хвороби: опіковому шоці на 2–3 добу та в стадії опікової токсемії на 8-10 добу після травми. Визначено, що предикторами розвитку раннього сепсису у хворих з поширеними опіками є прогресивне зниження вмісту продуктів деградації оксиду азоту при значному підвищенні вмісту гомоцистеїну та ендотеліну-1 в капілярній крові зони термічного ураження; прогресуюче підвищення IL-6, який активує каскадний синтез прозапальних цитокінів (IL-1, IL-2, ФНП-Ĭ); різке підвищення активності макрофагів-резидентів в капілярній крові зони термічного ураження та пригнічення функціональної активності макрофагів запальних по відношенню до мікробних агентів; прогресивне зниження мієлопероксидази в нейтрофільних гранулоцитах в капілярній крові зони термічного ураження в ранні строки після травми [41].

У процесі вивчення показників системи гемостазу у пацієнтів з опіковою хворобою, при сприятливому перебігу встановлене підвищення рівню фібриногену та продуктів паракоагуляції, з помірною тенденцією до зростання у перші два тижні після травми, та зберігання активності фібринолізу і антитромбіну-III протягом захворювання. Аналіз показників протизгортувальної системи гемостазу у померлих пацієнтів виявив різке зниження активності плазмових факторів згортання крові, на тлі вираженого пригнічення фібринолітичної та антитромбінової активності плазми крові. Помітний дисонанс між різними ланками системи гемостазу, який спостерігається вже у першу добу після травми, та посилюється по мірі прогресування захворювання, може слугувати прогностичним фактором результату хвороби [50].

Розвиток ускладнень при опіковій травмі може бути пов’язаний з безсимптомним перебігом цукрового діабету. З метою контролю глікемічного статусу пацієнта при лікуванні опікової хвороби та локальних опіків, поряд з визначенням рівню глюкози крові, вивчають рівень глікозильованого гемоглобіну. Цей показник є важливим для оцінки компенсації вуглеводного обміну на протязі 1 - 3 місяців, що передували опіковій травмі, та

запропонований як прогностичний критерій ризику розвитку місцевих та загальних ускладнень у хворих з опіками [51,52].

Одним з пускових механізмів розвитку патологічних процесів при тяжкій термічній травмі є опікова інтоксикація. За даними літературних джерел, інтоксикація негативно впливає на загальний стан пацієнта, є значущим фактором розвитку ускладнень та перешкоджає процесам загоювання ран та приживлення шкіри у післяопераційному періоді [1-3, 43, 56]. З метою зниження ступеню інтоксикації застосовуються консервативні та еферентні методи детоксикаційної терапії. Ступінь ендогенної інтоксикації (ЕІ) визначають інтегральним шляхом (дослідження параметрів центральної гемодинаміки, парамеційний тест, показники ЕКГ та ЕЕГ), а також аналітичним шляхом (у якості токсикометричних критеріїв найчастіше застосовуються токсична зернистість лейкоцитів, сорбційна здатність еритроцитів, лейкоцитарний індекс інтоксикації, індекс зсуву лейкоцитів крові, рівень креатиніну, середньомолекулярних олігопептидів (СМП), продуктів перекисного окиснення, імунні комплекси (ЦИК), цитокіни) [53,55-57].

Для об`єктивної оцінки ЕІ вивчають загальну (ЗКА) та ефективну (ЕКА) концентрацію альбуміну. Наявність ЕІ у постраждалих з опіками встановлюють за зниженням рівню ЗКА та ЕКА, збільшенню рівню СМП і ЦИК. Запропонований коефіцієнт ендогенної інтоксикації $К_{ЕІ}$, який дозволяє вирахувати відносні (у порівнянні з нормою) показники ЕІ. Дослідники вважають, що визначення ЕІ на основі $К_{ЕІ}$ є більш інформативним у порівнянні з визначенням окремих показників ЕІ і, відповідно, сприяє призначенню більш адекватної дезінтоксикаційної терапії, а також оцінці її ефективності [57].

Для оцінки ЕГ запропоноване використання клітинних біоіндикаторів, у якості яких застосовують одноклітинні мікроводорості, зокрема, Dunaliella viridis (D.viridis), особливістю якої є відсутність клітинної стінки. Вплив токсичних складових сироватки крові оцінюють за змінами морфофункціональних параметрів біоіндикатору. Зокрема, визначено, що під дією сироватки крові пацієнтів з тяжкими опіками змінюється форма клітин D.viridis, значно зменшується їхня рухливість, спостерігається формування агрегатів клітин. Отримані дані свідчать про те, що застосування клітинних тест-систем є можливим для визначення ступеню інтоксикації при оцінці стану постраждалих з термічною травмою та ефективності лікувальних заходів при наданні допомоги опіковим хворим. Перспективним є визначення економічної обґрунтованості та доступності стандартних клітинних тест-систем для застосування у комбустіологічний практиці [58-60].

Заключення та перспективи подальших досліджень. Отримані дані свідчать про те, що способи діагностики і прогнозування розвитку ускладнень у постраждалих з опіками є чисельними та відрізняються різноманітністю. Пріоритетним завданням є удосконалення існуючих та розробка нових ефективних способів оцінки стану пацієнтів з термічною травмою і прогнозування та профілактики розвитку ускладнень при опіках.

References

1. *Opikova travma ta yiyi naslidky: Kerivnytstvo dlya praktychnykh likariv* [Burn injury and its consequences: A guide for general practitioners]. Pid zag red GP Kozynets, SV Slyesarenko, OYu Sorokina. Dnipropetrovsk: Presa Ukrayiny; 2008. 224 s. [Ukrainian]
2. Paramonov BA, Porembskyy YaO, Yablonskyy VG. *Ozhogy: Rukovodstvo dlya vrachey* [Burns: A Guide for Physicians]. SPb: SpetsLyt; 2000. 480 s. [Russian]
3. Grygoreva T. G. Ozhogovaya bolezn [Burn disease]. *Mezhdunar Med Zh.* 2000;6(2):53-60. [Russian]
4. Poryadok nadannya medychnoyi dopomogy khvorym z opikamy [The procedure for providing medical care to patients with burns]. Ofitsiynyy visnyk Ukrayiny vid 20.12.2013, stattya 3561, kod aktu 70555/2013. 2013;96:136. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2029-13#Text; https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z2029-13#n4
5. Minysterstvo okhorony zdorov'ya Ukrayiny (MOZ), Nakaz № 691 vid 07.11.2007. Pro zatverdzhennya protokoliv nadannya medychnoyi dopomogy khvorym z opikamy ta yikh naslidkamy [On approval of protocols for providing medical care to patients with burns and their consequences]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0691282-07#Text]
6. Kovalenko AO. Zastosuvannya termometriyi dlya vyznachennya glybyny opikiv shkiry [Application of thermometry to determine the depth of skin burns]. *Klin Khirurgiya*. 2015;(4):66-68. [Ukrainian]
7. Protsenko OS, Shapoval OV, Teslenko GO, Rodionov MO, Voshchylin BR, Yeletskyy MS. Klinichni ta eksperymentalni doslidzhennya tkanyn pry termichnykh poshkodzhennyakh [Clinical and experimental studies of tissues with thermal damage]. *Aktualni Problemy Suchasnoyi Medytsyny*. 2019;3:4-13. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.04.044

8. Boyko VV, Kravtsov AV, Ysaev YuY, Kozyn YuY, Kurbanov TA, Moseyko NYu. Sravnytelnaya termotopografyya ozhogovogo porazhenyya [Comparative thermotopography of burn lesions]. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2017;5-6(86-87):15-21. [Russian]
9. Sayaka O, Ryutro I, Yukiko I. Increased wound pH as an indicator of local wound infection in second degree burns. *Burns*. 2014;41(4):820-824. PMid: 25468471. doi: 10.1016/j.burns.2014.10.023
10. Kovalenko OM, Kovalenko AO. Zastosuvannya rN-metriyi opikovykh ran dlya vyznachennya pokazan do rannogo khirurgichnogo likuvannya [Application of pH-metry of burn wounds to determine indications for early surgical treatment]. *Klinichna khirurgiya*. 2015;11(2):39-41. [Ukrainian]
11. Boyko VV, Kravtsov AV, Leonydov VY, Bobnev RA, Ysaev YuY, Kozyn YuY, et al. Otsenka zhyznesposobnosty obozhzhennykh tkaney metodom ympedansometryy [Evaluation of the viability of burnt tissues by impedancemetry]. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2018;3-4(90-91):18-17. [Russian]
12. Kozyn YuY, Leonydov VY, Kravtsov AV, Bobnev RA. Ustroystvo izmerenyya elektrycheskykh kharakterystyk byotkany [Device for measuring electrical characteristics of biotissue]. *Radyotekhnyka*. 2016;187:138-142. [Russian]
13. Kravtsov OV, Kurbanov TA, Kozin YuI, Tsogoyev AA, Gopko AO. Vyznachennya klinichnykh pokaznykiv vnutrishnotkanynnogo tysku pry glybokykh ta mezhovykh opikakh v zalezhnosti vid chasu termichnoyi travmy [Determination of clinical indicators of intratissue pressure in deep and borderline burns depending on the time of thermal injury]. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2020;5-6(104-105):44-50. [Ukrainian]. doi: 10.37699/2308-7005.5-6.2020.08
14. Boyko VV, Kurbanov TA, Kravtsov OV, Isayev YuI, Kravtsova OO. Klinichna dynamika zminy tkanyn pry formuvanni kompartment-syndromu pry opikakh [Clinical dynamics of tissue changes in the formation of compartment syndrome in burns]. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2020;3(102):44-49. [Ukrainian]. doi: 10.37699/2308-7005.3.2020.09
15. Tkach AV. Sposoby dyagnostyky mestnogo gypertenzyonno-yshemycheskogo syndroma u patsyentov s ozhogamy konechnostey [Methods for diagnosing local hypertension-ischemic syndrome in patients with limb burns]. *Tavrycheskyy medyko-byologycheskyy vestnyk*. 2012;1(57):245-7. [Russian]
16. Boccara D, Lavocat R, Soussi S, Legrand M, Chaouat M, Mebazaa A, et al. Pressure guided surgery of compartment syndrome of the limbs in burn patients. *Ann Burns Fire Disasters.* 2017;30(3):193-7. PMID: 29849522
17. Butts CC, Holmes JH, Carter JE. Surgical escharotomy and decompressive therapiesin burns. *J Burn Care Res*. 2020;41(2):263-269. PMID: 31504609. doi: 10.1093/jbcr/irz152
18. Strafun SS, Kozynets GP, Tkach AV. Dyagnostyka kompartment-syndroma u patsyentov s ozhogamy konechnostey [Diagnosis of compartment syndrome in patients with limb burns]. *Tavrycheskyy medyko-byologycheskyy vestnyk*. 2012;4(60):394-398. [Russian]. doi: 10.1016/j.neurenf.2011.10.005
19. Oleynyk GA, Lytovchenko AN, Lytovchenko EYu. Profylaktyka y lechenye abdomynalnogo kompartment-syndroma u bolnykh s tyazheloy termycheskoy travmoy [Prevention and treatment of abdominal compartment syndrome in patients with severe thermal trauma]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2019;1:34-41. [Russian]. doi: 10.22141/2224-0586.1.96.2019.158743
20. Schein M., Rogers P.N. *Schein's common sense emergency abdominal surgery*. 2nd Edition. Berlin-Heidelberg-NY: Springer-Verlag; 2005. 469 p. doi: 10.1007/b138098
21. Kravtsov AV, Boyko VV, Kozyn YuY. Osobennosty otsenky ozhogovogo povrezhdenyya metodom magnytorezonanasnoy tomografyy [Features of the assessment of burn damage by magnetic resonance imaging]. *Klinichna khirurgiya*. 2017;2:34-37. [Russian]
22. *Patent 106977 Ukraine*, MPK A61B 17/00. Sposib diagnostyky zmin tkanyn pislya glybokykh opikiv [A method of diagnosing tissue changes after deep burns] / Kozin YuI, Boyko VV , Kravtsov OV, Kanishcheva IM , Kravtsova OO. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Instytut zagalnoyi ta nevidkladnoyi khirurgiyi im VT Zaytseva NAMN Ukraine (UA). № u201512346; zayavl 14.12.15 ; opubl 10.05.16. Byul № 9. [Ukrainian]
23. Fystal EYa, Samoylenko GE, Fystal NN. Rol lazernoy dopplerovskoy floumetrii v vybore khyrurgycheskoy taktiki lecheniya detey s ozhogami [The role of laser Doppler flowmetry in the choice of surgical tactics for the treatment of children with burns]. *Klinichna khirurgiya*. 2009;11-12:87-88. [Russian]
24. Fystal EYa, Soloshenko VV, Fystal NN. Kontrol mykrotsyrkulyatsyy v peresazhennykh slozhnykh loskutakh s pomoshchyu lazernoy dopplerovskoy floumetryy [Control of microcirculation in transplanted complex flaps using laser Doppler flowmetry]. *Khirurgiya Ukrayny*. 2008;26(2):33-36. [Russian]
25. Kovalchuk AO, Kozynets GP. Otsinka stanu krovopostachannya dilyanok termichnogo urazhennya ta dynamiky zagoyuvannya ran u khvorykh z opikovoyu travmoyu pry mistsevomu zastosuvanni gidrogelevykh regeneratyvnykh zasobiv ta gubchastykh sorbuyuchykh materialiv [Assessment of the state of blood supply to areas of thermal damage and the dynamics of wound healing in patients with burns with local application of hydrogel regenerative agents and spongy sorbents]. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2015;3:85-90. [Ukrainian]

26. Yurova YuV, Shlyk YV. Sovremennye vozmozhnye sposoby opredelenyya gotovnosty granulyruyushchykh ran k svobodnoy autodermoplastyke u patsyentov s termycheskoy travmoy [Influence of microbial wound dissemination and microcirculation on the results of skin engraftment]. *Vestnyk khyrurgyy ymeny YY Grekova*. 2013;172(1):60-64. [Russian]. doi: 10.24884/0042-4625-2013-172-1-060-064
27. Shapoval OV. Chastota, kharakter i ryzyk rozvytku ranovykh uskladnen u postrazhdalykh z termichnoyu travmoyu [Frequency, nature and risk of wound complications in victims of thermal trauma]. *Eksperymentalna i klinichna medytsyna*. 2015;2(67):133–137. [Ukrainian]
28. Yarets YuY, Novykova YA. Laboratornyy prognoz ryska ottorzhenyya autodermotransplantata [Laboratory prognosis of autodermotransplant rejection risk]. *Vestnyk khyrurgyy*. 2010;2:34-38. [Russian]
29. Gusak VK, Fystal EYa, Speranskyy YY. Otsenka tyazhesty endogennoy yntoksykatsyy y vybor metoda detoksykatsyonnoy terapyy u obozhzhyonnykh po dannym leykotsytogrammy y byokhymycheskogo monytorynga [Estimation of severity of endogenous intoxication and choice of a method of detoxification therapy at burnt according to the leukocytogram and biochemical monitoring]. *Klynycheskaya laboratornaya dyagnostyka*. 2000;10:36. [Russian]
30. Vykhryev VS, Glybyn VN, Shevchenko MA. Dynamyka pokazateley dermotsytogramm y reparatyvnye sposobnosty organyzma u obozhzhennykh [Dynamics of dermocytogram parameters and reparative abilities of the body in burnt]. *Vestnyk khyrurgyy*. 1988;140(4):68-71. [Russian]
31. Smotryn SM. Tsytologycheskye metody yzuchenyya pervoy fazy ranevogo protsessa [Cytological methods of studying the first phase of the wound process]. *Zhurnal Grodnenskogo medytsynskogo unyversyteta.* 2003;1:6-9. [Russian]
32. Soloshenko VV. Mozhlyvosti prognozuvannya pryzhyvlennya vilnykh rozshcheplenykh autodermotransplantativ u shakhtariv, yaki postrazhdaly vid glybokykh opikiv [Possibilities of predicting engraftment of free split autodermotrans in miners affected by deep burns]. *Ukrayinskyy medychnyy chasopys*. 2012;4(90):VII/VIII. [Ukrainian]
33. Pokrovskaya MP, Makarov. MS. *Tsytologyya ranevogo ekssudata kak pokazatel protsessa zazhyvlenyya rany* [Cytology of wound exudate as an indicator of the wound healing process]. M: Medgyz; 1942. 44 s. [Russian]
34. Kamaev MF. *Infitsirovannaya rana i ee lechenye* [Infected wound and its treatment]. Monografyya. M: Medytsyna; 1962. 189 s. [Russian]. doi: 10.2307/1439497
35. Bogdanov SB, Marchenko DN, Pavlyuk KS, Gospyrovych OV, Artemova EA, Mukhanov ML. Tsytologycheskoe obosnovanye prymenenyya vakuumnoy terapyy v kombustyologyy [Cytological substantiation of application of vacuum therapy in combustiology]. *Vestnik khirurgii imeny YY Grekova*. 2020;179(6):44-49. [Russian]. doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-44-49
36. Kravtsov OV, Shapoval OV, Kozin YuI, Isayev YuI, Tsogoyev AA, Kurbanov TA, et al. Zastosuvannya tsytologichnykh doslidzhen dlya vyznachennya gotovnosti opikovykh ran do autodermoplastyky [Application of cytological tests to determine the readiness of burn wounds for autodermoplasty]. *Kharkivska khirurgichna shkola*. 2020;2(101):182-187. [Ukrainian]. doi: 10.37699/2308-7005.2.2020.35
37. Protsenko OS, Kravtsov OV, Shapoval OV, Teslenko GO. Algorytm gistologichnogo doslidzhennya pry eksperymentalnykh opikakh [Algorithm of histological examination in experimental burns]. *Zbirnyk materialiv naukovo-praktychnoyi konferentsiyi «Prykladni aspekty morfologiyi eksperymentalnykh i klinichnykh doslidzhen», Ternopil: TDMU; 2019*. 2019. s. 153-154. [Ukrainian]
38. Guzenko BV. Gistologichni doslidzhennya zagoyennya opikovykh ran u khvorykh z rannimy y piznimy terminamy khirurgichnykh vtruchan [Histological studies of healing of burn wounds in patients with early and late stages of surgery]. *Medytsyna transportu Ukrayiny*. 2008;3:8-14. [Ukrainian]
39. Kryzyna PS, Pysmenna OV. Patomorfologichni zminy v opikoviy rani [Pathomorphological changes in the burn wound]. *Ukrayina*. *Zdorov'ya natsiyi*. 2011;1(17):93-97. [Ukrainian]. doi: 10.1080/15245004.2011.572744
40. Protsenko OS, Kravtsov OV, Remnova NO, Shapoval OV, Dolgaya OV, Sazonova TM. Morfologichni zminy u tkanynakh shkiry shchuriv pry modelyuvanni opikovoyi travmy [Morphological changes in rat skin tissues in modeling burn injury]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2018;3(4):44-49. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.04.044
41. Kozynets GP, Osadcha OI, Kovalenko OM, Lynnyk OM. Vplyv ranovogo protsesu na formuvannya systemnoyi zapalnoyi vidpovidi ta rannogo sepsysu u khvorykh z opikamy v gostromu periodi opikovoyi khvoroby [Influence of the wound process on the formation of systemic inflammatory response and early sepsis in patients with burns in the acute period of burn disease]. *Suchasni medychni tekhnologiyi*. 2019;2(41):13–20. [Ukrainian]. doi: 10.34287/MMT.2(41).2019.33
42. Sorokina OYu, Koval MG. Skryning i diagnostyka sepsysu pry tyazhkykh opikakh [Screening and diagnosis of sepsis in severe burns]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv*. 2020;16(1):16-23. [Ukrainian]. doi: 10.22141/2224-0586.16.1.2020.196925
43. Kozynets GP, Sorokina OYu, Slyesarenko SV, Filip ZhV. Suchasne vyznachennya sepsysu ta septychnogo shoku u khvorykh z glybokymy poshyrenymy opikamy [Modern definition of sepsis and septic shock in patients with deep burns]. *Khirurgiya Ukrayiny*. 2017;1(61):109-117. [Ukrainian]

44. Aleksandrovych YuS, Gordeev VY. *Otsenochnye i prognostycheskye shkaly v medytsyne krytycheskykh sostoyanyy* [Evaluation and prognostic scales in critical medicine]. Izd-vo «Sotys»; 2007. 140 s. [Russian]
45. Guzenko BV. Modifikovana prognostychna shkala otsinky tyazhkosti perebigu ta rezultativ likuvannya tyazhkoyi opikovoyi khvoroby [Modified prognostic scale for assessing the severity of the course and results of treatment of severe burns]. *Naukovyy visnyk Uzhgorodskogo universytetu. Seriya Medytsyna*. 2006;27:34–38. [Ukrainian]
46. Guzenko BV. Algorytm diagnostyky opikovogo bakterialnogo sepsysu [Algorithm for the diagnosis of burn bacterial sepsis]. *Zaporozhskyy medytsynskyy zhurnal*. 2013;5:19–22. [Ukrainian]
47. Kovalenko AO, Kovalenko OM, Maltsev DV, Kazmirchuk VYe. Vyvchennya dynamiky tsytokiniv dlya otsinky tyazhkosti stanu i prognozu u khvorykh z tyazhkymy opikamy [Study of the dynamics of cytokines to assess the severity of the condition and prognosis in patients with severe burns]. *Klinichna khirurgiya*. 2014;2:49–53. [Ukrainian]
48. Kozynets GP, Slesarenko SV, Radzykhovskyy AP. *Ozhogovaya yntoksykatsyya. Patogenez, klynyka, pryntsypy lechenyya* [Burn intoxication. Pathogenesis, clinic, principles of treatment]. K: Feniks; 2004. 272 s. [Russian]
49. Kozynets GP, Slesarenko SV, Sheyman BS. Ozhogovaya yntoksykatsyya. Dyfferentsyrovannye podkhody k detoksykatsyonnoy terapyy [Burn intoxication. Differentiated approaches to detoxification therapy]. Kombustyologiya. 2003;16-17. [Russian]. Available from: http://combustiolog.ru/journal/ozhogovaya-intoksikatsiya-differentsirovanny-e-podhody-k-detoksikatsionnoj-terapii
50. Ivanenko YL, Gladylyn GP, Shulaeva NM, Ostrovskyy NV, Nykytyna VV, Veretennykov SY, et al. Prognostycheskoe znachenye gemokoagulyatsyonnykh testov u patsyentov s tyazhelymy ozhogamy [Prognostic value of hemocoagulation tests in patients with severe burns]. *Sovremennye problemy nauky i obrazovanyya*. 2016;2:56-64. [Russian]
51. Protsenko OS, Shapoval OV. Glykozylovanyy gemoglobin yak kryteriy ryzyku rozvytku uskladnen u khvorykh z opikamy [Glycosylated hemoglobin as a risk criterion for complications in patients with burns]. *Tsukrovyy diabet yak integralna problema vnutrishnoyi medytsyny: materialy naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu, prysvyachenoyi pam'yati profesora VM Khvorostinky ta 140-richchyu z dnya zasnuvannya kafedry fakultetskoyi terapiyi (vnutrishnoyi medytsyny № 3). Kharkiv: KhNMU; 2017 Sep 7*. 2017. s. 66-67. [Ukrainian]
52. Bobrovnykov AE, Tusynova SA. Analyz osobennostey techenyya ozhogovoy bolezny u patsyentov s sakharnym dyabetom [Analysis of the features of the course of burn disease in patients with diabetes mellitus]. [Russian]. Available from: http://combustiolog.ru/journal/razdel-2-ozhogovaya-bolezn-patogenez-diagnostika-klinika-lechenie/
53. Ostrovskyy VK, Mashchenko AV, Yangolenko DV, Makarov SV. Pokazately krovy y leykotsytarnogo yndeksa yntoksykatsyy v otsenke tyazhesty y opredelenyy prognoza pry vospalytelnykh, gnoynykh y gnoyno-destruktyvnykh zabolevanyyakh [Indicators of blood and leukocyte index of intoxication in the assessment of severity and determination of prognosis in inflammatory, purulent and purulent-destructive diseases]. *Klyn lab dyagnostyka*. 2006;6:50–53. [Russian]
54. Shapoval OV. Diagnostychna informatyvnist laboratornykh pokaznykiv krovi ta sechi u khvorykh z opikamy [Diagnostic informativeness of laboratory indicators of blood and urine in patients with burns]. *Medytsyna sogodni i zavtra*. 2015;1(66):101-106. [Ukrainian]
55. Gryn VK, Fystal EYa, Speranskyy YY, Kolesnykova LY. Integralnye gematologycheskye pokazately leykotsytarnoy formuly, kak kryteryy otsenky tyazhesty techenyya ozhogovoy bolezny, eyo oslozhnenyy y effektyvnosty provodymogo lechenyya [Integral hematological parameters of the leukocyte formula as a criterion for assessing the severity of burn disease, its complications and the effectiveness of treatment]. *Materialy nauchno-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Sepsys: problemy diagnostyky, terapiyi ta profilaktyky». Kharkiv; 2006 Mar 29-30.* 2006. s. 77-78. [Russian]
56. Gusak VK, Fystal EYa, Speranskyy YY. Otsenka tyazhesty endogennoy yntoksykatsyy y vybor metoda dezyntoksykatsyonnoy terapyy u obozhzhennykh po dannym leykotsytogrammy y byokhymycheskogo monytorynga [Estimation of severity of endogenous intoxication and choice of a method of detoxification therapy at the burnt according to the leukocytogram and biochemical monitoring]. *Ostrye y neotlozhnye sostoyanyya v praktyke vracha*. 2000;10:36. [Russian]
57. Matveev SB, Smyrnov SV, Tazyna EV. Dinamika endogennoy intoksykatsyy u patsyentov s obshyrnymi ozhogami [Dynamics of endogenous intoxication in patients with extensive burns]. *Klynycheskaya laboratornaya dyagnostyka*. 2013;2:10-12. [Russian]
58. Klymova EM, Lavynskaya EV. Ispolzovanye mykrovodorosly Dunaliella virirdis teodor (clorophita) v kachestve kletochnogo byoyndykatora [Use of the microalga Dunaliella virirdis teodor (clorophita) as a cellular bioindicator]. *Algologyya*. 2012;22(2):208-218. [Russian]
59. *Patent 19128 Ukraine*, MPK G01N33/49, A61B10/00. Protses diagnostyky i prognozu klinichnogo perebigu patologichnogo protsesu [The process of diagnosis and prognosis of the clinical course of the pathological

process] / Klimova OM, Bozhkov AI, Boyko VV. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Klimova OM (UA). № u200602031; zayavl 24.02.2006 ; opubl 24.02.2006. Byul № 12. [Ukrainian]

60. *Patent 48134 Ukraine*, MPK G01N33/15, C12Q1/04, C12M1/34. Sposib biosensornoyi indykatsiyi tsytotoksychnykh faktoriv biologichnoyi i khimichnoyi prirody [Method of biosensor indication of cytotoxic factors of biological and chemical nature] / Klimova OM, Bozhkov VV, Boyko VV, Kordon TI, Drozdova LA, Lavinska OV. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Derzhavna ustanova Instytut zahalnoyi ta nevidkladnoyi khirurhiyi Akademiyi Medychnykh Nauk Ukrayiny, Kharkiv (UA). № u200908958; zayavl 28.08.2009 ; opubl 10.03.2010. Byul № 5. [Ukrainian]

УДК 616-001.17-07-06-036

К ВОПРОСУ О СПОСОБАХ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ У ПОСТРАДАВШИХ С ОЖОГАМИ

Шаповал О. В., Комароми Н. А., Пацация М. М.

Резюме. *Цель.* Статья посвящена методам, которые применяются в комбустиологической практике для прогнозирования общих и местных осложнений у пациентов с ожогами.

Результаты. У пострадавших с тяжелой термической травмой существует риск развития угрожающих жизни состояний, в частности сепсиса и полиорганной недостаточности. Информативной для оценки течения ожоговой болезни является модифицированная шкала физиологических расстройств, которая учитывает синдром системного воспалительного ответа, эндогенную интоксикацию в периоды токсемии и септикотоксемии, а также сопутствующую патологию. Развитие интоксикации при тяжелой ожоговой травме требует определения степени выраженности процесса и его оценки в динамике. Токсичность плазмы крови определяют по резистентности мембран эритроцитов в реакции кислотного гемолиза, показателями эритроцитарного индекса интоксикации, содержанию универсальных маркеров интоксикации. Разработаны также способы биосенсорной индикации цитотоксических факторов. Оценка тяжести состояния пострадавших с ожогами и мониторинг эффективности терапии проводится с учетом уровней кальцитонина и пресепсина. Для определения влияния раневого процесса на формирование раннего сепсиса, у пациентов с ожогами, в капиллярной зоне термического повреждения исследуют содержание гомоцистеина, эндотелина и оксида азота. Информативными для оценки степени тяжести состояния ожоговых пациентов и прогнозирования развития осложнений являются значения интегральных гематологических индексов. Достоверные данные о глубине ожоговой раны получают при использовании термотопометрии, pH-метрии, магнитно-резонансной томографии. С целью оценки нарушения и динамики восстановления кровообращения в зоне термического повреждения, применяют метод лазерной допплеровской флоуметрии и оптической тканевой оксиметрии. Определение внутритканевого давления при ожогах конечностей и внутрибрюшного давления при обширных ожогах являются способами диагностики компартмент-синдрома. Для контроля гликемического статуса пациента определяют уровень гликозилированного гемоглобина. Данные микробиологических, иммунологических и цитологических исследований используют для оценки риска развития осложнений ожоговой болезни, готовности гранулирующих ран к закрытию и прогнозирования результатов аутодермопластики.

Заключение. Способы диагностики и прогнозирования развития осложнений, которіе применяются в комбустиологической практике, многочисленны и разнообразны. Приоритетным заданием является новых эффективных способов оценки состояния пациентов с термической травмой, прогнозирования и профилактики развития осложнений при ожогах.

Ключевые слова: ожоги, диагностика, прогнозирование, осложнения.

UDC 616-001.17-07-06-036

To the Question about the Methods Used in Combustiology Practice to Assess the Condition of Patients and Predict General and Local Complications

Shapoval O. V., Komaromi N. A., Patsatsyia M. M.

Abstract. *The aim.* The article is devoted to the methods used in combustiology practice to assess the condition of patients and predict general and local complications.

Results. With severe thermal trauma, there is a risk of developing life-threatening conditions in the victims, in particular, sepsis and multiple organ failure. Informative for assessing the course of burn disease is a modified scale of physiological disorders, which takes into account the syndrome of systemic inflammatory response, endogenous intoxication during periods of toxemia and septicotoxemia, and concomitant pathology. The development of intoxication in severe burn injuries requires determining the degree of severity of the process and its assessment in dynamics. The toxicity of blood plasma is studied by the resistance of red blood cell membranes in the acid hemolysis reaction, indicators of the red blood cell intoxication index, and the content of

universal markers of intoxication, in particular, medium-weight molecules. Methods for biosensor indication of cytotoxic factors have also been developed. Assessment of the severity of the condition of victims with burns and monitoring the effectiveness of therapy is carried out taking into account the level of procalcitonin and presepsin. To determine the effect of the wound process on the formation of early sepsis in patients with burns in the capillary zone of thermal damage, the content of homocysteine, endothelin and nitric oxide is studied. To assess the severity of the condition of burn patients and predict the development of complications, the values of integral hematological indices are informative. Reliable data on the depth of a burn wound are obtained using thermotopometry and pH measurement of burn wounds, the method of magnetic resonance imaging. In order to assess violations and dynamics of blood supply restoration in the area of thermal damage, the method of laser Doppler flowmetry and optical tissue oximetry is used. Determination of interstitial pressure in burns of the extremities and intra-abdominal pressure in common burns is a way to predict the development of compartment syndrome. To monitor the patient's glycemic status, it is proposed to determine the level of glycosylated hemoglobin. Microbiological research data is used to predict the risk of developing general complications of burn disease, as well as – together with cytological data and methods for determining the maturity of granulation tissue – to assess the readiness of granulating wounds for autodermoplasty.

Conclusion. The development of new effective ways to predict and prevent the development of complications in burns is promising.

Keywords: burns, diagnosis, prognosis, complications.

ORCID and contributionship:
Olena V. Shapoval : 0000-0002-8507-9197 [A,B,D,E,F]
Natalia A. Komaromi : 0000-0002-9888-0530 [A,B,D,E]
Merabi M. Patsatsyia : [B,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Olena V. Shapoval
V. N. Karazin Kharkiv National University,
Department of General and Clinical Pathology
6, Svobody Sq., Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380985654177, e-mail: shapoval@karazin.ua

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.044
УДК 618.193-006.04-018.98-076.5-036
Волос Л. І., Дудаш А. П.

ОСОБЛИВОСТІ ЛІМФОЇДНОГО МІКРООТОЧЕННЯ В ІНВАЗИВНОМУ ПРОТОКОВОМУ РАКУ ГРУДНОЇ ЗАЛОЗИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Метою дослідження було оцінити розподіл інфільтруючих пухлину Т-і В-лімфоцитів та NK-клітин в різних молекулярних підтипах інвазивного протокового раку грудної залози і встановити їх зв'язок зі ступенем диференціації пухлини.

Матеріали та методи. Основою наукової роботи стало комплексне морфологічне, в тому числі імуногістохімічне дослідження 193 випадків інвазивного протокового раку грудної залози. Загальногістологічна обробка зразків виконувалася відповідно до стандартної методики. Імуногістохімічні дослідження для CD3, CD20, CD56, ER, PR, c-erbB2, Ki-67 проводилися відповідно до протоколу виробника з необхідними контролями. Ступінь злоякісності визначався за модифікованою схемою P. Scarff, H. Bloom і W. Richardson. Наявність, локалізацію та інтенсивність експресії діагностичних та прогностичних біомаркерів CD3, CD20 і CD56 -позитивних клітин (Т-, В- і NK клітин відповідно) визначали за допомогою відкритої, потужної програмної платформи QuPath для аналізу біозображень.

Результати. Відмінності, отримані в даному дослідженні, варіювали в залежності від субпопуляцій імунних клітин і їх розташування в пухлинній тканині. Щільність Т- і В-лімфоцитів була більшою внутрішньопухлинно і біля інвазивного краю в нелюмінальних фенотипах в порівнянні з люмінальними А і В фенотипами. В порівнянні зі щільністю Т-лімфоцитів, В-клітинний інфільтрат був достовірно (p <0,01) менш виражений в пухлинах як люмінального, так і нелюмінального фенотипів. Найменша щільність NK-клітин серед пухлиноінфільтруючих лімфоцитів виявлялася внутрішньопухлинно при люмінальних підтипах. Відсоток інфільтратів Т- і В-клітин як всередині пухлинного вогнища, так і на інвазивному краї, а також NK-клітин на інвазивному краї був значно нижче при раку G1 і G2, ніж при раку G3 (p <0,01). Що стосується внутрішньо пухлинних NK-клітин, відмінності були виявлені тільки між ступенем диференціації G2 і G3, причому між G1 і G2 відмінності статистично не значущі (p>0,05). Якісна й кількісна оцінка інтенсивності експресії Т- і В- та NK-клітин продемонструвала також різний ступінь експресії лімфоцитів в залежності від молекулярного підтипу і розташування інфільтрату. Люмінальний підтип А характеризувався достовірним переважанням помірної експресії (2+) CD3 як внутрішньопухлинно, так і на інвазивному краї пухлини (p <0,05), в той час, як у люмінальному В та Her2+ фенотипах інтенсивність експресії CD3 переважала на рівні 1+. Потрійно негативні пухлини характеризувалися вираженою експресією (3+) CD3 внутрішньопухлинно і на інвазивному краї пухлини у всіх досліджуваних випадках.

Висновки. Пухлино-інфільтруючі лімфоцити в різних молекулярних підтипах інвазивного протокового раку грудної залози можна вважати прогностичним біомаркером. Отримані результати вказують на взаємозв'язок між лімфоїдним інфільтратом і ступенем диференціації при інвазивному протоковому раку грудної залози, особливо при його менш сприятливих молекулярних підтипах.

Ключові слова: інвазивний протоковий рак грудної залози, інфільтруючі пухлину лімфоцити.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно НДР кафедри патологічної анатомії та судової медицини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Вивчення патоморфологічних особливостей захворювань щитоподібної залози, серцево-судинної, травної, сечовидільної та репродуктивної систем і перинатального періоду з метою удосконалення їх морфологічної діагностики», № державної реєстрації 0118U000100.

Вступ. Рак грудної залози - одна з найпоширеніших злоякісних пухлин серед населення усього світу та найчастіша злоякісна пухлина у жінок [1]. Оскільки лікування раку грудної залози є

складним, необхідне більш широке розуміння біології цієї злоякісної пухлини. З точки зору прогнозу, морфології та молекулярної біології рак грудної залози розглядається сьогодні як гетерогенне захворювання, яке включає кілька суб'єктів з різною клінічною поведінкою. Навіть пухлини, що належать до одного гістологічного типу, можуть мати різний клінічний перебіг, і протоковий рак, який є найчисельнішою групою, демонструє найбільшу неоднорідність. На основі чітких генетичних закономірностей виділяють кілька молекулярних підтипів, що відрізняються за клінічною поведінкою [2, 3, 4]. Найвідоміші молекулярні підтипи раку грудної залози включають люмінальний А і В, нелюмінальний з гіперекспресією HER2-neu та потрійнонегативний [5]. Базальноподібний рак грудної залози є предметом активних дискусій, оскільки він збігається з потрійним негативним підтипом, але не є його синонімом.

Важливі теми у дослідженні раку грудної залози включають епігенетичні дослідження [6], дослідження пухлинного мікросередовища [7, 8] та дослідження додаткових імуногістохімічних факторів. На сьогоднішній день інфільтрат імунних клітин став новим прогностичним біомаркером цього злоякісного новоутворення [9, 10]. Запальний інфільтрат в мікрооточенні пухлини складається з безлічі популяцій клітин, які надають різноманітний вплив на пухлинні клітини, починаючи від стимулювання розвитку пухлини до пригнічення її росту. Взаємодія пухлинних та імунних клітин відбувається в результаті прямого міжклітинного контакту або опосередкованого молекулами, що походять з лімфоїдних клітин, наприклад рецептори, цитокіни і хемокіни.

Проведені дослідження доводять взаємодію між неопластичними та імунними клітинами і вплив на результат лікування пацієнтів [11, 12]. Пухлинне мікрооточення включає лімфоїдні клітини, Т- і В-лімфоцити, інфільтруючі пухлину, а також натуральні кілери (NK). Активність субпопуляцій Т-клітин варіюється від цитотоксичності щодо злоякісних клітин і посилення протипухлинної відповіді до індукції імунотолерантності і пригнічення імунітету [13]. Автори також повідомляють, що інфільтруючі пухлину В-лімфоцити є джерелом протипухлинних антитіл [14]. В той час, NK-клітини, подібно до Т-клітин, схильні контролювати ріст пухлини та її поширення, чим і пояснюється їх цитотоксична активність [15].

Останнім часом у науковій літературі з'являється все більше публікацій, що на клітини, які інфільтрують пухлину, істотно впливають як ракові клітини, так й інші елементи мікрооточення. Кілька авторів припускали прогностичне значення щільності лімфоцитів, що інфільтрують пухлину, та їх субпопуляцій при раку грудної залози [16], а деякі навіть вказували на те, що показники імунного походження можуть мати більшу прогностичну цінність, ніж маркери на основі пухлини [17].

Метод оцінки пухлино-інфільтруючих лімфоцитів на гістологічних препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином був вперше представлений Denkert C. et al. [18]. Нещодавно були розроблені міжнародні керівні принципи як посібник для патологів щодо гармонізації оцінки цього нового біомаркера [12]. Стромальні пухлино-інфільтруючі лімфоцити визначаються як відсоток стромальної ділянки пухлини, що містить лімфоцитарний інфільтрат без прямого контакту з пухлинними клітинами. Внутрішньопухлинні (інтратуморальні) пухлино-інфільтруючі лімфоцити визначаються як внутрішньоепітеліальні мононуклеарні клітини, що знаходяться в гніздах пухлинних клітин або безпосередньо контактують з пухлинними клітинами. При раку грудної залози пухлино-інфільтруючі лімфоцити зазвичай більше поширені у стромі порівняно з внутрішньопухлинними ділянками, і оцінка лімфоцитів у стромі виявилася як найбільш відтворюваний імунний параметр, оцінений патологоанатомами. Стандартизація оцінки пухлино-інфільтруючих лімфоцитів була основною метою Міжнародної робочої групи з імуно-онкологічних біомаркерів раку грудної залози, до складу якої входять патологи, онкологи та імунологи [12]. Робота цієї групи продемонструвала, що відтворюваність оцінки пухлино-інфільтруючих лімфоцитів можлива при раку грудної залози [18]. Це дослідження є важливим кроком на шляху до потенційного використання пухлино-інфільтруючих лімфоцитів як майбутнього біомаркера при раку грудної залози.

Таким чином, оцінка інфільтруючих пухлину лімфоцитів при раку грудної залози нещодавно була запропонована як новий, додатковий показник перебігу захворювання у пацієнта заради його можливої клінічної значущості. У майбутньому додаткові дослідження щодо участі імунних клітин у прогресуванні раку грудної залози можуть сприяти розвитку імунотерапії – нового терапевтичного підходу, спрямованого на викликання сильної ефективної протипухлинної відповіді, а також на позбавлення від ракових клітин, що вийшли з імунонагляду [19].

Мета дослідження. Оцінити розподіл інфільтруючих пухлину Т-і В-лімфоцитів та NK-клітин в різних молекулярних підтипах інвазивного протокового раку грудної залози і встановити їх зв'язок зі ступенем диференціації пухлини.

Матеріал та методи дослідження. Основою наукової роботи стало комплексне морфологічне, в тому числі імуногістохімічне дослідження 193 випадків інвазивного протокового раку грудної

залози. Цільова вибірка для дослідження формувалася ретроспективно із загального варіаційного ряду хворих на інфільтративний протоковий рак грудної залози. Дослідження базувалося на відомостях з історій хвороби та амбулаторних карт диспансерного спостереження пацієнток, котрі проходили спеціалізоване протипухлинне лікування на базі Комунального некомерційного підприємства Львівської Обласної Ради *«Львівський онкологічний* регіональний лікувально-діагностичний центр» у 2017 році. Формування вибірки відбувалося відповідно до завдань наукового 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.

У всіх випадках діагноз був верифікований гістологічно. Виконувалося морфологічне дослідження операційного матеріалу із застосуванням світлового мікроскопа Leica DM750 (Leica Microsystems GmbH). 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.), наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., ухвалене комісією з питань *етики* наукових досліджень Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Основними показниками, які бралися до уваги і утворювали поріг включення, були характеристики онкологічного процесу, зокрема клінічно, рентгенологічно (мамографічно), ультрасонографічно, МРТ і морфологічно верифікований інфільтративний протоковий рак грудної залози без віддалених метастазів (M0), відсутність (N0) чи наявність реґіонарної лімфаденопатії з морфологічно підтвердженим онкологічним походженням, що відповідає критеріям N1-3, виключення неоад'ювантного лікування. З урахуванням того, що досліджуваний матеріал набирався за 2017 рік, згідно з національними та міжнародними рекомендаціями використовувалася класифікація TNM сьомого видання.

Після проведення якісного аналізу клініко-патоморфологічної інформації, а саме стандартизації за віковими, клінічними та гістологічними параметрами вибірка із 193 хворих була розподілена на основі статусу експресії ER / PR / HER2 / neu та Ki-67 на чотири молекулярні підтипи відповідно до консенсусних визначень молекулярних підтипів St. Gallen 2015 [20] і сформовані наступні когорти: люмінальний А підтип (79 випадків); люмінальний В підтип (43 випадки); Her2/neu (39 випадків); потрійно-негативний (32 випадки).

Гістологічний тип раку встановлювався відповідно до рекомендацій ВООЗ [21]. Ступінь злоякісності визначався за модифікованою схемою P. Scarff, H. Bloom і W. Richardson [22].

Загальногістологічна обробка зразків виконувалася відповідно до стандартної методики. Імуногістохімічні дослідження проводили в серійних парафінових зрізах тканини пухлини з використанням моноклональних антитіл відповідно до стандартного протоколу. Демаскування антигену проводили шляхом інкубації зразків в Трис-ЕДТА (pH = 9,0) буфері при 97° С на водяній бані протягом 30 хвилин, пригнічували активність ендогенної пероксидази 3 % розчином перекису водню та наносили блокуючу сироватку.

Інкубацію з первинними антитілами проводили згідно інструкцій фірм-виробників, візуалізацію ІГХ-реакції виконували з використанням системи детекції DAKO EnVision+System з діамінобензидином («DAKO», США). Зрізи дозабарвлювали гематоксиліном Майєра та заключали в канадський бальзам. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) для CD3 (моноклональні кролячі антитіла, Clone SP7, Thermo scientific), CD20 (моноклональні мишачі антитіла, Clone L26, Thermo scientific), CD56 (моноклональні мишачі антитіла, Clone 123C3 Thermo scientific), рецептора естрогену ER (моноклональні кролячі антитіла, Clone SP1, Dako), рецептора прогестерону PR (моноклональні мишачі антитіла PgR 636, Dako Flex), c-erbB2 (моноклональні кролячі антитіла до Her2-neu, Clone SP3, Thermo scientific) і білка Ki-67 (моноклональні мишачі антитіла, clone MIB-1, Dako) проводилося відповідно до протоколу виробника з необхідними контролями. Для зразків зі статусом HER2-neu 2+ за результатами імуногістохімічного дослідження була проведена флуоресцентна гібридизація in situ (FISH).

Оцінка імуногістохімічного забарвлення. Предметні скельця з гістологічними зрізами, пофарбованими на CD3, CD20 і CD56, досліджували в оптичному мікроскопі Leica DM750 при малому збільшенні (×25), щоб вибрати ділянки з найбільшим позитивним інфільтратом клітин. У дослідницьких цілях до дослідження застосовувалися три системи оцінки:

1. Щільність досліджених CD3- і CD20-позитивних клітин (Т- і В-клітин відповідно) оцінювали при збільшенні (×200) як відсоток позитивно забарвлених клітин інфільтрату до загальної кількості в полі зору. Клітини, розташовані не далі за

одного 100-кратного поля від краю пухлини, вважалися «інвазивним краєм». Внутрішньопухлинну популяцію визначали як позитивно забарвлені клітини, розташовані всередині острівців пухлинних клітин або оточуючих пухлинних острівців, з прямим контактом з неопластичною тканиною. Щільність клітин оцінювали як середнє значення (%), отримане в 5 полях потужності найвищого лімфоїдного інфільтрату.

2. Інтенсивність інфільтрату CD3- і CD20-позитивних клітин додатково оцінювали відповідно до візуально-аналогової шкали. Позитивною реакцією вважали забарвлення клітин коричневого кольору з різною інтенсивністю. Оцінка була наступною: 0 - немає, 1 - слабка, 2 - помірна, 3 - інтенсивний лімфоїдний інфільтрат. Ступінь інтенсивності також визначали у відсотках до позитивно забарвлених клітин інфільтрату.
3. Для оцінки CD56-позитивних (NK) клітин позитивно забарвлені клітини досліджували при збільшенні (×200) і вибирали ділянки з найбільшою кількістю позитивних клітин. Потім позитивно забарвлені клітини підраховували в п'яти полях з високим збільшенням (×400, площа поля займає 0,2 мм^2), які представляли 1 мм^2 досліджуваної тканини. Клітини, розташовані не далі за одного поля від краю пухлини, вважалися «інвазивним краєм». Внутрішньопухлинно популяцію визначали як позитивно забарвлені клітини, розташовані всередині острівців пухлинних клітин, або позитивно забарвлені клітини, що оточують пухлинні острівці, з прямим контактом з неопластичною тканиною.

Наявність, локалізацію та інтенсивність експресії ключових діагностичних, прогностичних та прогнозних біомаркерів CD3, CD20 і CD56 -позитивних клітин (Т-, В- і NK клітин відповідно) у зрізах тканини інвазивного протокового раку грудної залози, виявлених за допомогою антитіл і систем детекції на основі хромогенних речовин, визначали за допомогою відкритої, потужної програмної платформи QuPath для аналізу біозображень. Вбудовані алгоритми сегментації клітин QuPath можуть виявляти потенційно велику кількість клітин як об'єкти в межах одного поля зору, на додаток до вимірювання клітинної морфології та експресії біомаркерів. QuPath також підтримує класифікацію різних типів клітин відповідно до цих ознак, щоб створити комплексний фенотиповий опис кожної клітини у зразку тканини. Це, у свою чергу, забезпечує кількісну клітинну карту всього зрізу тканини, яку згодом можна вибрати, запитати та відфільтрувати, щоб отримати дані зображення та виявити морфологічні тонкощі, які не відразу помітні під час традиційної патогістологічної оцінки. Все це, як правило, можна досягти за лічені хвилини, не вимагаючи спеціального обладнання.

Позитивна експресія ER і PR була встановлена, коли ≥ 1% неопластичних клітин показали позитивне імунозабарвлення. Поріг розрізнення між низькою і високою експресією Ki-67 був встановлений на рівні ≥ 20% позитивних клітин. Оцінка фарбування HER2-neu проводилася за стандартним методом [23].

Статистична обробка результатів дослідження. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою персонального комп'ютера, для аналізу даних використаний статистичний пакет Statistica® for Windows 13.0 (StatSoft Inc., ліцензія №JPZ804I382130ARCN10-J). Для всіх видів аналізу відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У теперішнє дослідження увійшли профайли 193 пацієнток з інвазивним протоковим раком грудної залози. Середній вік хворих на момент постановки діагнозу становив 54,7 років (діапазон: 28-85 років). Що стосується стадії захворювання, то переважали II і III стадії, відповідно 89 (46,11%) і 64 (33,16%) випадків. У 40 (20,73%) спостереженнях було діагностовано I стадію захворювання. Розміри пухлин грудної залози були наступні: pT1 - 61 (31,61%), pT2 - 96 (49,74%), pT3 - 19 (9,84%), pT4 – 17 (8,81%). Статус лімфатичних вузлів показав ураження (pN1-3) у понад 50,0% пацієнток. Розподіл за гістологічним ступенем злоякісності (G) був наступним: G1 - 16 (8,29%), G2 - 129 (66,84%), G3 - 47 (24,35%) і G4 - 1 (0,52%) випадків. Молекулярні підтипи включали люмінальний A - 79 (40,93%), люмінальний B - 43 (22,28%), нелюмінальний HER2-neu позитивний - 39 (20,21%) і потрійний негативний рак грудної залози (TNBC) - 32 (16,58%) випадків.

Визначено особливості лімфоїдного мікрооточення та відмінності в лімфоцитарному інфільтраті між відповідними молекулярними підтипами раку грудної залози Досліджено пухлини люмінального та нелюмінального фенотипів відповідно з рекомендаціями St Gallen 2015, зайняті інфільтратом з Т-клітин, В-клітин та NK-клітин.

Щільність Т-клітин, В-клітин та NK-клітин з урахуванням молекулярних підтипів інвазивного протокового раку грудної залози та статусу HER2-neu представлено у **таблиці 1**. Значення вимірювали як відсоток позитивно забарвлених імунних клітин до загальної кількості клітин в полі зору.

Таблиця 1 – Морфометричні параметри Т-клітин, В-клітин та NK-клітин з урахуванням молекулярних підтипів інвазивного протокового раку грудної залози; значення вимірювали як відсоток позитивно забарвлених імунних клітини до загальної кількості клітин в полі зору

Молекулярний підтип	Т-лімфоцити (CD3)		В-лімфоцити (CD20)		NK (CD56)	
	внутріш-ньо-пух-линні (%)	інвазив-ний край (%)	внутріш-ньо-пух-линні (%)	інвазив-ний край (%)	внутріш-ньо-пух-линні (%)	інвазив-ний край (%)
Люмінальний А підтип	7,15±0,13	18,75±0,64	3,21±0,12	6,66±0,15	1,02±0,03	4,39±0,12
Люмінальний В підтип/ HER2 +	14,85±0,21	39,98±3,24	5,44±0,16	17,88±0,75	1,24±0,07	5,14±0,18
Люмінальний В підтип /Кі-67 ≥20%	9,75±0,25	27,83±2,17	3,54±0,11	12,57±0,43	1,12±0,04	4,73±0,16
HER2-neu +/ нелюмінальний	23,73±1,34	45,94±2,13	5,76±0,13	25,82±1,19	2,25±0,06	6,39±0,11
Потрійно-негативний (TNBC)	28,15±2,13	48,57±2,25	6,31±0,19	20,15±0,72	2,42±0,08	7,76±0,13

Щільність Т- і В-лімфоцитів була більшою внутрішньопухлинно і біля інвазивного краю в нелюмінальних фенотипах в порівнянні з люмінальними А і В фенотипами. Щільність внутрішньопухлинних Т-лімфоцитів була найвищою в потрійному негативному раку і значно достовірно переважала за щільність в люмінальному підтипі А (p <0,01).

Аналогічним чином, люмінальний підтип А характеризувався нижчою щільністю Т-лімфоцитів біля інвазивного краю в порівнянні з потрійними негативними пухлинами, HER2-neu позитивними і люмінальним підтипом В (p <0,01) (**рис. 1**).

Для субпопуляції В-лімфоцитів щільність CD20 також збільшувалася від пухлин люмінального фенотипу до нелюмінальних потрійно негативних і HER2-neu позитивних пухлин. В-клітинний інфільтрат на інвазивному краї був більш виразний в пухлинах нелюмінального фенотипу. Але в порівнянні зі щільністю Т-лімфоцитів, В-клітинний інфільтрат був достовірно (p <0,01) менш вираже-

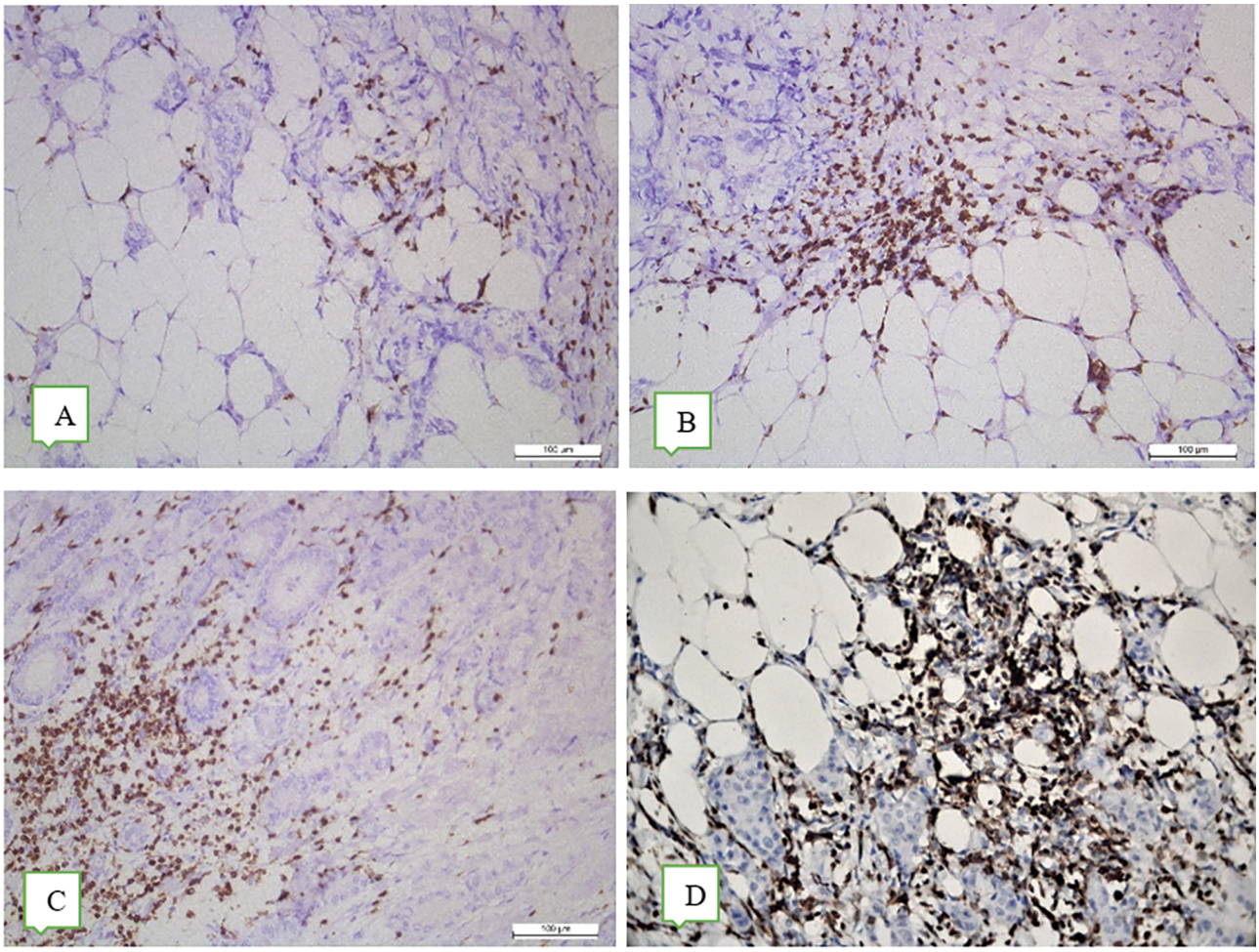

Рис. 1 – Т-лімфоцити біля інвазивного краю протокового раку грудної залози. А – Люмінальний підтип А; В – люмінальний В підтип; С – Her2/neu+; D – потрійно-негативний молекулярний підтип. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) для CD3 (моноклональні кролячі антитіла, Clone SP7, Thermo scientific). ×200

ний в пухлинах як люмінального, так і нелюмінального фенотипів (**рис. 2**).

Що стосується NK-клітин, то щільність розподілу натуральних кілерів була найнижчою в порівнянні з субпопуляціями Т- і В-лімфоцитів, як інтратуморально, так і на інвазивному краї пухлин люмінального та нелюмінального фенотипів (p <0,001) (**рис. 3**).

При дослідженні Т-лімфоцитарного інфільтрату в люмінальному фенотипі пухлин найбільша щільність CD3 виявлена на інвазивному краї люмінального В/ HER2 + в порівнянні з люмінальним А

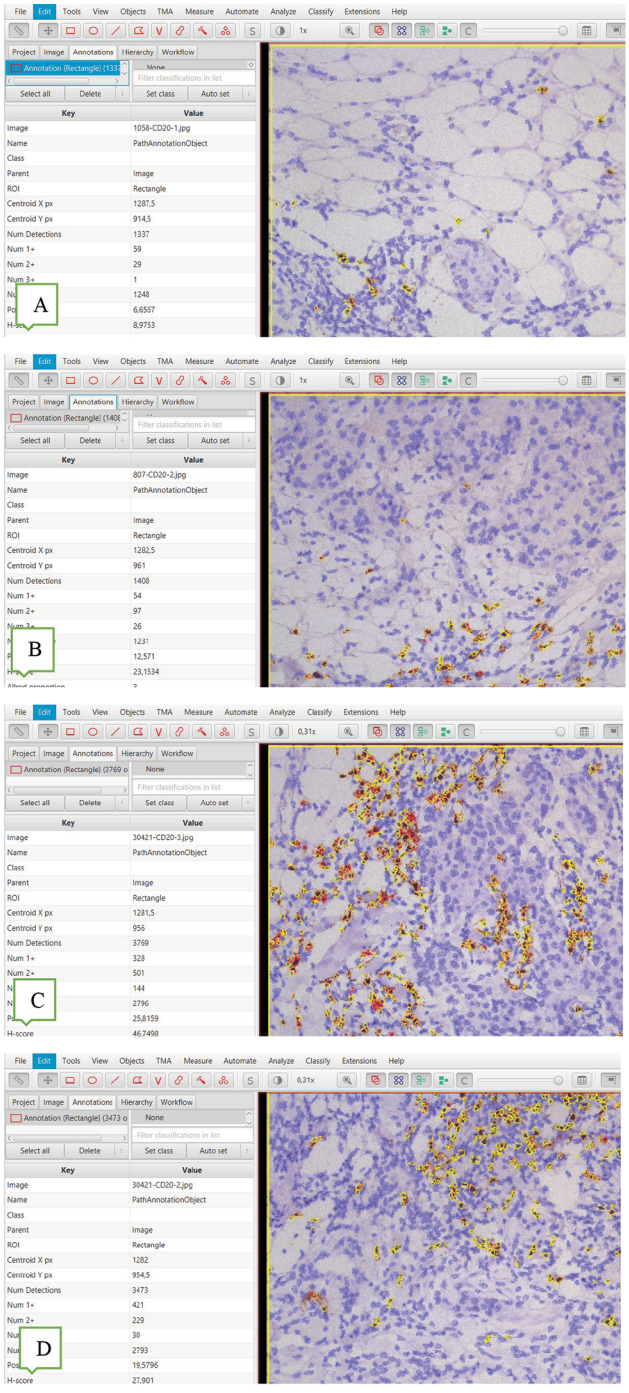

Рис. 2 – В-лімфоцити біля інвазивного краю протокового раку грудної залози. А - Люмінальний А підтип; В – люмінальний В підтип /Кі-67 ≥20%; С – Her2/neu+; D – потрійно-негативний молекулярний підтип. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) для CD20 (моноклональні мишачі антитіла, Clone L26, Thermo scientific). ×200. Інтенсивність експресії В-лімфоцитів

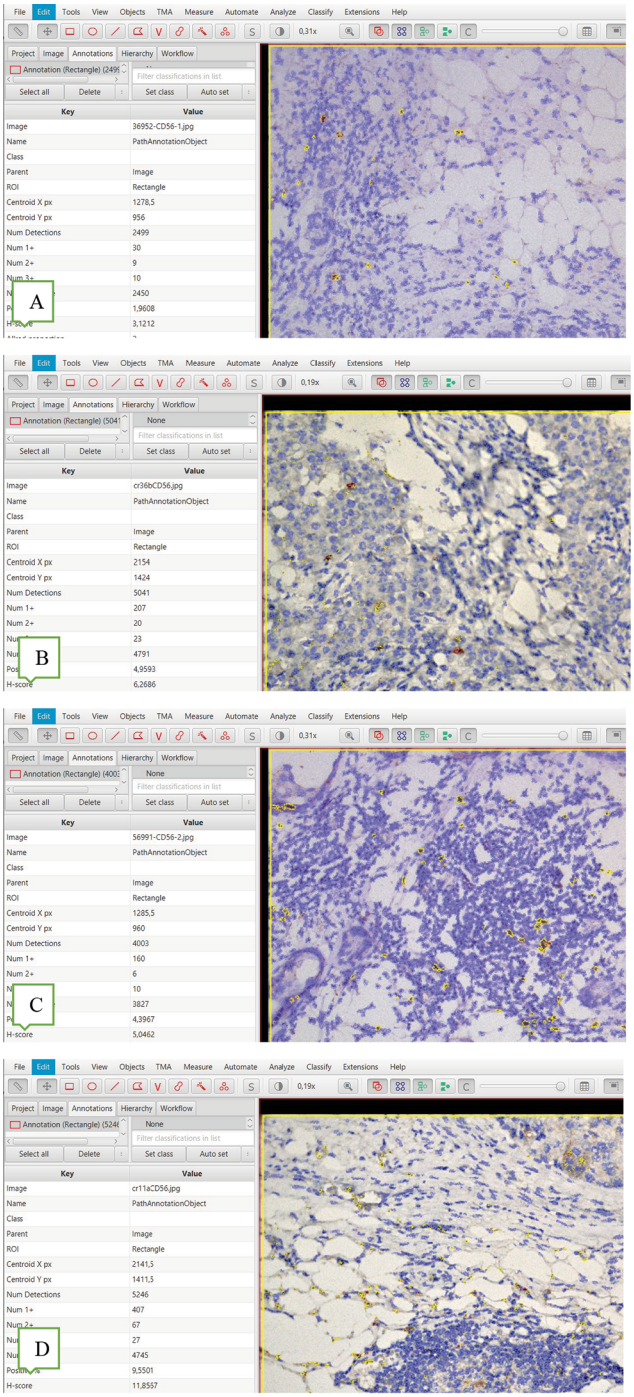

Рис. 3 – NK-лімфоцити біля інвазивного краю протокового раку грудної залози. А - Люмінальний підтип А; В – люмінальний В підтип /Кі-67 ≥20%; С – Her2/neu+; D – потрійно-негативний молекулярний підтип. Імуногістохімічне дослідження (ІГХ) для CD56 (моноклональні мишачі антитіла, Clone 123C3, Thermo scientific). ×200. Інтенсивність експресії NK-лімфоцитів на рівні 1+

і люмінальним В /Кі-67 позитивним, відповідно до класифікації Санкт-Галлена 2015 і 2013 років (Кі-67≥ 20% і ≥ 14% відповідно), (p <0,05).

Підвищена кількість Т- і В-лімфоцитів на краю інвазії також спостерігалася в пухлинах з надекспресією HER2-neu, як при оцінці у відсотках від загальної кількості клітин в тканині пухлини, так і відповідно до візуально-аналогової шкали.

Якісна й кількісна оцінка інтенсивності експресії Т- і В- та NK-клітин продемонструвала також різний ступінь експресії лімфоцитів в залежності від молекулярного підтипу і розташування інфільтрату. Люмінальний підтип А характеризувався достовірним переважанням помірної експресії (2+) CD3 як внутрішньопухлинно, так і на інвазивному краї пухлини (p <0,05), в той час, як у люмінальному В та Her2+ фенотипах інтенсивність експресії CD3 переважала на рівні 1+. Потрійно негативні пухлини характеризувалися вираженою експресією (3+) CD3 внутрішньопухлинно і на інвазивному краї пухлини у всіх досліджуваних випадках.

Інтенсивність експресії В-клітин (CD20) характеризувалася слабким ступенем на рівні 1+ у люмінальному А фенотипі, 2+ – у люмінальному В і Her2+ фенотипах, а в потрійно-негативному раку детекція відповідно до візуально-аналогової шкали демонструвала найвищу інтенсивність на рівні 3+. Щодо NK-клітин (CD56), то інтенсивність їх експресії була слабкою (1+) у всіх молекулярних підтипах.

Досліджено зв'язок між лімфоцитарним інфільтратом та ступенем диференціації (G) пухлини як прогностичним показником інвазивного протокового раку грудної залози. Для всіх проаналізованих популяцій імунних клітин відсоток лімфоцитів, що інфільтрували пухлину, значно відрізнявся між ураженнями відповідного гістологічного ступеня за модифікованою схемою P. Scarff, H. Bloom і W. Richardson [24] (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Морфометричні параметри Т-клітин, В-клітин та NK-клітин в інвазивному протоковому раку грудної залози різного ступеня диференціації; значення вимірювали як відсоток позитивно забарвлених імунних клітини до загальної кількості пухлинних клітин в полі зору

Ступінь диференціації (G)	Т-лімфоцити (CD3)		В-лімфоцити (CD20)		NK (CD56)	
	внутрішньо-пухлинні, %, p	інвазивний край, %, p	внутрішньо-пухлинні, %, p	інвазивний край, %, p	внутрішньо-пухлинні, %, p	інвазивний край, %, p
G1	4,27±0,12	17,38±0,21	2,15±0,13	11,57±0,39	0,91±0,05	4,93±0,15
G2	6,35±0,15	29,13±2,53	3,17±0,12	15,43±0,21	1,16±0,25	5,67±0,13
G3	17,89±0,37	46,35±2,76	5,27±0,34	21,17±0,35	2,13±0,24	7,23±0,18

Відсоток інфільтратів Т- і В-клітин як всередині пухлинного вогнища, так і на інвазивному краї, а також NK-клітин на інвазивному краї був значно нижче при раку G1 і G2, ніж при раку G3 (p <0,01). Що стосується внутрішньо пухлинних NK-клітин, відмінності були виявлені тільки між ступенем диференціації G2 і G3, причому між G1 і G2 відмінності статистично не значущі (p>0,05).

На сьогодні добре відомо, що визначення молекулярних підтипів є золотим стандартом для лікування раку грудної залози, водночас інформація про взаємозв'язок між молекулярним та імунним фенотипами пухлини є мізерною і, певною мірою, непереконливою, а подекуди і суперечною. Було висловлено припущення, що більш рясний інфільтрат лімфоцитів, що спостерігається деякими авторами в нелюмінальних пухлинах раку грудної залози, у порівнянні з люмінальними, пов'язаний з їх більш агресивним профілем, генетичною нестабільністю, експресією HLA-G і різним метаболізмом [25]. Більш того, інтенсивна імунна інфільтрація, а також більш високий рівень цитокінів були зареєстровані в пухлинах грудної залози високого ступеня злоякісності і негативних відносно рецепторів гормонів [26] і з надекспресією HER-2 [27].

В окремих дослідженнях було показано, що клініко-патологічне значення лімфоїдного мікрооточення при раку грудної залози залежить від фенотипу пухлини і варіює від їх протипухлинних до протуморогенних властивостей, оскільки більш виражений лімфоцитарний інфільтрат був пов'язаний або з більш сприятливим прогнозом при потрійно негативному раку, або з ER- / HER2+ раку, або з несприятливим результатом для пацієнтів з ER+ раком [25, 27]. Аналогічним чином Nagalla et al. спостерігали, що експресія імунного гена була або корисним показником віддаленої виживаності без метастазів при високому ступені проліферативної активності пухлини, або несприятливим чинником при низькопроліферативному раку [28]. Це також підтверджується іншими дослідженнями, в яких зазначено, що вплив імунного мутагену на прогноз залежить як від молекулярного підтипу, так і від статусу проліферації пухлини грудної залози [29]. Дослідження вітчизняних авторів показали, що рівень запальної інфільтрації при різних гістологічних типах раку грудної залози демонстрував зростання імунної відповіді зі зниженням диференціювання раку. Авторами було відзначено тенденцію до збільшення інфільтрації

при зростанні поліморфізму пухлинних клітин. За їхніми даними, це свідчило про більш виражену реакцію макроорганізму у випадку прогресування анаплазії клітини, але чіткого взаємозв'язку між ступенем злоякісності інвазивного раку грудної залози і типом запального інфільтрату ними не виявлено [30].

У даному дослідженні рясний інфільтрат Т-клітин був пов'язаний з більш агресивними молекулярними підтипами раку грудної залози, зокрема потрійно негативним, HER2+нелюмінальним і люмінальним В /HER2+. Більше того, відмінності між пухлинами люмінального А фенотипу і потрійно негативного стосувалися як внутрішньопухлинної інфільтрації, так і мікрооточення на інвазивному краї. Аналогічне спостереження було зроблено Cimino-Matthews et al., які описали більш високу інфільтрацію Т-клітин в потрійно негативному раку грудної залози в порівнянні з пухлинами люмінального фенотипу [31].

Деякі автори постулюють зв'язок між кількістю Т-клітин, інфільтруючих пухлину, і гормононегативністю [32], що узгоджується з даними результатами. Також відзначено, що серед пухлин люмінального фенотипу найвища щільність Т-клітин, розташованих на інвазивному краї, була в люмінальному В / HER2 + фенотипі. Таким чином, припускаємо, що надлишкова експресія HER2 впливає на відповідь Т-лімфоцитів в більшій мірі, ніж досягається за рахунок більш високої проліферації і зниження рівня рецепторів гормону, бо саме індекс проліферативної активності Кі-67 і Her2/neu розмежовують люмінальний А і В фенотипи. Спостереження про те, що Т-клітини більш численні в пухлинах грудної залози високого ступеня злоякісності, горомононегативних, ніж в більш диференційованих ураженнях, підтверджується також результатами інших дослідницьких груп [33].

Взаємозв'язок між Т-клітинами і раком грудної залози досить складний. Fu et al. запропонував гіпотезу про вплив Т-клітин на функцію фібробластів, що, в свою чергу, може сприяти прогресуванню пухлини [34]. З іншого боку, підвищений відсоток цитотоксичних Т-клітин у вогнищі первинної пухлини грудної залози може вказувати на сприятливий прогноз [35]. Дане дослідження показало, що великий відсоток Т-клітин був пов'язаний з несприятливими патологічними прогностичними факторами, такими як ступінь диференціації пухлини (G3) і надекспресія HER2.

На сьогоднішній день роль В-лімфоцитів в інвазивному протоковому раку є до кінця невизначеною. Miligy I. зі співавт. [36] досліджено інфільтруючі пухлину В-лімфоцити і показано, що В-лімфоцити є важливою складовою імунної відповіді і мають прогностичне значення при раку грудної залози. Авторами встановлено, що випадки інвазивного протокового раку грудної залози з В-лімфоцитами високої щільності, незалежно від їх розташування або топографічного розподілу, суттєво асоціювалися з несприятливим прогнозом, включаючи великі розміри, низький ступінь диференціації, лімфосудинну інвазію, метастази в лімфатичні вузли, ER/ PR-негативний і статус HER2+, що узгоджується з результатами даного дослідження. Крім того, аналіз результатів показав, що випадки, асоційовані з більшою кількістю В-лімфоцитів, мали менший інтервал безрецидивного перебігу пухлинного процесу (P = 0,04).

Результати даного дослідження також показали, що високий рівень інфільтрату В-клітин корелював з відсутністю експресії ER і PR і з базальним фенотипом як на інвазивному краї, так і внутрішньопухлинно. Відповідно, спостерігалось збільшення В-клітин в нелюмінальних HER2+ і потрійно негативних фенотипах інвазивного протокового раку грудної залози. Люмінальні А і В фенотипи були менш інфільтровані В-клітинами. Цікаво, що в даних дослідженнях спостерігалися значно більш високі кількості В-клітин в G3 ступені диференціації порівняно з G2 і G1, хоча деякі автори не спостерігали жодного зв'язку з диференціюванням раку [37]. Подібно до підгрупи Т-лімфоцитів, середня кількість В-лімфоцитів була вищою в люмінальному В / HER2 +, ніж в інших пухлинах люмінального фенотипу. Відомо, що пухлинні лімфоцити виявляють здатність експресувати металопротеїнази, які опосередковують рекрутування інших імунних клітин і, отже, сприяють прогресуванню раку.

Опублікована література про взаємозв'язок між кількістю NK-клітин і молекулярним підтипом інвазивного протокового раку грудної залози нечисленна. Є поодинокі роботи, в яких автори вважають, що підвищена кількість NK-клітин є одним з прогностичних факторів при люмінальному раку А [38]. Виявлено, що інфільтрат NK-клітин менше численний в люмінальних фенотипах в порівнянні з потрійно-негативними пухлинами і HER2 +. Більш висока внутрішньопухлинна інфільтрація NK-клітин, яка спостерігається при раку грудної залози, була пов'язана зі ступенем G3 і ураженням лімфатичних вузлів. Також високий гістологічний клас був пов'язаний з більш численними NK-клітинами на інвазивному краї. Крім того, деякі автори відзначили відсутність NK-клітин в інвазивних пухлинах грудної залози [39], що суперечить даним дослідженням.

Передбачається, що зміни в кількості відповідних популяцій імунних клітин можуть відображати збільшення загального числа пухлино-інфільтруючих лімфоцитів [12].

Висновки. Результати дослідження залежали від субпопуляцій імунних клітин і їх розташування в пухлинній тканині. Щільність Т- і В-лімфоцитів була більшою внутрішньопухлинно і біля інвазивного краю в нелюмінальних фенотипах в порівнянні з люмінальними А і В фенотипами. Щільність внутрішньопухлинних Т-лімфоцитів була найвищою в потрійному негативному раку і значно достовірно переважала за щільність в люмінальному підтипі А.

В-клітинний інфільтрат на інвазивному краї був більш виразний в пухлинах нелюмінального фенотипу. Але в порівнянні зі щільністю Т-лімфоцитів, В-клітинний інфільтрат був достовірно (p <0,01) менш виражений в пухлинах як люмінального, так і нелюмінального фенотипів.

Найменша щільність NK-клітин серед пухлино-інфільтруючих лімфоцитів виявлялася внутрішньопухлинно при люмінальних підтипах. Беручи до уваги «природні» властивості лімфоцитів, функції Т-, В- або NK-клітин, мабуть, змінюються в мікрооточенні раку як внутрішньопухлинно, так і в стромі пухлини.

Отримані результати вказують на взаємозв'язок між лімфоїдним інфільтратом і ступенем диференціації при інвазивному протоковому раку грудної залози, особливо при його менш сприятливих молекулярних підтипах.

Відсоток інфільтратів Т- і В-клітин як всередині пухлинного вогнища, так і на інвазивному краї, а також NK-клітин на інвазивному краї був значно нижче при раку G1 і G2, ніж при раку G3 (p <0,01). Що стосується внутрішньо пухлинних NK-клітин, відмінності були виявлені тільки між ступенем диференціації G2 і G3, причому між G1 і G2 відмінності статистично не значущі (p>0,05).

Якісна й кількісна оцінка інтенсивності експресії Т- і В- та NK-клітин продемонструвала також різний ступінь експресії лімфоцитів в залежності від молекулярного підтипу і розташування інфільтрату. Люмінальний підтип А характеризувався достовірним переважанням помірної експресії (2+) CD3 як внутрішньопухлинно, так і на інвазивному краї пухлини (p <0,05), в той час, як у люмінальному В та Her2+ фенотипах інтенсивність експресії CD3 переважала на рівні 1+. Потрійно негативні пухлини характеризувалися вираженою експресією (3+) CD3 внутрішньопухлинно і на інвазивному краї пухлини у всіх досліджуваних випадках.

Перспективи подальших досліджень. На нашу думку, необхідні подальші дослідження пухлинного мікросередовища для з'ясування складних взаємин з молекулярними підтипами інвазивного протокового раку грудної залози.

References

1. WHO, 2021 Breast cancer now most common form of cancer: WHO taking action. Available from: https://www.who. int/news/item/03-02-2021-breast-cancer-now-most-common-form-of-cancer-who-taking-action
2. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, van de Rijn M, Jeffrey SS, Rees CA, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature.* 2000;406(6797):747-52. PMID: 10963602. doi: 10.1038/35021093
3. Sørlie T. Molecular portraits of breast cancer: tumour subtypes as distinct disease entities. *Eur J Cancer*. 2004;40:2667-2675. PMID: 15571950. doi: 10.1016/j.ejca.2004.08.021
4. Strehl JD, Wachter DL, Fasching PA, Beckmann MW, Hartmann A. Invasive breast cancer: recognition of molecular subtypes. *Breast Care*. 2011;6:258-64. PMID: 22135623. PMCID: PMC3225209. doi: 10.1159/000331339
5. Guarneri V, Conte PF. Metastatic breast cancer: therapeutic options according to molecular subtypes and prior adjuvant therapy. *Oncologist.* 2009;14:645-656. PMID: 19608638. doi: 10.1634/theoncologist.2009-0078
6. Huang Y, Nayak S, Jankowitz R, Davidson NE, Oesterreich S. Epigenetics in breast cancer: what's new? *Breast Cancer Res*. 2011;13:225. PMID: 22078060. PMCID: PMC3326545. doi: 10.1186/bcr2925
7. Place AE, Huh SJ, Polyak K. The microenvironment in breast cancer progression: biology and implications for treatment. *Breast Cancer Res*. 2011;13:227. PMID: 22078026. PMCID: PMC3326543. doi: 10.1186/bcr2912
8. Tan J, Buache E, Chenard MP, Dali-Youcef, Rio MC. Adipocyte is a non-trivial, dynamic partner of breast cancer cells. *Int J Dev Biol*. 2011;55:851-859. PMID: 21948738. doi: 10.1387/ijdb.113365jt
9. Ahn S, Chung YR, Seo AN, Kim M, Woo JW, Park SY. Changes and prognostic values of tumor-infiltrating lymphocyte subsets after primary systemic therapy in breast cancer. *PLoS ONE*. 2020;15(5):e0233037. PMID: 32401825. PMCID: PMC7219779. doi: 10.1371/journal.pone.0233037
10. Luen SJ, Savas P, Fox SB, Salgado R, Loi S. Tumour-infiltrating lymphocytes and the emerging role of immunotherapy in breast cancer. *Pathol (Phila).* 2017 Feb;49:141-155. PMID: 28049579. doi: 10.1016/j.pathol.2016.10.010
11. Fuchs TL, Pearson A, Pickett J, Diakos C, Dewar R, Chan D, et al. Why pathologists and oncologists should know about tumour-infiltrating lymphocytes (TILs) in triple-negative breast cancer: an Australian experience of 139 cases. *Pathology.* 2020;52(5):515-521. PMID: 32553444. doi: 10.1016/j.pathol.2020.04.004
12. Salgado R, Denkert C, Demaria S, Sirtaine N, Klauschen F, Pruneri G, et al. International TILs Working Group 2014. The evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in breast cancer: recommendations by

an International TILs Working Group 2014. *Ann Oncol*. 2015 Feb;26(2):259-71. PMID: 25214542. PMCID: PMC6267863. doi: 10.1093/annonc/mdu450

13. Matsumoto H, Koo SL, Dent R, Tan PH, Iqbal J. Role of inflammatory infiltrates in triple negative breast cancer. *J Clin Pathol*. 2015 Jul;68(7):506-10. PMID: 25750267. doi: 10.1136/jclinpath-2015-202944
14. Mahmoud SM, Lee AH, Paish EC, Macmillan RD, Ellis IO, Green AR. The prognostic significance of B lymphocytes in invasive carcinoma of the breast. *Breast Cancer Res Treat*. 2012 Apr;132(2):545-53. PMID: 21671016. doi: 10.1007/s10549-011-1620-1
15. Ascierto ML, Idowu MO, Zhao Y, Khalak H, Payne KK, Wang XY, et al. Molecular signatures mostly associated with NK cells are predictive of relapse free survival in breast cancer patients. *J Transl Med*. 2013 Jun 12;11:145. PMID: 23758773. PMCID: PMC3694475. doi: 10.1186/1479-5876-11-145
16. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2016 Oct 18;4:59. PMID: 27777769. PMCID: PMC5067916. doi: 10.1186/s40425-016-0165-6.
17. Mohammed ZM, Going JJ, Edwards J, Elsberger B, McMillan DC. The relationship between lymphocyte subsets and clinico-pathological determinants of survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer*. 2013 Sep 17;109(6):1676-84. PMID: 23982600. PMCID: PMC3777002. doi: 10.1038/bjc.2013.493
18. Denkert C, Wienert S, Poterie A, Loibl S, Budczies J, Badve S, et al. Standardized evaluation of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer: results of the ring studies of the international immuno-oncology biomarker working group. *Mod Pathol*. 2016;29;1155-1164. PMID: 27363491. doi: 10.1038/modpathol.2016.109
19. Solinas C, Carbognin L, De Silva P, Criscitiello C, Lambertini M. Tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer according to tumor subtype: Current state of the art. *The Breast*. 2017;35:142-150. PMID: 28735162. doi: 10.1016/j.breast.2017.07.005
20. Coates AS, Winer EP, Goldhirsch A, Gelber RD, Gnant M, Piccart-Gebhart M, et al; Panel Members. Tailoring therapies--improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. *Ann Oncol*. 2015 Aug;26(8):1533-46. PMID: 25939896. PMCID: PMC4511219. doi: 10.1093/annonc/mdv221
21. *WHO Classification of Tumors Editorial Board, ed. WHO classification of tumors*. 5th edition. Breast tumors. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2019. PMID: 32056259. doi: 10.1111/his.14091
22. Elston CW, Ellis IO. Pathological prognostic factors in breast cancer. I. The value of histological grade in breast cancer: experience from a large study with long-term follow-up. *Histopathology*. 1991;19:403-10. PMID: 1757079. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00229.x
23. Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 1;31(31):3997-4013. PMID: 24101045. doi: 10.1200/JCO.2013.50.9984.
24. Amat S, Penault-Llorca F, Cure H, Le Bouedëc G, Achard JL, Van Praagh I, et al. Bloom-Richardson (SBR) grading: a pleiotropic marker of chemosensivity in invasive ductal breast carcinomas treated by neoadjuvant chemotherapy. *Int J Oncol.* 2002;4:791-796. PMID: 11894126. doi: 10.3892/ijo.20.4.791
25. Stanton SE, Disis ML. Clinical significance of tumor-infiltrating lymphocytes in breast cancer. *J Immunother Cancer*. 2016 Oct 18; 4:59. PMID: 27777769. PMCID: PMC5067916. doi: 10.1186/s40425-016-0165-6.
26. Kim JY, Heo SH, Choi SK, Song IH, Park IA, Kim YA, et al. Glutaminase expression is a poor prognostic factor in node-positive triple-negative breast cancer patients with a high level of tumor-infiltrating lymphocytes. *Virchows Arch*. 2017 Apr;470(4):381-389. PMID: 28185053. doi: 10.1007/s00428-017-2083-5
27. Tsang JY, Hui SW, Ni YB, Chan SK. Lymphocytic infiltrate is associated with favorable biomarkers profile in HER2-overexpressing breast cancers and adverse biomarker profile in ER-positive breast cancers. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Jan;143(1):1-9. PMID: 24272079. doi: 10.1007/s10549-013-2781-x
28. Nagalla S, Chou JW, Willingham MC, Ruiz J. Interactions between immunity, proliferation and molecular subtype in breast cancer prognosis. *Genome Biol*. 2013 Apr 29;14(4):R34. PMID: 23618380. PMCID: PMC3798758. doi: 10.1186/gb-2013-14-4-r34
29. Ali HR, Chlon L, Pharoah PD, Markowetz F, Caldas C. Patterns of Immune Infiltration in Breast Cancer and Their Clinical Implications: A Gene-Expression-Based Retrospective Study. *PLoS Med*. 2016 Dec 13;13(12):e1002194. PMID: 27959923; PMCID: PMC5154505. doi: 10.1371/journal.pmed.1002194
30. Lyndin MS, Romaniuk AM. Invazyvnyi rak nespetsyfichnoho typu molochnoi zalozy: histolohichni ta imunohistokhimichni osoblyvosti [Invasive cancer of non-specific type of breast: histological and immunohistochemical features]. *Challenges of medical science and education: an experience of EU countries and practical introduction in Ukraine: Collective monograph*. Riga: Izdevnieciba “Baltija Publishing”; 2020. 344 p. Chapt 8; p. 264-281.doi: 10.30525/978-9934-588-64-8-15

31. Cimino-Mathews A, Ye X, Meeker A, Argani P, Emens LA. Metastatic triple-negative breast cancers at first relapse have fewer tumor-infiltrating lymphocytes than their matched primary breast tumors: a pilot study. *Hum Pathol.* 2013 Oct;44(10):2055-63. PMID: 23701942. PMCID: PMC3758372. doi: 10.1016/j.humpath.2013.03.010
32. Gao Zh, Li CX, Liu M, Jiang JY. Predictive and prognostic role of tumour-infiltrating lymphocytes in breast cancer patients with different molecular subtypes: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2020;20:1150. PMID: 33238978. PMCID: PMC7690150. doi: 10.1186/s12885-020-07654-y
33. Angelico G, Broggi G, Caltabiano R, Santoro A. Histopathological Evaluation of Tumor-Infiltrating Lymphocytes (TILs) as Predictive Biomarker for Hormone Receptors Status, Proliferative Activity and Clinical Outcome in Her-2 Positive Breast Cancer. *Appl Sci.* 2021;11:6788. doi: 10.3390/app11156788
34. Fu Z, Zuo Y, Li D, Xu W, Li D, Chen H, et al. The crosstalk: Tumor-infiltrating lymphocytes rich in regulatory T cells suppressed cancer-associated fibroblasts. *Acta Oncol.* 2013 Nov;52(8):1760-70. PMID: 23336253. PMCID: PMC3812699. doi: 10.3109/0284186X.2012.760847
35. Mohammed ZM, Going JJ, Edwards J, Elsberger B, McMillan DC. The relationship between lymphocyte subsets and clinico-pathological determinants of survival in patients with primary operable invasive ductal breast cancer. *Br J Cancer*. 2013 Sep 17;109(6):1676-84. PMID: 23982600. PMCID: PMC3777002. doi: 10.1038/bjc.2013.493
36. Miligy I, Mohan P, Gaber A, Aleskandarany MA, Nolan CC, Diez-Rodriguez M, et al. Prognostic significance of tumour infiltrating B lymphocytes in breast ductal carcinoma in situ. *Histopathology*. 2017 Aug;71(2):258-268. PMID: 28326600. doi: 10.1111/his.13217
37. Helal TE, Ibrahim EA, Alloub AI. Immunohistochemical analysis of tumor-infiltrating lymphocytes in breast carcinoma: relation to prognostic variables. *Indian J Pathol Microbiol*. 2013 Apr-Jun;56(2):89-93. PMID: 24056641. doi: 10.4103/0377-4929.118676
38. Engels CC, Fontein DB, Kuppen PJ, de Kruijf EM, Smit VT, Nortier JW, et al. Immunological subtypes in breast cancer are prognostic for invasive ductal but not for invasive lobular breast carcinoma. *Br J Cancer.* 2014 Jul 29;111(3):532-8. PMID: 24937677. PMCID: PMC4119991. doi: 10.1038/bjc.2014.338
39. Roncati L, Barbolini G, Piacentini F, Piscioli F, Pusiol T, Maiorana A. Prognostic Factors for Breast Cancer: An Immunomorphological Update. *Pathol Oncol Res*. 2016 Jul;22(3):449-52. PMID: 26589512. doi: 10.1007/s12253-015-0024-7

УДК 618.193-006.04-018.98-076.5-036

ОСОБЕННОСТИ ЛИМФОИДНОГО МИКРООКРУЖЕНИЯ В ИНВАЗИВНОМ ПРОТОКОВОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волос Л. И., Дудаш А. П.

Резюме. *Целью* данного исследования было оценить распределение опухоль-инфильтрирующих Т-, В-лимфоцитов и NK-клеток в различных молекулярных подтипах инвазивного протокового рака молочной железы и установить их связь со степенью дифференцировки опухоли.

Материал и методы. Основой научной работы явилось комплексное морфологическое, в том числе иммуногистохимическое исследование 193 случаев инвазивного протокового рака грудной железы. Общегистологическая обработка образцов выполнялась в соответствии со стандартной методикой. Иммуногистохимические исследования для CD3, CD20, CD56, ER, PR, c-erbB2, Ki-67 проводились в соответствии с протоколом производителя с необходимыми контролями. Степень злокачественности определялась по модифицированной схеме P. Scarff, H. Bloom и W. Richardson. Наличие, локализацию, интенсивность экспрессии диагностических, прогностических биомаркеров CD3, CD20 и CD56-положительных клеток (Т-, В- и NK клеток, соответственно) определяли с помощью открытой, мощной программной платформы QuPath для анализа биоизображений.

Результаты. Различия, полученные в данном исследовании, варьировали в зависимости от субпопуляций иммунных клеток и их расположения в опухолевой ткани. Плотность Т- и В-лимфоцитов была большей внутри опухоли и в инвазивном крае в нелюминальных фенотипах по сравнению с люминальными А и В фенотипами. По сравнению с плотностью Т-лимфоцитов, В-клеточный инфильтрат был достоверно ($p<0,01$) менее выражен в опухолях как люминального, так и нелюминального фенотипов. Наименьшая плотность NK-клеток среди опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов выявлена внутри опухоли люминальных подтипов. Процент инфильтратов Т- и В-клеток как внутри опухолевого очага, так и в инвазивном крае, а также NK-клеток в инвазивном крае был значительно ниже при G1 и G2, чем при степени дифференциации G3 ($p<0,01$). Что касается внутриопухолевых NK-клеток, различия были обнаружены только между степенью дифференциации G2 и G3, причем между G1 и G2 различия статистически не значимы ($p>0,05$). Качественная и количественная оценка интенсивности экспрессии Т-, В- и NK-клеток продемонстрировала также разную степень экспрессии лимфоцитов в зависимости от молекулярного подтипа и расположения инфильтрата. Люминальный подтип А характеризовался

достоверным преобладанием умеренной экспрессии (2+) CD3 как внутри опухоли, так и в инвазивном крае опухоли (p<0,05), в то время как в люминальном В и Her2+ фенотипах интенсивность экспрессии CD3 преобладала на уровне 1+. Тройные отрицательные опухоли характеризовались выраженной экспрессией (3+) CD3 внутри опухоли и в инвазивном крае опухоли во всех исследуемых случаях.

Выводы. Полученные результаты указывают на взаимосвязь между лимфоидным инфильтратом и степенью дифференциации в инвазивном протоковом раке молочной железы, особенно в менее благоприятных молекулярных подтипах. Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты в разных молекулярных подтипах инвазивного протокового рака молочной железы можно считать прогностическим биомаркером.

Ключевые слова: инвазивный протоковый рак молочной железы, опухоль-инфильтрирующие лимфоциты.

UDC 618.193-006.04-018.98-076.5-036

Features of the Lymphoid Microenvironment in Invasive Ductal Breast Cancer

Volos L. I., Dudash A. P.

Abstract. *The purpose of the study* was to assess the distribution of tumor-infiltrating T-, B-lymphocytes and natural killer cells in various molecular subtypes of invasive ductal breast cancer and to establish their relationship with the degree of tumor differentiation.

Materials and methods. The basis of the scientific work was a complex morphological, including immunohistochemical study of 193 cases of invasive ductal breast cancer. General histological processing of the samples was carried out in accordance with the standard technique. Immunohistochemical studies for CD3, CD20, CD56, ER, PR, c-erbB2, Ki-67 were performed according to the manufacturer's protocol with the control of samples. The grade of malignancy was determined according to the modified scheme of P. Scarff, H. Bloom and W. Richardson. The presence, localization, and expression intensity of diagnostic and prognostic biomarkers CD3, CD20, and CD56-positive cells (T-, B-, and natural killer cells, respectively) were determined using the new bioimage analysis software QuPath.

Results and discussion. The differences obtained in our study varied depending on the subpopulations of immune cells and their location in the tumor tissue. The density of T and B lymphocytes was higher within the tumor and in the invasive margin in the non-luminal phenotypes compared to the luminal A and B phenotypes. Compared to the density of T-lymphocytes, the B-cell infiltrate was significantly (p <0.01) less pronounced in tumors of both luminal and non-luminal phenotypes. The lowest density of natural killer cells among tumor-infiltrating lymphocytes was found within the tumor of luminal subtypes. The percentage of infiltrates of T and B cells both within the tumor focus and in the invasive margin, as well as natural killer cells in the invasive margin, was significantly lower with G1 and G2 than with the degree of differentiation G3 (p <0.01). As for intratumoral natural killer cells, differences were found only between the degree of differentiation of G2 and G3, and the differences between G1 and G2 were not statistically significant (p> 0.05). Qualitative and quantitative assessment of the intensity of expression of T-, B- and natural killer cells also demonstrated a different degree of expression of lymphocytes, depending on the molecular subtype and location of the infiltrate. The luminal subtype A was characterized by a significant predominance of mild expression (2+) CD3 both within the tumor and in the invasive margin of the tumor (p <0.05), while in the luminal B and Her2 + phenotypes, the intensity of CD3 expression prevailed at the 1+ level. Triple negative tumors were characterized by strong expression of (3+) CD3 within the tumor and in the invasive margin of the tumor in all cases studied.

Conclusion. Thus, tumor-infiltrating lymphocytes in different molecular subtypes of invasive ductal breast cancer can be considered a prognostic biomarker. Our results indicate a relationship between lymphoid infiltrate and the degree of differentiation in invasive ductal breast cancer, especially in less favorable molecular subtypes.

Keywords: invasive ductal breast cancer, tumor-infiltrating lymphocytes.

ORCID and contributionship:

Liliya I. Volos : 0000-0002-1733-589X [A,E,F]

Andrii P. Dudash : 0000-0002-7934-8995 [B,C,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Liliya I. Volos
Danylo Halytsky Lviv National Medical University
Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine
69, Pekarska Str., Lviv 79010, Ukraine
tel: +380507276193, e-mail: Liliya.volos@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.057
УДК 616.832-004-036.001.57-092.9
Нефьодов О. О., М'ясоєд Ю. П., Соломенко М. В., Великородна-Танасійчук О. В., Баклунов В. В., Адегова Л. Я., Чиркін В. І., Демиденко Ю. В.

ЕФЕКТИВНІСТЬ МОДЕЛЮВАННЯ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЕРГІЧНОГО ЕНЦЕФАЛОМІЄЛІТУ ЯК ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ МОДЕЛІ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна

Мета полягала у найбільш адекватному моделюванні розсіяного склерозу у вигляді аутоімунного алергічного енцефаломієліту задля подальшого використання у дослідженні експериментальних еквівалентів нейродегенеративних станів.

Матеріал та методи. В статті висвітлюються результати формування експериментального алергічного енцефаломієліту, для індукції якого використовували гомогенати гомологічного головного мозку, які за енцефалітогенністю займають перше місце серед інших препаратів (гомогенати гомологічного, гетерогенного головного і спинного мозку). У сполучну тканину основи хвоста тварини вводили енцефалітогенну суміш з розрахунку 0,1 мл на 100 г маси тіла.

Результати. За отриманими експериментальними даними стан тварин показав, що щури експериментальної групи втрачали масу тіла, мали низку патологічних неврологічних симптомів, які виявлялися в середньому з 10-12 діб. Збільшення симптоматики тривало в середньому протягом 7 днів та мало стійкий характер. Експериментальні тварини мали парези, прояви атаксії, порушення ходьби і нетримання сечі і калу, млявість, що відповідало 1-2 ступеням шкали оцінювання у 13 тварин. У 7 щурів були виражені парези задніх кінцівок, втрата тонусу хвоста (3 ступінь оцінювання). Більша частина щурів мали одужання спонтанно протягом 6-8 днів після початку клінічних проявів (на 18-20 день після імунізації). Згідно до вимог експерименту під час паралітичної стадії у щурів був вільний доступ до їжі та води. Експериментальні дослідження з формування експериментального алергічного енцефаломієліту були підтверджені морфологічно за допомогою електронної мікроскопії.

Висновки. Використання зазначеної методики формування експериментального алергічного енцефаломієліту дозволило отримати модельований патологічний стан розсіяного склерозу у вигляді експериментального алергічного енцефаломієліту і може використовуватися у подальших дослідженнях для виявлення відповідних закономірностей, ступеню та характеру змін у імунній та нервовій системах організму при відтворенні експериментального патологічного стану. Отримані дані можуть слугувати основою для подальших досліджень лікарських засобів та їх комбінацій з метою удосконалення та раціоналізації фармакотерапії розсіяного склерозу.

Ключові слова: розсіяний склероз, експериментальний алергічний енцефаломієліт, експериментальний еквівалент розсіяного склерозу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. В рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку за умов патологічних станів», № держ. реєстрації 0114U000935.

Вступ. Розсіяний склероз (РС) - хронічне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи (ЦНС) з переважно хвилеподібною динамікою, яким хворіють близько 2,8 млн. осіб по всьому світу, з них 630 тис. – в Європі та 400 тис. – у США (National Multiple Sclerosis Society, 2018). Для перебігу РС відомі періоди стабільного стану (ремісії) та загострення (екзацербації, рецидиви), під час яких у пацієнтів з'являється низка неврологічних синдромів [1]. Хвороба спричинена ушкодженням головного та спинного мозку, а також зорових нервів. РС виникає у генетично детермінованої людини внаслідок впливу одного чи декількох факторів навколишнього середовища (віруси, бактерії, нестача сонячного світла тощо). РС вважають аутоімунним захворюванням, водночас не всі згодні з цим, оскільки конкретні мішені імунної атаки досі не ідентифіковані. Тому РС розглядається як імуно-опосередкована хвороба ЦНС та належить до групи демієлінізуючих захворювань, основним патологічним проявом яких є руйнування мієліну [2]. Однак на сьогодні з'явилась безліч фактів, які свідчать про те, що РС не є виключно демієлінізуючим захворюванням. Ураження мієлінових оболонок навіть на ранніх етапах хвороби супроводжується і пошкодженням аксонів, хоча

особливо велика їх втрата відбувається у фазі загострення та прогресування захворювання. В останні роки отримано дані про ураження при РС як білої, так і сірої речовини ЦНС, що зумовлює розвиток необоротного неврологічного дефіциту і пояснює повільно наростаючу протягом усієї хвороби атрофію мозку [3].

РС у 50% випадків вражає осіб молодого (20–40 років) віку. Дебют РС виявляють у <1% хворих віком молодше 10 років, у 10–15% молодше 20 років, у 20% хворих віком 40–50 років. Дебютування захворювання після 50 років зустрічається вкрай рідко. Жінки хворіють у 2−4 рази частіше. Ймовірність розвитку РС у популяції країн північної півкулі становить 0,1%. За наявності РС у одного з батьків ризик розвитку хвороби підвищується до 1–3%. За даними німецьких дослідників, випадки РС у дітей віком до 10 та 15 років становлять 0,64 та 2,64 на 100 тис. населення відповідно [4].

РС - це хвороба з великою неоднорідністю перебігу. У пацієнтів відзначають різну швидкість прогресування хвороби та накопичення неврологічної дисфункції, яка призводить до інвалідності. У деяких осіб можуть розвиватися значні неврологічні порушення протягом перших років після початку хвороби, в той час як у інших – протягом десятиліть [5]. Визначені фактори, що детермінують прогноз: ступінь інвалідизації в перші 2–5 років, частота рецидивів, кількість вогнищ на магнітно-резонансній томографії (МРТ), вираженість атрофії, характер клінічних симптомів [6].

Провідними фенотипами РС вважаються наступні типи: рецидивуючо-ремітуючий та вторинно-прогресучий типи перебігу, що, в свою чергу, класифікують за ступенем активності, здатності до прогресування та ступенем інвалідизації [7]. Клінічна картина розсіяного склерозу досить різноманітна. Так, симптоми ураження пірамідного тракту в 90% випадків є однією з основних причин стійкої втрати працездатності хворих. Залежно від локалізації вогнища виявляються геми- та парапарези, рідше – монопарези. Частіше страждають нижні кінцівки. Спастичність, як правило, переважає над вираженістю парезу, і є однією з основних причин інвалідизації осіб молодого віку [8].

Необхідно відзначити, що, як і при РС, клінічна картина експериментальної моделі розсіяного склерозу – експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) неоднорідна й варіює зі ступенем важкості захворювання [9]. Незважаючи на це, у різних видів експериментальних тварин можна виділити загальні неврологічні прояви. Найхарактернішою є паралітична форма з моно-, пара- і тетрапарезами, порушеннями зорового й окорухового нерва й провідникових порушень чутливості. Другою за частотою можна назвати атактичну форму ЕАЕ, що характеризується втратою рівноваги, ходою «з підстрибуванням», ходінням по колу. Найрідше зустрічаються коматозні й судомні форми розвитку ЕАЕ [10].

До гістологічних ознак ЕАЕ відносять поява в спинному мозку й білій речовині півкуль, мозочку й стовбурі головного мозку осередків запалення, що характеризуються інфільтрацією мононуклеарними клітинами, головним чином лімфоцитами (Th1 і Th2), руйнуванням мієлінової оболонки аксонів [11]. Характерним також є некроз судинної стінки з геморагіями й дистрофічні зміни в нейронах на гострій стадії. Із затуханням запального процесу спостерігається зменшення числа поліморфноядерних елементів в інфільтраті, новоутворення капілярів, а згодом і ремієлінізація [12].

Вважається, що більшість білків нервової системи є потенційно енцефалітогенними: загальний білок мієліну, протеоліпідний компонент, глікопротеїн мієліну олігодендроцитів. Антигени, представлені в компактному мієліні – загальний білок мієліну, протеоліпідний компонент, – викликають порушення в зонах з найбільш щільними мієліновими оболонками: спинному мозку й стовбурі головного мозку. Глікопротеїн мієліну олігодендроцитів – антиген, що локалізується виняткова на поверхні мієлінової оболонки, викликає ушкодження в областях з тонкою мієліновою оболонкою [13]. Різні аутоантигени, можливо, включаються в процес на різних стадіях РС – феномен, відомий як «епітопне поширення», що полягає в каскадному вивільненні нових антигенів та з'явленню змінених антигенів [14] (**рис. 1**).

Завдяки важливості експериментального алергічного енцефаломієліту як моделі демієлінізуючої патології ЦНС, дані захворювання широко вивчаються експериментаторами для отримання даних та розроблення низки теоретичних тверджень, що стосуються патогенезу розвитку і біологічної ролі нейроалергічних реакцій різних типів, пов'язаних з імунокомпетентними клітинами і гуморальними антитілами [16].

Мета роботи полягала у найбільш адекватному моделюванні розсіяного склерозу у вигляді аутоімунного алергічного енцефаломієліту задля подальшого використання у дослідженні експериментальних еквівалентів нейродегенеративних станів.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на 24 білих статевозрілих нелінійних щурах масою 210-300 г у віварії Дніпровського медичного інституту традиційної і нетрадиційної медицини, м. Дніпро. Перед початком експерименту на щурах всі тварини були оглянуті, зважені, враховувався їхній вік, рухова активність та стан шкіри. Після зовнішнього огляду

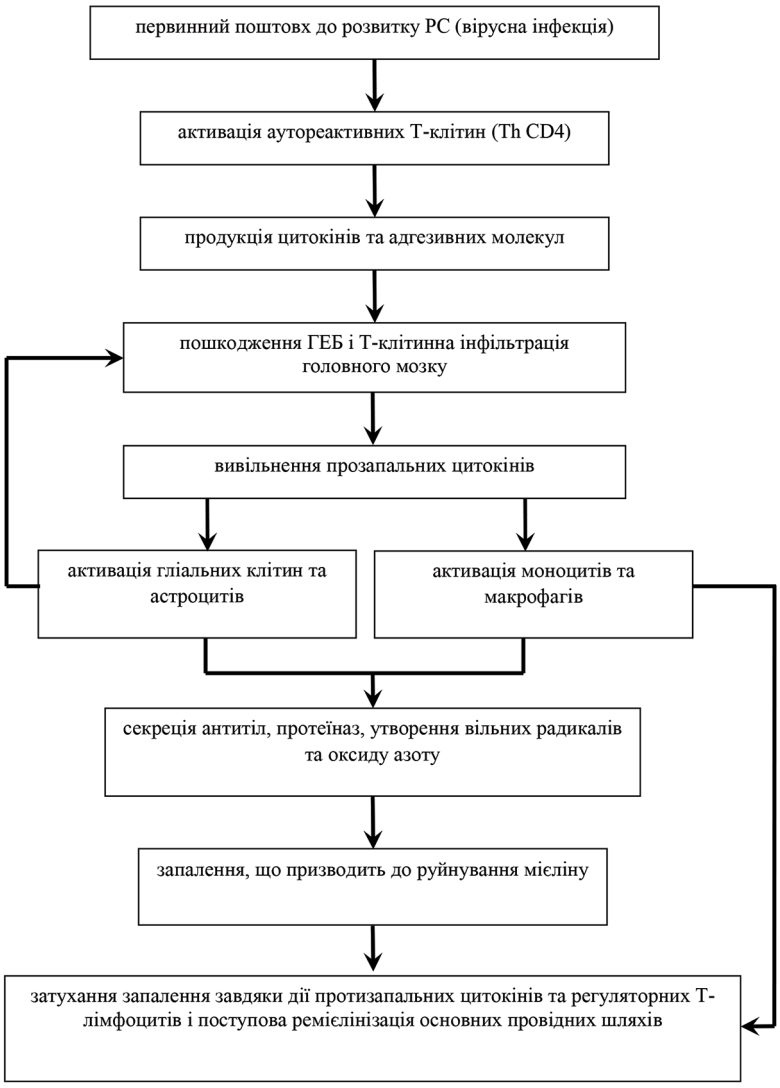

Рис. 1 – Схема змін в імунній і нервовій системах при розсіяному склерозі (за Т.Ю. Степановою, 2004 [15])

та вибраковки починали експеримент одночасно з контрольною групою. До та під час експерименту щури знаходились в віварії при температурі 20-25°С, вологості не менш 50%, у провітрюваних приміщеннях та світловому режимі день/ніч в стандартних пластикових клітках не більш 5 осіб в кожній, на стандартному раціоні харчування. Всі тварини, що приймали участь в експерименті, мали здоровий вигляд і були активні [17].

Дослідження виконувались у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000р.), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986 р.).

Для відтворення експериментального алергічного енцефаломієліту використано найбільш поширений метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців [18], в ділянки грудини чи спинки тварин [19, 20], а також в основу хвоста щурів [21].

Енцефалітогенну емульсію (повний ад'ювант Фрейнда (ПАФ) + гомогенат мозку у співвідношенні 1:1) вводили в сполучну тканину хвоста або подушечки лап експериментальних щурів з розрахунку 0,1 мл на 100 г маси тварини. Щодня протягом місяця (середня тривалість ЕАЕ) тварин зважували і оцінювали їх неврологічний статус: реєстрували час початку захворювання, його тривалість і тяжкість неврологічних розладів, яку оцінювали в балах за клінічним індексом.

Клінічний індекс визначали за шкалою: м'язова слабкість однієї кінцівки – ½ бали, парез – 1 бал, параліч – 1 ½ бали. При залученні в процес декількох кінцівок підсумовували бали. Відсутність порушень приймали за 0 балів, летальний результат – 6 балів. Тварин з клінічними індексом ½ - 2 ½ бали вважали такими, які легко «хворіють»; 3 – 6 балів відповідало важкого перебігу ЕАЕ.

Для інтегративної оцінки тяжкості експериментального алергічного енцефаломієліту для кожної тварини розраховували кумулятивний індекс – суму індивідуальних клінічних індексів за період «хвороби». Крім того, для групи щурів активного контролю розраховували: 1) тривалість латентного періоду ЕАЕ; 2) загальне число «хворих» і «важко хворих» щурів (в % від кількості у групі); 3) середній клінічний індекс на піку захворювання; 4) середній кумулятивний індекс хвороби; 5) середню тривалість захворювання [22-25].

Результати моделювання експериментального розсіяного склерозу оцінювали за наступною шкалою: 0 - відсутність клінічних проявів, 1 - зниження тонусу хвоста, 2 - м'язова слабкість або легкий параліч передніх кінцівок, 3 - важкий параліч задніх або всіх кінцівок, 4 - передсмертний стан, 5 - смерть.

Отримані результати порівнювали з групою контрольних інтактних тварин, яким в аналогічному режимі вводили фізіологічний розчин.

Методика приготування повного ад'юванту Фрейнда і гомогената головного (спинного) мозку щурів була наступна: одному щуру в основу хвоста вводили повний ад'ювант Фрейнда (ПАФ) + гомогенат мозку в співвідношенні (об'єм / об'єм) 1: 1. Таким чином на 20 щурів вагою по 200 г було використано 2,0 мл ПАФ і 2.0 мл гомогенату мозку щура. Але для отримання 4,0 мл готового розчину брали по 2.5 мл, з розрахунку похибок при приготуванні і введенні (на ступці і залишки в шприці).

1. Приготування гомогената головного мозку щурів:

- 67 мг головного мозку на 1 щура (на 20 щурів - 1.4 г);
- буфер для гомогенізації 2.0 мл (0,175 М KCl; 0,025 М трис-HCl; pH = 7.4).

1.4 г головного мозку щура гомогенизирують за допомогою гомогенізатора в 2.0 мл буферного розчину (з холодильника) при кімнатній температурі протягом 3 хвилин [26].

2. Приготування ПАФ:

- На 1 мл - 0.85 мл вазелінового масла; 0.15 мл ланоліну б/в і БЦЖ;
- на 2.5 мл - 2.1 мл вазелінового масла; 0.4 мл ланоліну б/в і 1 мг БЦЖ (БЦЖ з розрахунку 0,025 мг на 100 г / щури).

В даному дослідженні навіску сухого порошку вбитих нагріванням *M. tuberculosis* або *M. butyricum* розтирали в порцеляновій ступці в невеликому обсязі вазелінового масла (1.0 мл), для отримання суспензії з кінцевою концентрацією 1 мг/мл. Потім до цієї суспензії додавали залишок 1,1 мл вазелінового масла і розтирали з 0.4 мл ланоліну б/в і водний розчин антигену (гомогенат); зазвичай співвідношення ад'ювант : антиген становить 1 : 1.

Відбирали суміш у шприц з перехідником і «переганяли» емульсію з одного шприца в інший доти, поки вона не «побіліє» і загусне. Якість антигенної емульсії контролювали за допомогою простого прийому (Jurd, 1987). Краплю емульсії наносили на поверхню «крижаної» дистильованої води. Крапля стабільної водно-масляної емульсії на короткий час занурювалась у воду, а потім плавала на поверхні, не розтікаючись, якщо ж крапля розпливалася по поверхні води, то слідувало продовжувати емульгування. Отримання стабільної антигенної емульсії необхідно для досягнення імуностимулюючого ефекту; нестабільна емульсія швидко диспергується в тканинах тварини. Значний надлишок детергентів в препараті антигену перешкоджає отриманню стабільної емульсії з ПАФ.

Для оцінки ступеня і підтвердження формування ультраструктурних змін фронтальної кори і гіпокампу щурів в умовах експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ) була проведена електронна мікроскопія. Для ультраструктурного дослідження зразки гіпокампу і кори головного мозку протягом 3-4 годин фіксували при +2°С в 2,5% розчині глютаральдегіду на 0,2 М фосфатному буфері (pH 7,3). Подальша фіксація проводилась в 1% забуференому (pH 7,4) розчині тетраоксиду осмію («SPI», США) протягом 1 години. Зневоднення зразків тканин проводили в спиртах зростаючої концентрації і завершували трьома змінами пропіленоксиду. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію Епон-812 («SPI-Pon™812 Epoxy Embedding Kit», США). Перед приготуванням ультратонких зрізів попередньо проводили аналіз напівтонких зрізів методом світлової мікроскопії. Виготовлення ультратонких зрізів товщиною 60-80 нм проводили ультрамікротомом УМТП-6 М («SELMI», Україна) з подальшим їх розміщенням на опорних сітках (Mesh Regular Grid 200). Подвійне контрастування здійснювали 2% водним розчином уранілацетату протягом 15 хв при температурі +37°С з подальшою імпрегнацією розчином цитрату свинцю за методом Рейнольдса протягом 30 хв [27]. Дослідження проводили з використанням трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 70-75кВ і первинних збільшеннях від 4000 до 20000 за стандартною схемою. Підготовку матеріалу для ультраструктурного аналізу здійснювали відповідно до загальноприйнятих стандартів [28, 29]. Оцінку ультраструктурних змін проводили з аналізу особливостей змін нейронального, гліального і компонентів мікроциркуляторного русла гіпокампу і кори великих півкуль головного мозку.

Результати дослідження та їх обговорення. Для вивчення РС використана експериментальна модель з аутоімунними механізмами запальної демієлінізації – модель експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ).

Результати проведених досліджень (**табл. 1**) свідчать, що за умов одноразової підшкірної інокуляції енцефалітогенної суміші в повному ад'юванті Фрейнда у тварин контрольної групи реєструвався розвиток неврологічних порушень різного ступеня тяжкості; летальний результат захворювання

Таблиця 1 – Оцінка перебігу експериментального алергічного енцефаломієліту

Показники	ЕАЕ (n=12)
% тварин, що «захворіли» (всього/ тяжко)	91,7/58,3
Латентний період ЕАЕ, дні (тест Стьюдента)	10,6±1,2
Середній КлінІ на піку ЕАЕ, бали (тест Манна-Уїтні)	2,4
Середній КумулІ, бали (тест Манна- Уїтні)	27,2
Тривалість ЕАЕ, дні (тест Стьюдента)	16,4±1,8

спостерігався у одного з 12 гризунів (8,3%). В області інокуляції були відзначені прояви запалення, які зберігалися більше 20 діб.

Показано, що після індукції ЕАЕ у щурів групи контролю перші неврологічні розлади були зафіксовані на 9-11 добу. Пік клінічних проявів алергічного енцефаломієліту у більшості тварин розвивався на 12-14 добу і тривав в середньому 4 дні; при цьому тривалість ЕАЕ склала 16,4 ± 1,8 днів при середньому кумулятивному індексі 27,2 балів. При цьому на піку клінічних проявів ЕАЕ кількість тварин з клінічним індексом ½ - 2 ½ балів склала 41,7% щурів, що відповідало легкому ступеню «захворювання», а важкий перебіг ЕАЕ спостерігалося у 58,3% гризунів (клінічний індекс 3 - 6 балів).

Інокуляція енцефалітогенної суміші на 9-11 добу у 91,7% тварин викликає розвиток ЕАЕ, який характеризується важким і тривалим перебігом.

Крім цього, експериментальні дослідження з формування ЕАЕ були підтверджені морфологічно за допомогою електронної мікроскопії.

Згідно аналізу особливостей ультраструктури фронтальної кори і гіпокампу щурів з модельованим алергічним енцефаломієлітом встановлено ряд змін з боку нейронального, гліального апарату і компонентів мікроциркуляторного русла цих утворень головного мозку. Встановлено, що в умовах ЕАЕ цитоархітектоніка фронтальної кори в цілому була збережена. Спостерігалася помірна кількість апоптотичних змінених нейроцитів 2-го і 3-го шарів кори. У пірамідних нейронах ядра деформовані. Цитоплазма насичена канальцями і цистернами комплексу Гольджі, в яких виявлялося значна кількість аутофаголізосом, що містять в своєму складі ліпопротеїнові включення. Канальці шорсткого ЕПР дезорганізовані і гомогенізовані, агранулярного - розширені. Багато мітохондрії - з розмитими профілями і ознаками кристолізісу. Зустрічалися фрагментовані відростки нейронів, навколо яких реєструвалися ділянки перінейронального набряку фронтальної кори, що має дисемінований характер. Зазначалося порушення структури більшості аксосоматичних синапсів (**рис. 2**).

Відростки астроцитів, прилеглі до стінок гемокапілярів, мали розширені профілі і частково лізують цитоплазму. У деяких з них - скупчення аутофаголізосом, фрагменти пошкодженого шорсткого ЕПР. Часто виявлялися клітинні скупчення астроцитів з мікрогліоцитами. Мікрогліальні клітини мали амебоподібну форму, з цитоплазмою підвищеної електронної щільності за рахунок гіпертрофованого комплексу Гольджі, значних розмірів аутофаголізосом і щільних мітохондрій. Гіалоплазма насичена рибосомами, полісомою, розширеними елементами агранулярного ЕПР. Ядра з високим вмістом еухроматину. На віддаленні від

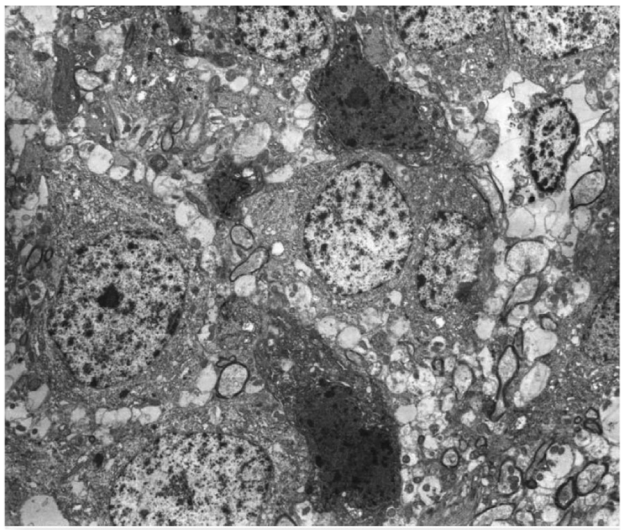

Рис. 2 – Фронтальна кора щура з ЕАЕ. Електронограма. ×4000

гемокапілярів зазвичай виявлялися олігодендроцити з частково лізованою цитоплазмою. У складі ядер периферичні ділянки хроматину були нечіткі контури і представлені гомогенними масами, що вказують на початкові стадії каріолізису. Відростки астроцитів і олігодендроцитів в своїй цитоплазмі містили гранули ліпопротеїнів і мали розпушений або розшаровані плазматичні мембрани (**рис. 3**).

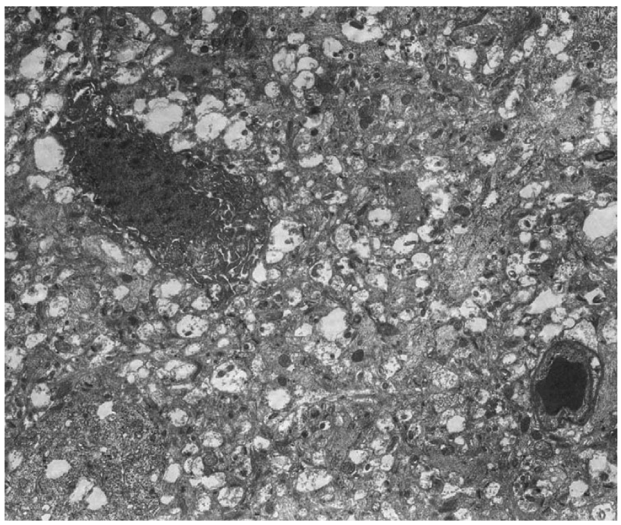

Рис. 3 – Фронтальна кора щура з ЕАЕ. Електронограма. ×5000

Отримано дані, що порушення ультраструктури нейронів гіпокампу мали дифузний характер. Частина нейроцитів - з ознаками некробіотичних змін або в стані апоптозу. В нейронах з явищами хроматолізу - набухання і вакуолізація цистерн пластинчастого апарату, часто з деформацією цистерн і їх фрагментацією. Поблизу - підвищена кількість лізосом різного ступеня зрілості, мультивезикулярних тілець і дрібних осміофільних включень. Структура мітохондрій в нейроцитах з помірним ушкодженням порушена по вакуолярнолітичному

типу. Більшість мітохондрій збільшені в розмірах, мали фрагментовану зовнішню мембрану, зруйновані кристи і електронно-прозорий матрикс. Незначна частина мітохондрій - з відносно збереженими кристами, невеликих розмірів. Відзначалася різка фрагментація нейрофібрил. Цитоплазма і ядра астроцитів - помірної електронної щільності, зі зменшенням наповнення ендоплазматичним ретикулумом гранулярного типу, рибосомами, полісомою, мітохондріями з ознаками кристолізису, дрібнозернистою гіалоплазмою. Канальці агранулярного ЕПР розширені і частково заповнені електроннощільними масами неоднорідної консистенції. Відростки астроцитів наповнені дрібнозернистою гіалоплазмою, рибосомами, мітохондріями. Ядра містили помірну кількість еухроматину. У більшості мієлінових нервових волокон була відсутня характерна нейрофіламентозна організація відростків нейронів, мітохондрії не виявлялися. Аксоплазма містила великі за обсягом коагуляти і ділянки лізису. Акколема часто фрагментована, набрякла, на значному протязі відокремлена від внутрішньої поверхні мієлінової оболонки варіюючими по ширині щілиноподібними просторами. Дегенеративні зміни мієлінізованих відростків мали мозаїчний характер (**рис. 4**).

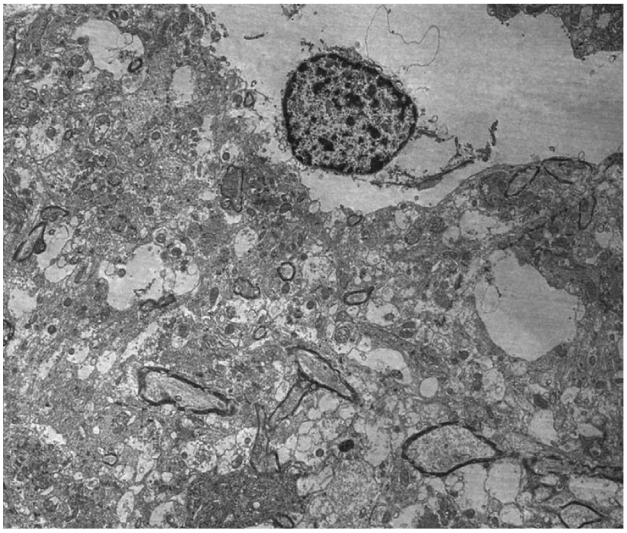

Рис. 4 – Гіпокамп щура з ЕАЕ. Електронограма. ×5000

Отримані результати розширюють можливості морфологічної діагностики розсіяного склерозу та доповнюють дані досліджень, які свідчать, що патоморфологічні зміни при РС проявляються наявністю розсіяних бляшок з різною стадією розвитку в головному і спинному мозку; вогнищевим розпадом мієліну, оголенням осьового циліндра на тлі помірного набряку і гіперемії нервової тканини, очищенням дефекту від продуктів розпаду мієліну гліальними та плазматичними клітинами з послідуючим склерозуванням дефекту мієлінової оболонки за рахунок проліферації гліальних елементів – астроцитів і гістіоцитів.

Висновки. У ході експерименту показана ефективність моделювання експериментального алергічного енцефаломієліту у білих нелінійних щурів, а також відповідність моделі хронічному прогредієнтному перебігу РС у людини за сукупністю клінічних проявів, гістологічних, імунних і біохімічних змін.

Перспективи подальших досліджень. Моделювання експериментального алергічного енцефаломієліту є важливим аспектом для дослідження розсіяного склерозу на тваринах. Нагальним є питання пошуку нових фармакологічних препаратів та комбінацій класичних лікарських засобів на експериментальній моделі для подальшого впровадження у клінічні дослідження та лікарську практику фармакотерапії розсіяного склерозу.

References

1. Nefodov OO, Mamchur VY. Eksperimentalniy alergichniy entsefalomielit: osoblivosti znebolyuyuchoyi terapiyi ta mistse antikonvulsantiv u yakosti analgetikiv [Experimental allergic encephalomyelitis: features of analgesic therapy and the place of anticonvulsants as analgesics]. *Medichni perspektivi*. 2015;4:4-10. [Ukrainian]. doi: 10.26641/2307-0404.2015.4.56125
2. Nefedov AA, Mamchur VI. Pharmacological Correction of Neurological Disorders in Case of Multiple Sclerosis. *Galician Medical Journal*. 2015;22(4):39-41.
3. Zeydan B, Atkinson EJ, Weis DM, Smith CY, Rocca LG, Rocca WA, et al. Reproductive history and progressive multiple sclerosis risk in women. *Brain Commun.* 2020;2(2):185. PMID: 33409489. PMCID: PMC7772117. doi: 10.1093/braincomms/fcaa185
4. Granziera C, Wuerfel J, Barkhof F, Calabrese M, De Stefano N, Enzinger Ch, et al. Quantitative magnetic resonance imaging towards clinical application in multiple sclerosis. *Brain*. 2021;144(5):1296–1311. PMID: 33970206. PMCID: PMC8219362. doi: 10.1093/brain/awab029
5. Chung KK, Altmann D, Barkhof F, Miszkiel K, Brex PA, O'Riordan J, et al. A 30-Year Clinical and Magnetic Resonance Imaging Observational Study of Multiple Sclerosis and Clinically Isolated Syndromes *Ann Neurol*. 2020;87(1):63–74. PMID: 31693200 . PMCID: PMC6973080. doi: 10.1002/ana.25637
6. Rahmanzadeh R, Lu PJ, Barakovic M, Weigel M, Maggi P, Nguyen ThD, et al. Myelin and axon pathology in multiple sclerosis assessed by myelin water and multi-shell diffusion imaging. *Brain*. 2021;144(6):1684–1696. PMID: 33693571. PMCID: PMC8374972. doi: 10.1093/brain/awab088

7. Zahoor I, Rui B, Khan J, Datta I, Giri Sh. An emerging potential of metabolomics in multiple sclerosis: a comprehensive overview. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(7):3181–3203. PMID: 33449145. PMCID: PMC8038957. doi: 10.1007/s00018-020-03733-2
8. Nefedov AA. Ocenka effektivnosti nejroprotektivnoj terapii eksperimentalnogo allergicheskogo encefalomielita v usloviyah bazovoj terapii solu-medrolom [Evaluation of the effectiveness of neuroprotective therapy of experimental allergic encephalomyelitis in the conditions of basic therapy with solu-medrol]. *Biomed Biosocial Antropol*. 2015;24:65-70. [Russian]
9. Weakley BS. *Spravochnik dlya nachinayushih po biologicheskoj elektronnoj mikroskopii* [A beginner's handbook in biological electron microscopy]. M: «Mir»; 1975. 336 p. [Russian]
10. Soelberg Sorensen P. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurol Scand*. 2017;136:168–186. PMID: 27891572. doi: 10.1111/ane.12712
11. Hasselmann JPC, Karim H, Khalaj AJ, Ghosh S, Tiwari-Woodruff SK. Consistent induction of chronic experimental autoimmune encephalomyelitis in C57BL/6 mice for the longitudinal study of pathology and repair. *J Neurosci Methods*. 2017;284:71–84. PMID: 28396177. PMCID: PMC5749979. doi: 10.1016/j.jneumeth.2017.04.003
12. Nefedov AA, Mamchur VJ, Tverdohleb IV. Osobennosti ultrastruktury frontalnoj kory i gippokampa krys v usloviyah eksperimentalnogo allergicheskogo encefalomielita [Features of the ultrastructure of the frontal cortex and hippocampus of rats under conditions of experimental allergic encephalomyelitis]. *Morphologia*. 2016;10(1):54-61. [Russian]. doi: 10.26641/1997-9665.2016.1.54-61
13. Glatigny S, Bettelli E. Experimental Autoimmune Encephalomyelitis (EAE) as Animal Models of Multiple Sclerosis (MS) *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018;8(11):a028977. PMID: 29311122. PMCID: PMC6211376. doi: 10.1101/cshperspect.a028977
14. Horstmann L, Schmid H, Heinen AP, Kurschus FC, Dick HB, Joachim SC. Inflammatory demyelination induces glia alterations and ganglion cell loss in the retina of an experimental autoimmune encephalomyelitis model. *J Neuroinflammation*. 2013;10:120. PMID: 24090415. PMCID: PMC3851328. doi: 10.1186/1742-2094-10-120
15. ChoJJ, Stewart JM, Drashansky ThT, Brusko MA, Zuniga AN, Lorentsen KJ, et al. An antigen-specific semi-therapeutic treatment with local delivery of tolerogenic factors through a dual-sized microparticle system blocks experimental autoimmune encephalomyelitis. *Biomaterials*. 2017;143:79–92. PMID: 28772190. PMCID: PMC5870833. doi: 10.1016/j.biomaterials.2017.07.029
16. Ghareghani M, Ghanbari A, Eid A, Shaito A, Mohamed W, Mondello S, et al. Hormones in experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) animal models. *Transl Neurosci*. 2021;12(1):164-189. PMID: 34046214. PMCID: PMC8134801. doi: 10.1515/tnsci-2020-0169
17. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zahariya EA. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispolzovanie v eksperimente* [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment]. K: «Vischa shkola»; 1983. 383 p. [Russian]
18. Kozhem'yakin YuM, Hromov OS, Filonenko MA. *Naukovo-praktichni rekomendatsiyi z utrimannya laboratornih tvarin ta robot i z nimi* [Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and robots and with them]. K; 2002. 155 p. [Ukrainian]
19. Davydova GS, Markov DA. Voprosy napravlennogo modelirovaniya allergicheskogo encefalomielita [Issues of directed modeling of allergic encephalomyelitis]. *Demieliniziruyushie zabolevaniya nervnoj sistemy v eksperimente i klinike*. Minsk: «Nauka i tehnika»; 1975. p. 24-33. [Russian]
20. Davydova GS. Primenenie ayuvanta s razlichnym kolichestvom BCZh dlya vosproizvedeniya EAE u krys [The use of an adjuvant with different colic BCG for the reproduction of EAE in rats]. *Ostryj encefalomielit v eksperimente i klinike*. Minsk: «Nauka i tehnika»; 1969. p. 58-63. [Russian]
21. Davydova GS, Markov DS. Hronicheskij eksperimentalnyj allergicheskij encefalomielita morskih svinok [Chronic experimental allergic encephalomyelitis of guinea pigs]. *Demieliniziruyushie zabolevaniya nervnoj sistemy v eksperimente i klinike*. Minsk: «Nauka i tehnika»; 1970. p. 193-206. [Russian]
22. Gusev EI, Demina TL, Bojko AN. *Rasseyannyj skleroz* [Multiple sclerosis]. M; 1997. 464 p. [Russian]
23. Zargarova TA, Favorova OO. Eksperimentalnyj autoimmunnyj encefalomielit – model rasseyannogo skleroza [Experimental autoimmune encephalomyelitis - a model of multiple sclerosis]. *Immunologiya*. 1999;2:5-8. [Russian]
24. Nefodov OO, Mamchur VI, Kharchenko YuV. Modeliuvannia ta otsinka perebihu eksperymentalnoho alerhichnoho entsefalomiielitu [Modeling and evaluation of experimental allergic encephalomyelitis]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*. 2014;4(114):205-208. [Ukrainian]
25. Serebryanaya NB, Karpenko NM, Zhitnuhin YuL. Issledovanie protektivnogo dejstviya preparata ferrovir pri ostrom eksperimentalnom allergicheskom encefalomielite [Study of the protective effect of ferrovir in acute experimental allergic encephalomyelitis]. *Citokiny i vospalenie*. 2010;1:33–38. [Russian]
26. Animal Models for Autoimmune and Inflammatory Disease. *Current Protocols in Immunology*. 1996. 230 p.

27. Mihajlov AT, Simirskij VN. *Metody immunohimicheskogo analiza v biologii razvitiya (prakticheskoe rukovodstvo)* [Methods of immunochemical analysis in developmental biology (a practical guide)]. M: «Nauka»; 1991. 288 p. [Russian]
28. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electron-opaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*. 1963;17:208-12. PMID: 13986422. PMCID: PMC2106263. doi: 10.1083/jcb.17.1.208
29. Sarkisov DS. *Mikroskopicheskaya tehnika: rukovodstvo* [Microscopic technique: a guide]. M: «Meditsina»; 1996. 544 p. [Russian]

УДК 616.832-004-036.001.57-092.9

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МОДЕЛИРОВАНИЯ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО АЛЛЕРГИЧЕСКОГО ЭНЦЕФАЛОМИЕЛИТА КАК ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ РАССЕЯННОГО СКЛЕРОЗА

Нефедов А. А., Мясоед Ю. П., Соломенко М. В., Великородная-Танасийчук Е. В., Баклунов В. В., Адегова Л. Я., Чиркин В. И., Демиденко Ю. В.

Резюме. *Цель* заключалась в наиболее адекватном моделировании рассеянного склероза в виде аутоиммунного аллергического энцефаломиелита для дальнейшего использования в исследовании экспериментальных эквивалентов нейродегенеративных состояний.

Материал и методы. В статье освещаются результаты формирования экспериментального аллергического энцефаломиелита, для индукции которого использовали гомогенаты гомологического головного мозга, по энцефалитогенности занимающие первое место среди других препаратов (гомогенаты гомологичного, гетерогенного головного и спинного мозга). В соединительную ткань основания хвоста животного вводили энцефалитогенную смесь из расчета 0,1 мл на 100 г массы тела.

Результаты. По полученным экспериментальным данным состояние животных показало, что крысы экспериментальной группы теряли массу тела, имели ряд патологических неврологических симптомов, которые проявлялись в среднем с 10-12 суток. Увеличение симптоматики продолжалось в среднем в течение 7 дней и мало устойчивый характер. Экспериментальные животные имели парезы, проявления атаксии, нарушения ходьбы и недержание мочи и кала, вялость, что соответствовало 1-2 степеням шкалы оценивания у 13 животных. У 7 крыс были выражены парезы задних конечностей, потеря тонуса хвоста (3 степень оценки). Большая часть крыс имели выздоровление спонтанно в течение 6-8 дней после начала клинических проявлений (на 18-20 день после иммунизации). Согласно требованиям эксперимента при паралитической стадии у крыс был свободный доступ к пище и воде. Экспериментальные исследования по формированию экспериментального аллергического энцефаломиелита были подтверждены морфологически с помощью электронной микроскопии.

Выводы. Использование указанной методики формирования экспериментального аллергического энцефаломиелита позволило получить моделируемый патологическое состояние рассеянного склероза в виде экспериментального аллергического энцефаломиелита и может использоваться в дальнейших исследованиях для выявления соответствующих закономерностей, степени и характера изменений в иммунной и нервной системах организма при воспроизведении экспериментального патологического состояния. Полученные данные могут служить основой для дальнейших исследований лекарственных средств и их комбинаций с целью усовершенствования и рационализации фармакотерапии рассеянного склероза.

Ключевые слова: рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, экспериментальный эквивалент рассеянного склероза.

UDC 616.832-004-036.001.57-092.9

Efficiency of Experimental Allergic Encephalomyelitis Modeling as an Experimental Model of Multiple Sclerosis

Nefodov O. O., Miasoied Yu. P., Solomenko M. V., Velykorodna-Tanasiichuk O. V., Baklunov V. V., Adehova L. Ya., Chirkin V. I., Demidenko Yu. V.

Abstract. *The purpose of the study* was the most adequate modeling of multiple sclerosis in the form of autoimmune allergic encephalomyelitis for further use in the study of experimental equivalents of neurodegenerative conditions.

Materials and methods. The article highlights the results of the formation of experimental allergic encephalomyelitis, for the induction of which homologous brain homogenates were used, which in terms of encephalitogenicity ranks first among other drugs (homologous, heterogeneous brain and spinal cord

homogenates). An encephalitogenic mixture was injected into the connective tissue of the base of the animal's tail at the rate of 0.1 ml per 100 g of body weight.

Results and discussion. Experimental allergic encephalomyelitis reproducible by intradermal administration of a homogenate of the brain, spinal cord and peripheral nerves with a Freund's stimulator belongs to a true autoimmune disease of the nervous system and is an experimentally reproducible model of multiple sclerosis.

According to the experimental data obtained, the state of the animals showed that the rats of the experimental group lost body weight, had a number of pathological neurological symptoms, which manifested on average from 10-12 days. The increase in symptoms continued for an average of 7 days and was not very stable. Experimental animals had paresis, manifestations of ataxia, walking disorders and urinary and fecal incontinence, lethargy, which corresponded to 1-2 degrees of the rating scale in 13 animals. In 7 rats, paresis of the hind limbs and loss of tail tone were expressed (grade 3). Most of the rats recovered spontaneously within 6-8 days after the onset of clinical manifestations (18-20 days after immunization). According to the requirements of the experiment, during the paralytic stage, the rats had free access to food and water. In addition, our experimental studies on the formation of experimental allergic encephalomyelitis were confirmed morphologically using electron microscopy.

Conclusion. The use of this technique for the formation of experimental allergic encephalomyelitis made it possible to obtain a simulated pathological state of multiple sclerosis in the form of experimental allergic encephalomyelitis and can be used in further studies to identify the corresponding patterns, the degree and nature of changes in the immune and nervous systems of the body during the reproduction of an experimental pathological state. The data obtained can serve as a basis for further studies of drugs and their combinations in order to improve and rationalize the pharmacotherapy of multiple sclerosis.

Keywords: multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, experimental equivalent of multiple sclerosis.

ORCID and contributionship:
Oleksandr O. Nefodov : 0000-0002-5796-1852 [A,B,C,D]
Yuriy P. Miasoied : 0000-0003-3166-2608 [B,C]
Mykola V. Solomenko: 0000-0001-6574-923X [C,F]
Olena V. Velykorodna-Tanasiichuk : 0000-0003-4761-3894 [B,C]
Vyacheslav V. Baklunov : 0000-0003-4982-1523 [C,D]
Lyudmyla Ia. Adehova : 0000-0003-3234-0977 [C,F]
Veniamin I. Chirkin : 0000-0002-1125-9398 [C]
Yuliya V. Demidenko : 0000-0001-6484-5529 [B]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleksandr O. Nefodov
Dnipro Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine
Department of Pharmacology
17, Sevastopolskaya St., Dnipro 49000, Ukraine
tel. +380731324363, e-mail: nefedov2406@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.066
УДК 616.832-004.2-092.9:615.212.3
Нефьодов О. О., М'ясоєд Ю. П., Соломенко М. В.,
Великородна-Танасійчук О. В., Баклунов В. В.,
Адегова Л. Я., Чиркін В. І., Мальчугін Р. К.

ВИВЧЕННЯ КОРЕКЦІЇ СОМАТИЧНОГО БОЛЮ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ РОЗСІЯНОГО СКЛЕРОЗУ

Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна

Метою даної роботи було шляхом порівняльного системного аналізу і використання комплексних методичних підходів експериментально обґрунтувати шляхи фармакологічної корекції соматичного больового синдрому за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу.

Матеріал та методи. Для вивчення розсіяного склерозу використана експериментальна модель з аутоімунними механізмами запальної демієлінізації – модель експериментального алергічного енцефаломієліту. Для оцінки антиноцицептивної активності знеболюючих засобів використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щура. Також проводилось визначення активності ферменту простагландин Н-синтетази.

Результати. Порівняльним аналізом показників болезаспокійливої активності комбінацій метилпреднізолону з анальгетиками за умов сформованого експериментального алергічного енцефаломієліту показано, що їх антиноцицептивний потенціал (з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном) зменшувався в ряду мелоксикам > лорноксикам ≈ кеторолак ≈ парацетамол > целекоксиб ≈ диклофенак натрію > ібупрофен. Відповідно, максимальний вплив на поріг ноцицепції за даних умов експерименту чинили мелоксикам та лорноксикам. комбіноване введення метилпреднізолону з диклофенаком натрію, целекоксибом та мелоксикамом сприяло зниженню активності простагландин Н-синтетази в структурах головного мозку на 49,8% (p <0,05), 50,4% (p <0,05) та 51% (p <0,05) відповідно у порівнянні з показниками групи контролю. Ці ж засоби виражено знижували активність простагландин Н-синтетази і в спинному мозку на 23,9% (p <0,05) (М + диклофенак), на 34% (p <0,05) (М + целекоксиб) та на 47,4% (p <0,05) (М + мелоксикам) у порівнянні з показниками групи контролю.

Висновки. В ряду досліджених нестероїдних протизапальних засобів, антидепресантів та антиконвульсантів максимальну терапевтичну ефективність як засіб корекції ноцицептивного болю за умов експериментального алергічного енцефаломієліту на фоні базової терапії метилпреднізолоном виявляв мелоксикам, що дає підстави рекомендувати саме його в якості анальгетика вибору для усунення соматичних больових синдромів при розсіяному склерозі.

Ключові слова: розсіяний склероз, експериментальний алергічний енцефаломієліт, соматичний біль, нестероїдні протизапальні засоби.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. В рамках науково-дослідної роботи кафедри фармакології і клінічної фармакології ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Системна фармакологія неопіоїдних анальгетиків та засобів медикаментозного захисту мозку за умов патологічних станів», № держ. реєстрації 0114U000935.

Вступ. Проблема больового синдрому у хворих на розсіяний склероз (РС) на сьогодні набуває все більшої актуальності. Роботи останніх років свідчать про те, що не менше 2/3 пацієнтів із РС (від 50 до 80 %) в тій чи іншій мірі страждають від болю, при цьому не менше 40 % з них характеризують його як постійний [1]. Хворі на РС при наявності больового синдрому більш інвалідизовані і соціально дезадаптовані, ніж хворі з аналогічним неврологічним дефектом, але без больового синдрому. Однією з найбільш актуальних проблем є діагностика чинників, що викликають та підтримують хронічний біль .

В рамках соматогенних больових синдромів у хворих на розсіяний склероз найчастіше описують біль в спині – від 20% - 35% випадків у перші 5 років хвороби, до 83% при тривалості захворювання понад 15 років, суглобові болі – до 7,5% спостережень [2]. Найбільш обговорюваними причинами виникнення болю вважають рухові розлади, порушення м'язового тонусу, остеопороз, тривалу іммобілізацію і прогресування остеохондрозу [3].

Невропатичні (неврогенні) больові синдроми при РС з'являються в разі залучення в патологічний процес периферичних або центральних структур, пов'язаних з проведенням ноцицептивних сигналів, тобто при пошкодженні структур більпровідної системи [4].

Невропатичний біль може проявлятися як дизестезичний або трункальний [5]. При РС по-

верхневий дизестезичний чи диаферентаційний біль описується пацієнтами як такий, що викликає відчуття опіку, свербіння, повзання мурашок, стягнутості, проходження електроструму різної тривалості. Дизестезичні болі звичайно спостерігаються в пацієнтів з переважним втягненням в процес малих С-волокон (уражується поверхнева больова, температурна чутливість, розвивається вегетативна дисфункція). Глибокий трункальний біль характеризується як ниючий, часом ріжучий. До цього ж типу можна віднести і м'язовий біль, що проявляється судомами, тягнучо-давлячими відчуттями та болючістю м'язів при пальпації. Вони звичайно довготривалі та можуть змінювати інтенсивність. Трункальний біль зустрічається при компресії спинномозкових корінців, тунельних невропатіях, і пов'язаний з дисфункцією A_{Δ}-волокон [6].

Хронічні больові дизестезії і парестезії у хворих на розсіяний склероз, за даними різних авторів, спостерігаються від 14 до 41% [7]. Пацієнти скаржаться на оніміння, «замороженість», відчуття «повзання мурашок», поколювання, печіння, переважно в долонях і стопах. Клінічний огляд у більшості хворих (60 – 95%) може виявити порушення больової і температурної чутливості, частіше мозаїчні або за поліневротичним типом.

У закордонній літературі в якості рідкого симптому при РС описується комплексний реґіонарний больовий синдром (КРБС) – поодинокі описові випадки. Він проявляється нестерпними болями, гіперпатією, гіпералгезією, що супроводжуються вегетативно-трофічними порушеннями (набряк, зміна забарвлення шкірних покривів). У літературі описана кореляція таких больових синдромів з формуванням порожнин в спинному мозку, схожих на сирінгомієлітичні, але сформувалися як результат демієлінізації [8]. У вітчизняній літературі, за пропозицією А. М. Вейна, подібні стани позначаються терміном «ангіотрофалгічний синдром» (АТАС).

Все вище зазначене зумовлює необхідність використання засобів специфічної фармакологічної терапії, направленої на усунення цих відхилень. Однак всіма дослідниками даної проблеми наголошується різноманіття причин і характеру болю при РС [9]. Немає єдиної думки на причини виникнення, механізми розвитку, згідно з віком, статтю, тяжкістю хвороби. Досі залишаються дискутабельними питання співвідношення болю і клінічних особливостей РС [10]. В даний час не існує єдиної систематизації больових синдромів при розсіяному склерозі, а також не висвітлені питання їх інформаційно-структурного аналізу.

У доступній літературі знайдено лише поодинокі повідомлення про можливий початок розсіяного склерозу з больового синдрому. Біль, як симптом дебюту, описують від 8 до 21% випадків [11]. Не виявлено жодного дослідження, спеціально присвяченого аналізу больового дебюту, можливості прогнозування перебігу захворювання в залежності від виду больового синдрому, який сформувався в самому початку хвороби.

Ефективна терапія больового синдрому при розсіяному склерозі в даний час також є актуальною і в повному обсязі невирішеним завданням. Проведені в Данії дослідження показали, що повноцінну знеболюючу терапію отримують тільки 42% хворих РС [12].

Метою дослідження було шляхом порівняльного системного аналізу і використання комплексних методичних підходів експериментально обґрунтувати шляхи фармакологічної корекції соматичного больового синдрому за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу.

Матеріали та методи дослідження. Для вивчення РС використана експериментальна модель з аутоімунними механізмами запальної демієлінізації – модель експериментального алергічного енцефаломієліту (ЕАЕ). Необхідно відзначити, що, як і при РС, клінічна картина ЕАЕ неоднорідна й варіює зі ступенем важкості захворювання.

Експериментальні дослідження були проведені на білих нелінійних щурах. Комісією з біоетики Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» встановлено, що проведені наукові дослідження на експериментальних тваринах відповідають етичним вимогам згідно наказу МОЗ України № 231 від 01.11.2005 року. Дослідження виконувались у відповідності до принципів Хельсінкської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000р.), Конвенції Ради Європи у правах людини та біомедицини (1997р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.) згідно з положеннями «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших навчальних цілях» (Страсбург, 18.03.1986р.).

Перед початком експерименту на щурах всі тварини були оглянуті, зважені, враховувався їхній вік, рухова активність та стан шкіри. Після зовнішнього огляду та вибраковки починали експеримент одночасно з контрольною групою. До та під час експерименту щури знаходились в віварії при температурі 20-25°С, вологості не менш 50%, у провітрюваних приміщеннях та світловому режимі день/ніч в стандартних пластикових клітках не більш 5 осіб в кожній, на стандартному раціоні харчування.

Всі тварини, що приймали участь в експерименті, мали здоровий вигляд і були активні [13].

Для відтворення експериментального алергічного енцефаломієліту використано найбільш поширений метод введення енцефалітогенної емульсії внутрішньошкірно в подушечки пальців [14], в ділянки грудини чи спинки тварин [15, 16], а також в основу хвоста щурів [17].

Задля формування експериментального алергічного енцефаломієліту використовували гомогенати гомологічного головного мозку, які за енцефалітогенності займають перше місце серед інших препаратів (гомогенати гомологічного, гетерогенного головного і спинного мозку). У сполучну тканину основи хвоста тварини вводили енцефалітогенну суміш з розрахунку 0,1 мл на 100 г маси тіла. Порівняння отриманих результатів проводили із групою інтактних тварин, якій вводили фізіологічний розчин в тому ж об'ємі. Також для формування патологічного стану енцефалітогенна суміш вводилися в подушечки лап експериментальних тварин (білі щури), але у порівнянні із введенням в основу хвоста цей метод введення не викликав достовірно значущих результатів.

Для оцінки антиноцицептивної активності знеболюючих засобів використаний метод електричного подразнення кореня хвоста щура. Для цього стальні голчасті електроди (діаметром 0,5 мм) з фіксованою міжелектродною відстанню (10 мм) вводились під шкіру дистальніше 1 см от кореня хвоста. Оцінку больової чутливості здійснювали через 2-3 хвилини (тварина заспокоювалася), 30, 60, 90, 120 та 180 хвилин по появі голосової реакції (писк, вокалізація) у відповідь на поступово зростаюче електричне подразнення від електростимулятора ЕСЛ-1. Тривалість кожного подразника не перевищувала 1 с [18, 19, 20].

Проблема створення високочутливих та доступних методів визначення ферментативної активності актуальна при розробці різних експрес-тестів у медицині, екології та інших галузях. Метод визначення вмісту поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) у біологічних середах за допомогою ферментів є дуже перспективним. Відомо, що ПНЖК С20 є як субстратами [21, 22], так і ферментом простагландин Н-синтетази. Перетворення ПНЖК за допомогою каталізу PGHS у простагландин Н2 включає приєднання до молекули кислоти 2-х молекул кисню та встановлення у присутності донора електронів гідроперекисної групи інтермедіатора до оксигрупи. Для визначення активності багатосубстратного ферменту PGHS використовують наступні методи: 1) полярографічний, заснований на визначенні концентрації кисню; 2) флюорометричний, детектуючий продукт реакції при використанні у якості донора електронів гомованілінової кислоти; 3) спектрофотометричний [22, 23, 24], заснований на вимірюванні світло-поглинання продуктів окислення донорів електронів.

Всі отримані дані оброблено загально прийнятими в медико - біологічних дослідженнях методами статистичного аналізу з використанням стандартних пакетів комп'ютерних програм. Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок (±m). Встановлення достовірності міжгрупових відмінностей по значеннях показника порогу больового реагування проводилося за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента, критерію рангових сум Вілкоксона (Wilcoxon Rank-Sum test), критерію Манна-Уітні та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними при рівні p ≤0,05. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [25].

Результати дослідження та їх обговорення. Відомо, що ноцицептивні болі при РС пов'язані з порушенням м'язового тонусу, патологічними позами, неправильним руховим стереотипом, довготривалою іммобілізацією, а також з розвитком артрозів та остеопорозу. В терапії ноцицептивних больових синдромів активно застосовують нестероїдні протизапальні препарати, з метою зменшення побічних ефектів яких (ульцерогенна дія, підвищення рівня глікемії тощо) рекомендовано, насамперед, використання селективних блокаторів циклооксигенази 2 типу (мелоксикам, теноксикам) [26].

Як свідчать результати, отримані в результаті даного дослідження, за умов одноразової підшкірної інокуляції енцефалітогенної суміші в повному ад'юванті Фрейнда у тварин контрольної групи розвивалося зниження порогу ноцицептивної відповіді на електричне подразнення хвоста на 41,5% (p <0,05) в порівнянні з інтактними гризунами. Цілком імовірно, що гіпералгезія на ранніх етапах розвитку ЕАЕ пояснювалася зростанням активності PGH-синтази у 2,8 рази (p <0,05) та у 2,6 рази (p <0,05) у головному та спинному мозку відповідно, що викликало збільшення рівня прозапальних похідних арахідонової кислоти, які сприяють зниженню порогу ноцицепції.

Порівняльним аналізом показників болезаспокійливої активності комбінацій метилпреднізолону з анальгетиками за умов сформованого ЕАЕ показано, що їх антиноцицептивний потенціал (з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном) зменшувався в ряду мелоксикам > лорноксикам ≈ кеторолак ≈ парацетамол > целекоксиб ≈ диклофенак натрію > ібупрофен. Відповідно, максимальний вплив на поріг ноцицепції за даних умов експери-

менту чинили мелоксикам та лорноксикам. Зокрема, при застосуванні мелоксикаму пік аналгетичної активності препарату, зафіксований на 90 хвилині після введення, проявлявся підвищенням порогу болі майже в 4 рази (p <0,05) в порівнянні з групою активного контролю (експериментальний алергічний енцефаломієліт). Знеболюючий вплив лорноксикаму дещо поступався болетамуючій дії мелоксикаму: збільшення больового порогу, обумовлене препаратом, на 252,6% (p <0,05) перевищувало відповідний показник тварин контрольної групи (**рис. 1**).

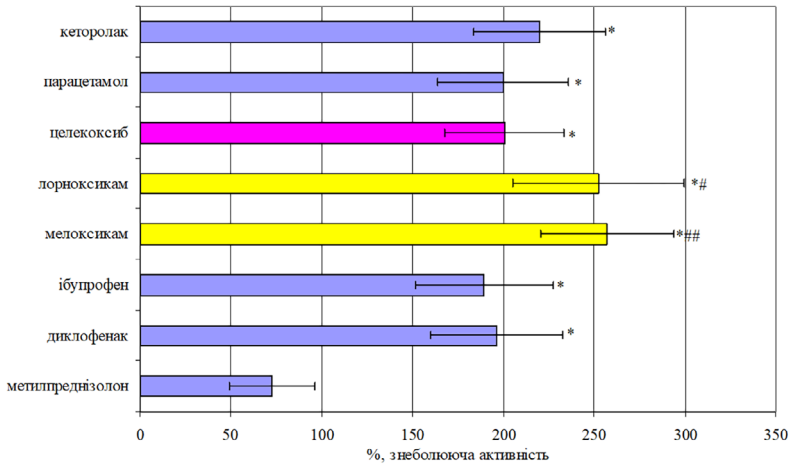

Рис. 1 – Зміни антиноцицептивного потенціалу НПЗЛЗ та парацетамолу за умов ЕАЕ (90 хвилина) на тлі базової гормонотерапії

Примітки: * – p <0,05 по відношенню до показників больового порогу тварин групи активного контролю (ЕАЕ); # – міжгрупові порівняння із використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, критерій Дункана

Водночас встановлено, що антиноцицептивний потенціал використаних засобів безпосередньо корелював із змінами активності PGH-синтази головного і спинного мозку експериментальних тварин з модельованою патологією, що свідчить про взаємозв'язок між ступенем інактивації зазначеного ферменту та терапевтичною активністю цих засобів (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Рівень активності PGH- синтази в гомогенаті головного та спинного мозку у тварин з ЕАЕ, (n=10)

Дослідні групи	PGH – синтетаза, мкмоль/хв/мг білка	
	головний мозок	спинний мозок
Контроль (ЕАЕ)	49,2±6,9**	37,3±3,1**
ЕАЕ + Метилпреднізолон	32,9±4,3*	30,4±3,6*
ЕАЕ + М + диклофенак	24,7±2,6*	28,4±4,0*
ЕАЕ + М + целекоксиб	24,4±2,3*	24,6±1,6*
ЕАЕ + М + мелоксикам	24,1±4,2*	21,4±2,3*
ЕАЕ + М + лорноксикам'	30,9±2,1*	28,7±2,6*
ЕАЕ + М + ібупрофен	26,5±2,9*	23,9±2,1*
Інтактні тварини	17,5±2,4	14,5±1,0

Примітки: * - p ≤ 0,05 у порівнянні з показниками контролю; ** - p ≤ 0,05 у порівнянні з показниками інтактних тварин.

Комбіноване введення метилпреднізолону з диклофенаком натрію, целекоксибом та мелоксикамом сприяло зниженню активності PGH-синтази в структурах головного мозку на 49,8% (p <0,05), 50,4% (p <0,05) та 51% (p <0,05) відповідно у порівнянні з показниками групи контролю. Ці ж засоби виражено знижували активність PGH-синтази і в спинному мозку на 23,9% (p <0,05) (М + диклофенак), на 34% (p <0,05) (М + целекоксиб) та на 47,4% (p <0,05) (М + мелоксикам) у порівнянні з показниками групи контролю. Вважаємо, що терапевтична ефективність досліджених НПЗЗ за умов експериментального еквівалента розсіяного склерозу, в першу чергу, опосередковується їх впливом на активність PGH-синтази та, відповідно, рівень продукції PGD_2, який є найбільш поширеним простагландином головного мозку, але існує протягом короткого періоду часу і піддається дегідратації з утворенням біологічно активних простагландинів серії J_2, зокрема, 15-дезоксипростагландину J_2 (15d-PGJ_2). Цей простагландин є природним хімічно стійким протизапальним похідним PGD_2 з вираженою антифлогістичною дією, який може сприяти корекції нейродегенеративних порушень при хворобі Альцгеймера, хворобі Паркінсона, а також розсіяному склерозі.

Доведено, що серед представників НПЗЗ (диклофенак натрію, целекоксиб, мелоксикам, лорноксикам та ібупрофен) максимальну терапевтичну ефективність виявляв мелоксикам, котрий (з урахуванням базової терапії метилпреднізолоном) характеризувався високим рівнем болетамуючої дії та статистично значимо знижував активність PGH-синтази в головному та спинному мозку у порівнянні з показниками групи ЕАЕ.

Проведеним аналізом аналгетичної активності антидепресантів та антиконвульсантів як засобів корекції ноцицептивного болю за умов ЕАЕ встановлено, що їх антиноцицептивний потенціал поступався виразності знеболюючої дії НПЗЗ (**рис. 2**).

За даних умов експерименту максимальна аналгетична активність реєструвалася у флуоксетину і триттіко або ж прегабаліну і габапентину (**рис. 3**), що відповідало збільшенню порогу болі при їх введенні в середньому в 2,5 рази (p ≤0,05).

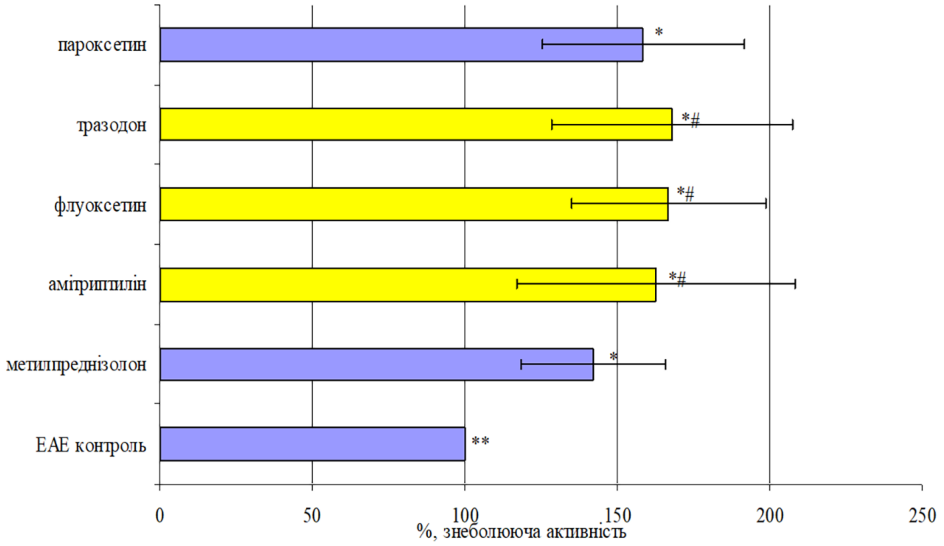

Рис. 2 – Зміни антиноцицептивного потенціалу антидепресантів при електоподразненні кореня хвоста щурів за умов ЕАЕ (90 хвилина) на тлі фармакотерапії метилпреднізолоном

Примітки: * – p <0,05 по відношенню до показників больового порогу тварин групи активного контролю (ЕАЕ); ** - p <0,05 по відношенню до показників больового порогу тварин групи пасивного контролю (інтактні); # – міжгрупові порівняння із використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, критерій Дункана.

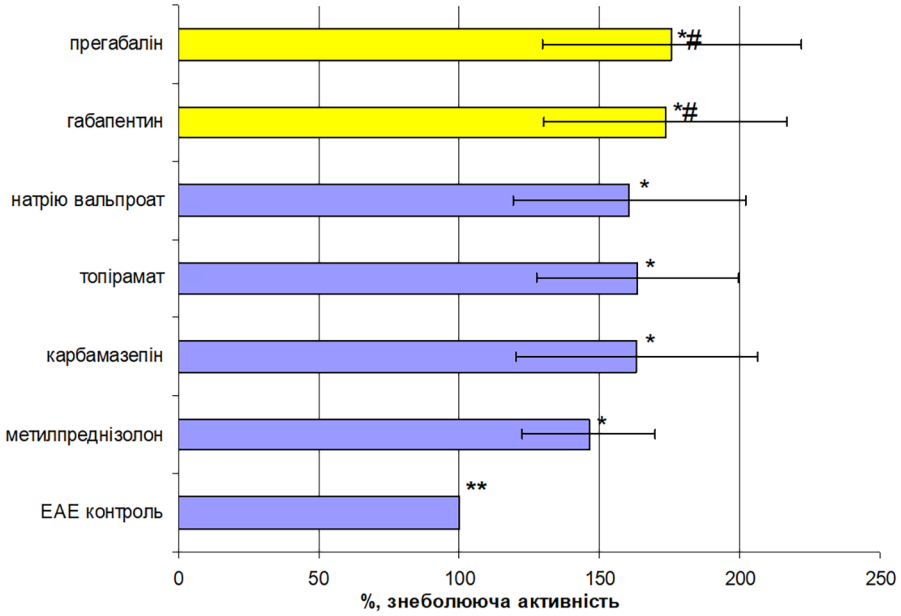

Рис. 3 – Зміни антиноцицептивного потенціалу антиконвульсантів за умов ЕАЕ (90 хвилина) на тлі базової гормонотерапії

Примітки: * – p <0,05 по відношенню до показників больового порогу тварин групи активного контролю (ЕАЕ); ** – p <0,05 по відношенню до показників больового порогу тварин групи пасивного контролю (інтактні); # – міжгрупові порівняння із використанням однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA, критерій Дункана.

Застосування як антиконвульсантів, так і антидепресантів не було спроможним повністю нормалізувати поведінкові реакції та відновити м'язовий тонус експериментальних щурів, порушених індукцією ЕАЕ.

Висновки. В ряду досліджених НПЗЗ, антидепресантів та антиконвульсантів максимальну терапевтичну ефективність як засіб корекції ноцицептивного болю за умов ЕАЕ на фоні базової терапії метилпреднізолоном виявляв мелоксикам, що дає підстави рекомендувати саме його в якості анальгетика вибору для усунення соматичних больових синдромів при розсіяному склерозі.

Перспективи подальших досліджень полягають у продовженні наукової роботи з вивчення антиноцицептивної активності моноперапаратів з групи неопіоїдних анальгетиків та ад'юватнтів знеболення за для використання у знеболенні на фоні базової фармакотерапії розсіяного склерозу.

References

1. Kim JA, Bosma RL, Hemington KS, Rogachov A, Osborne NR, Cheng JC, et al. Cross-network coupling of neural oscillations in the dynamic pain connectome reflects chronic neuropathic pain in multiple sclerosis. *Neuroimage Clin*. 2020;26:102230. PMID: 32143136. PMCID: PMC7056723. doi: 10.1016/j.nicl.2020.102230
2. Sedal L, Winkel A, Laing J, Law LY, McDonald E. Current concepts in multiple sclerosis therapy. *Degener Neurol Neuromuscul Dis*. 2017;7:109–125. PMID: 30050382. PMCID: PMC6053095. doi: 10.2147/DNND.S109251
3. Xu Z, Wu J, Zheng J. Design, synthesis and evaluation of a series of non-steroidal anti-inflammatory drug conjugates as novel neuroinflammatory inhibitors. *Int Immunopharmacol*. 2015;25(2):528-537. PMID: 25765352. doi: 10.1016/j.intimp.2015.02.033
4. Nefodov AA, Belenichev IF, Nefodova EA, Bukhtiyarova NV, Levich SV, Dronov SN. Neuroprotective effect of citicoline and glucocorticosteroid combination under conditions of experimental demyelinating model of central nervous system. *J Neurobehav Sci*. 2018;3:131-136. doi: 10.5455/JNBS.1525619232
5. Nefedov AA, Mamchur VI. Primenenie citikolina dlya korrekcii ultrastrukturnyh izmenenij CNS, inducirovannyh eksperimentalnym allergicheskim encefalomielitom [The use of citicoline for the correction of ultrastructural changes in the central nervous system induced by experimental allergic encephalomyelitis]. *Visnyk problem biolohii i medytsyny*; 2016:2(129):235-240. [Russian]
6. Rahmanzadeh R, Lu PJ, Barakovic M, Weigel M, Maggi P, Nguyen TD, et al. Myelin and axon pathology in multiple sclerosis assessed by myelin water and multi-shell diffusion imaging. *Brain*. 2021;144(6):1684–1696. PMID: 33693571. PMCID: PMC8374972. doi: 10.1093/brain/awab088
7. Zahoor I, Rui B, Khan J, Datta I, Giri S. An emerging potential of metabolomics in multiple sclerosis: a comprehensive overview. *Cell Mol Life Sci*. 2021;78(7):3181–3203. PMID: 33449145. PMCID: PMC8038957. doi: 10.1007/s00018-020-03733-2
8. Halicka M, Vittersø AD, Proulx MJ, Bultitude JH. Pain reduction by inducing sensory-motor adaptation in Complex Regional Pain Syndrome (CRPS PRISMA): protocol for a double-blind randomized controlled trial *BMC Neurol*. 2020;20:62. PMID: 32075590. PMCID: PMC7031894. doi: 10.1186/s12883-020-1604-z
9. Nefodov OO, Mamchur VY. Eksperimentalniy alergichniy entsefalomielit: osoblivosti znebolyuyuchoyi terapiyi ta mistse antikonvulsantiv u yakosti analgetikiv [Experimental allergic encephalomyelitis: features of analgesic therapy and the place of anticonvulsants as analgesics]. *Medichni perspektivi*. 2015;4:4-10. [Ukrainian]. doi: 10.26641/2307-0404.2015.4.56125
10. Groppa S, Gonzalez-Escamilla G, Eshaghi A, Meuth SG, Ciccarelli O. Linking immune-mediated damage to neurodegeneration in multiple sclerosis: could network-based MRI help? *Brain Commun*. 2021;3(4):fcab237. PMID: 34729480. PMCID: PMC8557667. doi: 10.1093/braincomms/fcab237
11. Lakin L, Davis BE, Binns CC, Currie KM, Rensel MR. Comprehensive Approach to Management of Multiple Sclerosis: Addressing Invisible Symptoms—A Narrative Review *Neurol Ther*. 2021 Jun;10(1):75–98. PMID: 33877583 . PMCID: PMC8057008. doi: 10.1007/s40120-021-00239-2
12. Magyari M, Joensen H, Laursen B, Koch-Henriksen N. The Danish Multiple Sclerosis Registry *Brain Behav*. 2021 Jan; 11(1): e01921. PMID: 33128351. PMCID: PMC7821574. doi: 10.1002/brb3.1921
13. Zapadnyuk IP, Zapadnyuk VI, Zahariya EA. *Laboratornye zhivotnye. Razvedenie, soderzhanie, ispolzovanie v eksperimente* [Laboratory animals. Breeding, maintenance, use in the experiment]. K: «Vischa shkola»; 1983. 383 p. [Russian]
14. Kozhem'yakin YuM, Hromov OS, Filonenko MA, et al. *Naukovo-praktichni rekomendatsiyi z utrimannya laboratornih tvarin ta robot i z nimi* [Scientific and practical recommendations for keeping laboratory animals and robots and with them]. K; 2002. 155 p. [Ukrainian]
15. Davydova GS, Markov DA. *Voprosy napravlennogo modelirovaniya allergicheskogo encefalomielita* [Issues of directed modeling of allergic encephalomyelitis]. Demieliniziruyushie zabolevaniya nervnoj sistemy v eksperimente i klinike. Minsk: «Nauka i tehnika»; 1975. s. 24-33. [Russian]
16. Davydova GS. *Primenenie ayuvanta s razlichnym kolichestvom BCZh dlya vosproizvedeniya EAE u krys* [The use of an adjuvant with different colic BCG for the reproduction of EAE in rats]. Ostryj encefalomielit v eksperimente i klinike. Minsk: «Nauka i tehnika»; 1969. s. 58-63. [Russian]
17. Davydova GS, Markov DS. *Hronicheskij eksperimentalnyj allergicheskij encefalomielita morskih svinok* [Chronic experimental allergic encephalomyelitis of guinea pigs]. Demieliniziruyushie zabolevaniya nervnoj sistemy v eksperimente i klinike. Minsk: «Nauka i tehnika»; 1970. s. 193-206. [Russian]
18. Mihajlov VA, Ignatov YuD. *Bolevoj sindrom* [Pain syndrome]. Leningrad: Medicina; 1990. 336 p. [Russian]
19. D'Amour FE, Smith DL. A method for determining loss of pain sensation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1941;72:74-79.
20. Eddy NB, Leimbach D. Synthetic Analgesics: Dithienylbutenyl and dithienylbutylamines. *J Pharmacol Exp Ther*. 1953;107:385-389.
21. Danilova LA. *Spravochnik po laboratornym metodam issledovaniya* [Laboratory Research Methods Handbook]. SPb: Piter; 2003. 736 p. [Russian]

22. Halliwell B. *Molecular Biology of free Radicals in Human Diseases*. London - St Lucia: OICA; 1999. 410 p.
23. Strokin ML, Sergeeva MG, Mevh AT, Varfolomeev SD. Eksperimentalnoe vklyuchenie arahidonovoj kisloty v makrofagi [Experimental incorporation of arachidonic acid into macrophages]. *Biohimiya*. 2001;66(3):386-393. [Russian]
24. Burch JW, Stanford N, Majerus PW. Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. *J Clin Invest*. 1978;61:314-319. PMID: 413839. PMCID: PMC372541. doi: 10.1172/JCI108941
25. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskih issledovaniyah s ispolzovaniem EXCEL* [Statistical Methods in Life Sciences Research Using EXCEL]. K: «Morion»; 2001. 408 p. [Russian]
26. Kratz AL, Whibley D, Alschuler KN, Ehde DM, Williams DA, Clauw DJ, et al. Characterizing chronic pain phenotypes in multiple sclerosis: a nationwide survey study. *Pain*. 2021; 162(5): 1426–1433. PMID: 33196577. PMCID: PMC8054538. doi: 10.1097/j.pain.0000000000002136

УДК 616.832-004.2-092.9:615.212.3

ИЗУЧЕНИЕ КОРРЕКЦИИ СОМАТИЧЕСКОЙ БОЛИ ПРИ УСЛОВИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ РАССЕЯНОГО СКЛЕРОЗА

Нефедов А. А., Мясоед Ю. П., Соломенко М. В., Великородная-Танасийчук О. В., Баклунов В. В., Адегова Л. Я., Чиркин В. И., Мальчугин Р. К.

Резюме. *Целью* данной работы явилось путем сравнительного системного анализа и использования комплексных методических подходов экспериментально обосновать пути фармакологической коррекции соматического болевого синдрома в условиях экспериментального эквивалента рассеянного склероза.

Материал и методы. Для изучения рассеянного склероза использована экспериментальная модель с аутоиммунными механизмами воспалительной демиелинизации – модель экспериментального аллергического энцефаломиелита. Для оценки антиноцицептивной активности обезболивающих средств использован метод электрического раздражения корня хвоста крысы. Также проводилось определение активности фермента простагландин Н-синтетазы.

Результаты. Сравнительным анализом показателей болеутоляющей активности комбинаций метилпреднизолона с анальгетиками при условии сформированного экспериментального аллергического энцефаломиелита показано, что их антиноцицептивный потенциал (с учетом базовой терапии метилпреднизолоном) уменьшался в ряду мелоксикам > лорноксикам ≈ кеторолак ≈ парацетамол > целекоксиб ≈ диклофенак натрия > ибупрофен. Соответственно, максимальное влияние на порог ноцицепции при данных условиях эксперимента оказывали мелоксикам и лорноксикам. Комбинированное введение метилпреднизолона с диклофенаком натрия, целекоксибом и мелоксикамом способствовало снижению активности простагландин Н-синтетазы в структурах головного мозга на 49,8% (p <0,05), 50,4% (p <0,05) и 51% (p <0,05) соответственно по сравнению с показателями группы контроля. Эти же средства выраженно снижали активность простагландин Н-синтетазы и в спинном мозге на 23,9% (p <0,05) (Метилпреднизолон + диклофенак), на 34% (p <0,05) (Метилпреднизолон + целекоксиб) и на 47,4% (p <0,05) (Метилпреднизолон + мелоксикам) по сравнению с показателями группы контроля.

Выводы. В ряду исследованных нестероидных противовоспалительных средств, антидепрессантов и антиконвульсантов максимальную терапевтическую эффективность как средство коррекции ноцицептивной боли при экспериментальном аллергическом энцефаломиелите на фоне базовой терапии метилпреднизолоном показал мелоксикам, что дает основания рекомендовать именно его в качестве анальгетика выбора для устранения соматических болевых синдромов.

Ключевые слова: рассеянный склероз, экспериментальный аллергический энцефаломиелит, соматическая боль, нестероидные противовоспалительные средства.

UDC 616.832-004.2-092.9: 615.212.3

Study of Correction of Somatic Pain under the Conditions of Experimental Pathology of Multiple Sclerosis

Nefodov O. O., Myasoed Yu. P., Solomenko M. V., Velikorodna-Tanasiychuk O. V., Baklunov V. V., Adegova L. Ya., Chirkin V. I., Malchugin R. K.

Abstract. *The purpose of the study* was to experimentally substantiate the ways of pharmacological correction of somatic pain syndrome in conditions of the experimental equivalent of multiple sclerosis through a comparative system analysis and the use of complex methodological approaches.

Materials and methods. To study multiple sclerosis, we used an experimental model with autoimmune mechanisms of inflammatory demyelination – a model of experimental allergic encephalomyelitis. To assess the antinociceptive activity of painkillers, we used the method of electrical stimulation of the rats' tail root. The activity of the enzyme prostaglandin H-synthetase was also determined.

Results and discussion. A comparative analysis of the analgesic activity indicators of combinations of methylprednisolone with analgesics under the condition of the formed experimental allergic encephalomyelitis showed that their antinociceptive potential (taking into account the basic therapy with methylprednisolone) decreased in the series meloxicam > lornoxicam ≈ ketorolac ≈ paracetamol > celecofenacoxib ≈ sodium diclofupene ≈ diclofupene ≈ diclofupene. Accordingly, the maximum effect on the threshold of nociception under these experimental conditions was exerted by meloxicam and lornoxicam. The combined administration of methylprednisolone with diclofenac sodium, celecoxib and meloxicam reduced the activity of prostaglandin N-synthetase in the brain structures by 49.8% ($p < 0.05$), 50.4% ($p < 0.05$) and 51% ($p < 0.05$), respectively, compared with the indicators of the control group. The same drugs markedly reduced the activity of prostaglandin N-synthetase in the spinal cord by 23.9% ($p < 0.05$) (Methylprednisolone + diclofenac), by 34% ($p < 0.05$) (Methylprednisolone + celecoxib) and by 47.4% ($p < 0.05$) (Methylprednisolone + meloxicam) compared with the control group.

Our analysis of the analgesic activity of antidepressants and anticonvulsants as means of correcting nociceptive pain in experimental allergic encephalomyelitis found that their antinociceptive potential was inferior to the severity of the analgesic effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

Conclusion. Among the studied non-steroidal anti-inflammatory drugs, antidepressants and anticonvulsants, the maximum therapeutic efficacy as a means of correcting nociceptive pain in experimental allergic encephalomyelitis against the background of basic methylprednisolone therapy was shown by meloxicam, which gives grounds to recommend it as the analgesic of choice for eliminating somatic pain syndromes.

Keywords: multiple sclerosis, experimental allergic encephalomyelitis, somatic pain, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

ORCID and contributionship:
Oleksandr O. Nefodov : 0000-0002-5796-1852 [A,B,C,D]
Yuriy P. Miasoied : 0000-0003-3166-2608 [B,C]
Mykola V. Solomenko: 0000-0001-6574-923X [C,F]
Olena V. Velykorodna-Tanasiichuk : 0000-0003-4761-3894 [B,C]
Vyacheslav V. Baklunov : 0000-0003-4982-1523 [C,D]
Lyudmyla Ia. Adehova : 0000-0003-3234-0977 [C,F]
Veniamin I. Chirkin : 0000-0002-1125-9398 [C]
Roman K. Malchugin : 0000-0001-6517-3867 [D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleksandr O. Nefodov
Dnipro Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine
Department of Pharmacology
17, Sevastopolskaya St., Dnipro 49000, Ukraine
tel. +380731324363, e-mail: nefedov2406@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.074
UDC 611.83/.92:611.984
Oliinyk I. Yu., Tsyhykalo O. V., Koval O. A.

FEATURES OF BLOOD SUPPLY TO THE BONES OF THE LOWER LEG IN THE ANKLE JOINT REGION

Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

The purpose of the study was to investigate the topography of permeable (nutrition) arteries in the lower third of leg during human ontogenesis.

Materials and methods. The research was conducted on 30 specimens of human prefetuses and fetuses aged 3-9 months of prenatal development; 28 bone specimens of adult tibia and fibula and 27 series of computerized tomography scans of lower extremities of adults aged 21-72 were used. We have used a complex of methods for morphological research: anthropometry, morphometry, macromicroscopy, injections of blood vessels of X-ray contrasting mixtures, three-dimensional reconstruction and statistical analysis.

Results and discussion. Cartilage osteogenesis occurs in the prefetal period of prenatal human development, in which blood vessels play a crucial morphofunctional role. During endochondral ossification of the tibia, the vessels of the bone cuff grow into the diaphysis of the cartilaginous model of the bone and osteogenic cells go beyond their limits.

In the third trimester of prenatal development, blood vessels grow into the epiphyseal part of the cartilaginous model and an epiphyseal centre of ossification forms. Between the epiphysis and diaphysis centers of ossification, a metaphysical growth plate forms that develops intraosseous anastomosis between the diaphyseal and metaphysical blood vessels. In the metaphysis region, there are extra-skeletal anastomoses.

Often, the insertion of nutrition arteries into the bone of the tibia is usually the middle third of bones (55%) and distal metaphysis (37%). In 10%, there were nutrition foramina in the upper third of the tibia.

Three-dimensional reconstruction also clearly shows a more extensive and developed network of vessels in the bone marrow canal in metaphysical regions. In the middle third of the tibia and fibula, 1-3 nutrient foramina can be traced on most specimens.

On the fibular, in addition to the posterior-medial localization of the nutrient arteries, there were variants with a “high” (above the metaphysis) placement of the entrance of the vessel into the bone substance.

Conclusion. The most common places where arteries enter the bones of the lower leg are the middle third of the bones (55%) and the distal metaphysis (37%). In 10%, there were nutrient foramina in the upper third of the tibia. The three-dimensional reconstruction also clearly shows a more extensive and developed network of vessels in the bone marrow canal in metaphysical regions. During the postnatal period, we most often encountered the localization of nutritional arteries on the anterior-lateral surface of the tibia (23%), or their combination – the presence of both nutrient arteries on the posterior and medial bone surfaces (18.3%).

Keywords: bones of the lower leg, blood supply, ankle joint, ontogenesis, human.

Relationship of work with scientific programs, plans, and topics. The study is a fragment of the research work of the Department of Histology, Cytology and Embryology of Bukovinian State Medical University «Structural and functional features of tissues and organs in ontogenesis, patterns of variant, constitutional, gender, age and comparative human morphology», state registration number 0121U110121.

Introduction. Morphological studies of the features of blood supply to human limbs, clarification of the variant anatomy of the nutrient arteries is a topical issue which anatomists and orthopaedic traumatologists face nowadays [1-4]. The need to preserve arterial vessels during surgical fixation of fractures and ensuring adequate blood supply to the limb can be determining factors in choosing the method of osteosynthesis. Types of fractures of the lower third of the lower leg and the ankle joint region involve certain surgical tactics – whether it is the use of plates or wires.

Analysis of scientific sources has shown that research work on the blood supply to the ankle joint, with rare exceptions, is almost non-existent. This fact is obviously explained by the fact that this issue is more or less described in detail in the literature of past centuries and today is probably considered exhausted. Even the great anatomical guide to angiology mentions the arterial supply of the ankle joint in passing. Moreover, this applies to the description of the blood supply to the joint in both adults [5, 6] and newborns [7]. However, the blood supply to the ankle joint has its own characteristics, which depend on many reasons and require consideration in certain situations [8]. First of all, these features are influenced by the genotype-controlled anatomical variability of the structure of the main arterial vessels of the tibia,

which are involved in the trophism of the ankle joint [9].

Clarification of the topography of permeable arteries in this part of the lower limb will allow us to choose a known optimal method or develop a new one for immobilizing fractures, avoid postoperative complications, and increase the effectiveness of treatment [10-12].

The purpose of the study was to find out the topography of permeable arteries in the lower third of the lower leg during human ontogenesis.

Materials and methods. We studied specimens of 30 human pre-fetuses and fetuses aged 3-9 months of intrauterine development from the collection of the Department of Histology, Cytology and Embryology, 28 bone specimens of the lower extremities of people of different ages and genders from the Museum of the Department of Human Anatomy named after M. H. Turkevich of Bukovinian State Medical University, as well as three-dimensional reconstructions based on 27 series of CT (computerized tomography) scans of adults aged 21-72 years. Blood vessels from specimens of human fetuses were contrasted with a mixture based on minimum. The following morphological research methods were used: anthropometry – to determine the age of human fetuses, morphometry – to obtain digital indicators, macromicroscopy and three-dimensional reconstruction – to determine the features of development and topography of the permeable arteries of the lower limb.

The study was conducted in compliance with the main bioethical provisions of the Council of Europe Convention on Human Rights and Biomedicine (dated 04.04.1997), World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects (1964-2008), orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated 23.09.2009, No. 616 dated 03.08.2012 and according to methodological recommendations [13] and «The procedure for removing biological objects from the deceased, whose bodies are subject to forensic medical examination and pathoanatomical research, for scientific purposes» [14].

Research results. During the prenatal period of human prenatal development, cartilaginous osteogenesis occurs, in which blood vessels play a crucial morpho-functional role. At the stage of endochondral ossification of the bones of the lower leg, the vessels of the bone cuff grow into the diaphysis of the cartilage model of the bone and osteogenic cells go beyond them. Due to the activity of osteoclasts, resorption cavities appear in the cartilage, which, merging, form a medullary cavity (**Fig. 1**). At the last stage of bone formation (the third trimester of prenatal development), blood vessels grow into the epiphyseal part of the cartilage model, and the epiphyseal ossification centre forms. Between the epiphyseal and diaphyseal centres of ossification, a metaphyseal growth plate forms, which has a complex morphological structure and develops intra osseous anastomoses between diaphyseal and metaphyseal blood vessels. A characteristic feature of the topography of blood vessels in the metaphysis is extraosseous anastomoses – arterial branches that are supra- and submetaphyseal branches of nutrient blood vessels. They are the descending branches of the main arteries of the lower leg.

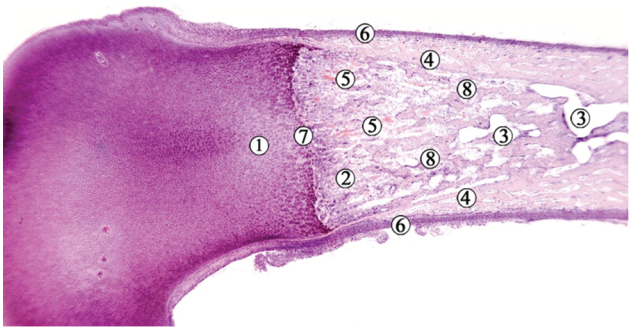

Fig. 1 – Longitudinal section of the tibia of a 3.5-month-old human fetus. Hematoxylin and eosin staining. Microphotograph. Zoom ˣ40:

1 – unchanged epiphyseal cartilage zone; 2 – calcified cartilage zone; 3 – medullary cavity; 4 – perichondrium; 5 – blood lacunae; 6 – a germ of the periosteum; 7 – metaepiphyseal growth plate; 8 – islands of endochondral ossification

According to the results of our research, the most common places where arteries enter the bones of the lower leg are the middle third of the bones (55%) and the distal metaphysis (37%) (**Fig. 2**). 10% had nutrient foramina in the upper third of the tibia.

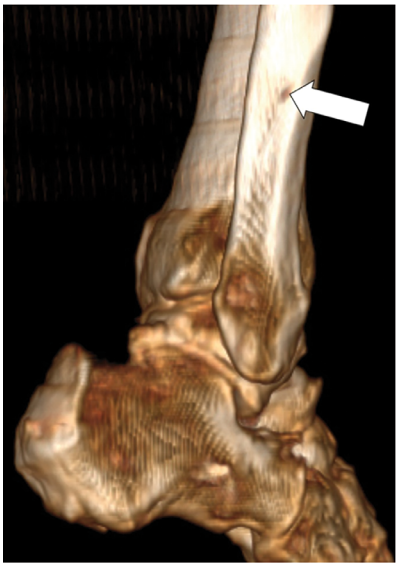

Fig. 2 – Three-dimensional reconstruction of a 46-year-old man's right lower limb. Posteromedial projection. The arrow indicates nutrient foramen

Three-dimensional reconstructions also clearly show a more extensive and developed network of vessels in the bone marrow canal in metaphyseal regions (**Fig. 3**). In the middle third of the tibia and fibula, 1-3 nutrient foramina can be traced on most specimens (**Fig. 4**).

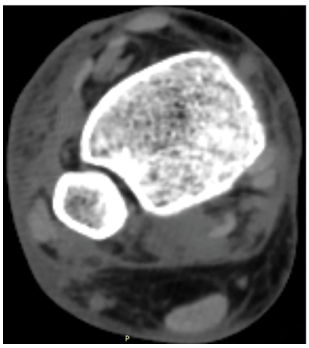

Fig. 3 – CT scan of a 46-year-old man's right lower limb. Cross-section

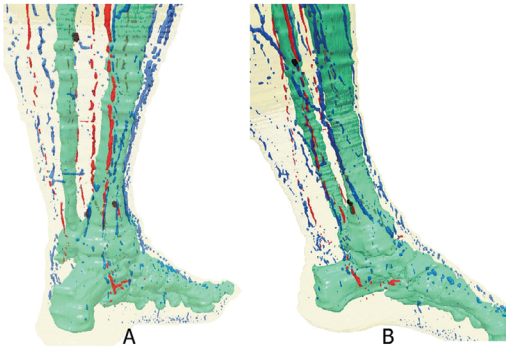

Fig. 4 – Three-dimensional computer reconstruction of a 70-year-old man's left lower limb. A – posterior projection; B – medial projection.
Black marks show the entry points of nutrient vessels

In the postnatal period, most often we identified localization of nutrient arteries on the anterolateral surface of the tibia (23%), or a combination of them – the presence of simultaneously nutrient bone arteries on the posteromedial and posterolateral surfaces of the bone (18.3%) (**Fig. 5**).

On the fibula, in addition to the posterior-medial localization of the nutrient arteries, there were variants with a «high» (above the metaphysis) place of entry of the vessel into the bone substance. Sources of blood supply to the lower third of the tibia are the anterior tibial artery, and the fibula – the fibular (peroneal) artery. The use of computer reconstruction methods enables obtaining three-dimensional models of limb tissues in order to model the method of fixing pilon fractures further, which makes it possible to individualize the method of their treatment. It is established that the places of entry of nutrient arteries into the compact substance of the tibia and fibula are variant and require further study and systematization of individual and typological variability.

Fig. 5 – Three-dimensional reconstruction of a middle-aged man's right lower limb. Posterior-lateral projection. Arrows indicate nutrient foramina

Discussion. The blood supply to the ankle joint region is carried out by the branches of the three main arteries of the tibia (fibular, anterior and posterior tibial arteries), which in the area of the ankle form two arterial networks – lateral and medial [15]. Branches from some arteries of foot also take part in formation of these grids. Anatomical variants of the tibial arteries are due to the predominance in the development of one of the arteries of the leg – from various degrees of underdevelopment (partial reduction) to the complete absence (complete reduction) of a vessel. At the same time, underdevelopment of one artery to compensate for the blood supply to the ankle joint and the foot as a whole, is accompanied by increased development of the other artery. According to the literature, underdevelopment of the anterior tibial artery is observed in the range from 0.5% to 10.9% of cases, the absence of this artery is rare [16-18]. Weak development of the posterior tibial artery is observed somewhat less frequently than the anterior – in 0.6-6% of cases, but this artery is absent in 0.8-5.2% of cases [19]. In this situation, one of the absent or partially reduced arteries, and sometimes both tibial arteries are replaced by a highly developed fibular artery.

Reduction of the fibular artery is uncommon – in 0.7-3% of cases, and its absence – an extremely rare phenomenon. It is no coincidence that the fibular artery is considered by many researchers [20-22] to be the main and most stable arterial vessel of the leg.

In our study, we also found high variability in the anatomical structure of the arteries of the leg, which undoubtedly affects the variability of the blood supply to the ankle joint. It should also be born in mind that

the studies of the above authors were usually conducted in sampleless populations, i.e. without taking into account the genotypic characteristics of the material. Kiselevsky Yu.M. [23] confirmed this position by conducting a complex of anatomical methods (macro-microscopic preparation, injection of arteries with X-ray angiography) study on genetically heterogeneous material. Based on the data obtained as a result of the study, it was stated that the most stable source in the blood supply of the ankle joint is the fibular artery, which compensates for the loss of blood flow in cases of underdevelopment of the tibial arteries.

Conclusion. The most common places where arteries enter the bones of the lower leg are the middle third of the bones (55%) and the distal metaphysis (37%) (**Fig. 2**). 10% had nutrient foramina in the upper third of the tibia. Three-dimensional reconstructions also clearly show a more extensive and developed network of vessels in the bone marrow canal in metaphyseal regions. In the postnatal period, most often we identified localization of nutrient arteries on the anterolateral surface of the tibia (23%), or a combination of them – the presence of simultaneously nutrient bone arteries on the posteromedial and posterolateral surfaces of the bone (18.3%).

Perspectives of further research. We consider it appropriate to proceed with the study of the features of blood supply to the bones of the lower limb with the determination of gender, age and constitutional features of blood vessels and localization of nutrient foramina. Patterns of the variant vascular anatomy of the lower extremities can serve as a morphological basis to substantiate and develop new methods for the treatment and prevention of complications of fractures of the lower leg and ankle joint.

References

1. Anusha P, Naidu MP. A study on the nutrient foramina of long bones. *Jour of Med Sc and Tech.* 2013;2(3):150–7.
2. Bilodi AKS, Reddy BS. A study on nutrient foramina of fibula, its medicolegal aspect and clinical importance in dentistry. *World J Pharmacy Pharmaceutic Sci.* 2018;3(2):2133–44.
3. Gupta R, Singh KA, Rajkumar. Morphological Study of Nutrient Foramen in Human Fibulae of North Indian Region. *Int J Med Health Sci*. 2013;2(2):205–9.
4. Sanjeev K, Kathiresan K, Trinesh G, Nagalaxmi. Study of Diaphysial nutrient Foramina in human long bones. *Anat Kar*. 2017;6(2):66–70. doi: 10.1016/j.jasi.2017.08.239
5. Kiselevskiy YuM. *Obzor variantov stroeniya arterialnoy sistemyi goleni* [Overview of options for the structure of the arterial system of the leg]. Minsk; 1998. 11 s. [Russian]
6. Kovanov VV, Anikina TI. *Hirurgicheskaya anatomiya arteriy cheloveka* [Surgical anatomy of human arteries]. M: Meditsina, 1974. 360 s. [Russian]
7. *Topografo-anatomicheskie osobennosti novorozhdennogo* [Topographic and anatomical features of the newborn]. Pod red EM Margorina. L: Meditsina; 1977. 280 s. [Russian]
8. Kisielewski J. Warianty budowy tetnic goleni noworodkow (aspekt kliniczny) [Variants of the structure of shin arteries of newborns (clinical aspect)]. *Streszcz ref IV Swiat Kong Pol Med*. *Warszawa; 2000*. s. 84–85. [Poland]
9. Kisielewski J. Wiaftciwoaci zaopatrzenia w krew stawyw kozyny dolnej noworodkyw z zespoiami chromosomalnymi (trisomia 13, 18, 21) [Invalid blood supply to the lower leg joints of newborns with chromosomal syndromes (trisomy 13, 18, 21)]. *Streszcz XXVII Ogylnopol Zjazdu Pediatiyw. Bydgoszcz; 2003*. 2003. s. 162. [Poland]
10. Kanczler JM, Oreffo RO. Osteogenesis and angiogenesis: the potential for engineering bone. *Eur Cell Mater.* 2008;15(2):100–14. PMID: 18454418. doi: 10.22203/eCM.v015a08
11. Patel SM, Vora RK, Jotania BM. A Study Of Diaphyseal Nutrient Foramina In Human Lower Limb Long Bones. *NJIRM.* 2015;6(3):14–8.
12. Sharma MD, Mathur A, Nagar AK, Barjatiya R, Chauhan P, Shekhawat S. Study of Morphometric Variations in the Nutrient Foramina of Fibula in Central Rajasthan. *Indian J Clin Anat Physiol.* 2016;(1):65–71. doi: 10.5958/2394-2126.2016.00017.7
13. Mishalov VD, Chaikovskyi YuB, Tverdokhlib IV. *Dotrymannia etychnykh i zakonodavchykh norm i vymoh pry vykonanni naukovykh morfolohichnykh doslidzhen* [Adherence to ethical and legal norms and requirements in the performance of scientific morphological research]. K; 2007. 76 s. [Ukrainian]
14. Mishalov VD, Voichenko VV, Malysheva TA, Dibrova VA, Kuzyk PV, Yurchenko VT. Poriadok vyluchennia biolohichnykh obiektiv vid pomerlykh, tila yakykh pidliahaiut sudovo-medychnii ekspertyzi i patolohoanatomichnomu doslidzhenniu, dlia naukovykh tsilei: metodychni rekomendatsii [The procedure for removing biological objects from the dead, whose bodies are subject to forensic examination and pathological examination, for scientific purposes: guidelines]. *Osvita Ukrainy: spetsvypusk. Kyiv: Pedahohichna presa*. 2018;2(62):3–13. [Ukrainian]
15. Andriesh VN, Negina SG, Yastrebova TA, Lupashku FI. *Krovosnabzhenie i innervatsiya sustavov cheloveka* [Blood supply and innervation of human joints]. Kishinev; 2001. 344 s. [Russian]

16. Warchoł Ł, Mróz I, Mizia E, Zawiliński J, Depukat P, Kurzydło W, et al. Vascular density of inferior tibiofi bular joint: cadaveric experimental study. *Folia Med Cracov.* 2017;57(1):47–54.
17. Gosselin MM, Haynes JA, McCormick JJ, Johnson JE, Klein SE. The arterial anatomy of the lateral ligament complex of the ankle: a cadaveric study. *Am J Sport Med*. 2019;47(1):138–43. PMID: 30452871. doi: 10.1177/0363546518808060
18. Giebel GD, Meyer C, Koebke J, Giebel G. The arterial supply of the ankle joint and its importance for the operative fracture treatment. *Surg Radiolog Anatom.* 1997;19(4):231–5. PMID: 9381328. doi: 10.1007/BF01627863
19. Vazquez T, Rodríguez-Niedenfuhr M, Parkin I, Viejo F, Sanudo J. Anatomic study of blood supply of the dorsum of the foot and ankle. *Arthroscopy: J Arthroscop Related Surg.* 2006;22(3):287–90. PMID: 16517313. doi: 10.1016/j.arthro.2005.10.021
20. Tennant JN, Rungprai C, Pizzimenti MA, Goetz J, Phisitkul P, Femino J, et al. Risks to the blood supply of the talus with four methods of total ankle arthroplasty: a cadaveric injection study. *JBJS*. 2014;96(5):395–402. PMID: 24599201. doi: 10.2106/JBJS.M.01008
21. Hootnick DR. Congenital fibular dystrophisms conform to embryonic arterial dysgenesis. *Anatom Record*. 2020;303(11):2792–800. PMID: 31872958. doi: 10.1002/ar.24348
22. Olewnik Ł, Łabętowicz P, Podgórski M, Polguj M, Ruzik K, Topol M. Variations in terminal branches of the popliteal artery: cadaveric study. *Surg Radiolog Anatom*. 2019;41(12):1473–82. PMID: 31134299 PMCID: PMC6853856. doi: 10.1007/s00276-019-02262-3
23. Kiselevskiy YuM. Krovosnabzhenie i innervatsiya golenostopnogo sustava u plodov i novorozhdennyih detey [Blood supply and innervation of the ankle joint in fetuses and newborns]. *Zhurnal GGMU*. 2005;3:121–3. [Russian]

УДК 611.728.4:612.13

ОСОБЕННОСТИ КРОВОСНАБЖЕНИЯ КОСТЕЙ ГОЛЕНИ В ОБЛАСТИ ГОЛЕНОСТОПНОГО СУСТАВА

Олийнык И. Ю., Цигикало А. В., Коваль О. А.

Резюме. *Цель.* Выяснить топографию питательных артерий в нижней трети голени в онтогенезе человека.

Материал и методы. Исследованы препараты 30 предплодов и плодов человека 3-9 месяцев внутриутробного развития, 28 большеберцовых и малоберцовых костей и 27 серий компьютерных томограмм нижних конечностей людей в возрасте 21-72 лет. Использован комплекс методов морфологического исследования: антропометрия, морфометрия, макро- и микроскопии, введения в кровеносные сосуды рентгеновских контрастных препаратов, трехмерная реконструкция и статистический анализ.

Результаты. В предплодном периоде пренатального развития человека происходит хрящевой остеогенез, в котором кровеносные сосуды играют решающую морфофункциональную роль. На этапе энхондрального окостенения костей голени происходит прорастание сосудов костной манжетки внутрь диафиза хрящевой модели кости и выход за их пределы остеогенных клеток. В третьем триместре пренатального развития кровеносные сосуды врастают в эпифизарную часть хрящевой модели, образуется эпифизарный центр окостенения. Между эпифизарным и диафизарным центрами окостенения формируется метафизарная пластинка роста, которая имеет развитые внутрикостные анастомозы между диафизарными и метафизарными кровеносными сосудами. В области метафиза обнаруживаются внекостные анастомозы. Часто местами вхождения питательных артерий в кости голени является их средняя треть (55%) и дистальный метафиз (37%). У 10% случаев обнаружено питательные отверстия в верхней трети большеберцовой кости. На трехмерных реконструкциях четко видно также более разветвленную и развитую сеть сосудов в костномозговом канале в метафизарных участках. В средней трети большеберцовых и малоберцовых костей на большинстве препаратов прослеживается 1-3 питательных отверстий. На малоберцовой кости, кроме заднемедиальной локализации питательных артерий, встречались варианты с «высоким» (выше метафиза) размещением места вхождения сосудов в вещество кости.

Выводы. На разных этапах онтогенеза человека чаще всего местами вхождения питательных артерий в кости голени является их средняя треть (55%) и дистальный метафиз (37%). У 10% обнаружено питательные отверстия в верхней трети большеберцовой кости. На трехмерных реконструкционных моделях четко определяется разветвленная и развитая сеть сосудов в костномозговом канале в метафизарных участках. В постнатальном периоде чаще всего питательные артерий локализуются на переднелатеральной поверхности большеберцовой кости (23%), или же сочетание – наличие одновременно питательных костных артерий на заднемедиальной и заднелатеральных поверхностях кости (18,3%).

Ключевые слова: кости голени, кровоснабжение, голеностопный сустав, онтогенез, человек.

УДК 611.83/.92:611.984

ОСОБЛИВОСТІ КРОВОПОСТАЧАННЯ КІСТОК ГОМІЛКИ В ДІЛЯНЦІ НАДП'ЯТКОВО-ГОМІЛКОВОГО СУГЛОБА

Олійник І. Ю., Цигикало О. В., Коваль О. А.

Резюме. *Мета.* З'ясувати топографію живильних артерій у нижній третині гомілки в онтогенезі людини.

Матеріал та методи. Досліджено препарати 30 передплодів та плодів людини 3-9 місяців внутрішньоутробного розвитку, 28 великогомілкових і малогомілкових кісток і 27 серій комп'ютерних томограм нижніх кінцівок людей віком 21-72 років. Використано комплекс методів морфологічного дослідження: антропометрія, морфометрія, макро- і мікроскопії, введення у кровоносні судини рентгенівських контрастних препаратів, тривимірне реконструювання та статистичний аналіз.

Результати. У передплодовому періоді пренатального розвитку людини відбувається хрящовий остеогенез, в якому кровоносні судини відіграють вирішальну морфо-функціональну роль. На етапі енхондрального скостеніння кісток гомілки відбувається проростання судин кісткової манжетки всередину діафіза хрящової моделі кістки і вихід за їх межі остеогенних клітин. У третьому триместрі пренатального розвитку кровоносні судини вростають в епіфізарну частину хрящової моделі, утворюється епіфізарний центр скостеніння. Між епіфізарним та діафізарним центрами скостеніння формується метафізарна пластинка росту, яка має розвинуті внутрішньокісткові анастомози між діафізарними та метафізарними кровоносними судинами. В ділянці метафізу є позакісткові анастомози. Часто місцями входження живильних артерій у кістки гомілки є середня третина кісток (55%) та дистальний метафіз (37%). У 10% випадків виявлено живильні отвори у верхній третині великогомілкової кістки. На тривимірних реконструкціях чітко визначається розгалужена та розвинута сітка судин у кістково-мозковому каналі в метафізарних ділянках. У середній третині великогомілкових і малогомілкових кісток на більшості препаратів простежується 1-3 живильних отвори. На малогомілковій кістці, крім задньоприсередньої локалізації живильних артерій, зустрічалися варіанти з «високим» (вище метафіза) розміщенням місця входження судини в речовину кістки.

Висновки. На різних етапах онтогенезу людини найчастіше місцями входження живильних артерій у кістки гомілки є їхня середня третина (55%) та дистальний метафіз (37%). У 10% виявлено живильні отвори у верхній третині великогомілкової кістки. На тривимірних реконструкційних моделях чітко визначається розгалужена та розвинута сітка судин у кістково-мозковому каналі в метафізарних ділянках. У постнатальному періоді найчастіше живильні артерії зосереджені на передньобічній поверхні великогомілкової кістки (23%), або ж поєднання – наявність одночасно живильних кісткових артерій на задньоприсередній та задньобічній поверхнях кістки (18,3%).

Ключові слова: кістки гомілки, кровопостачання, надп'ятково-гомілкового суглоба, онтогенез, людина.

ORCID and contributionship:

Ihor Yu. Oliinyk : 0000-0002-6221-8078 [A,C,E,F]
Alexander V. Tsyhykalo : 0000-0003-2302-426X [A,B,D]
Alexander A. Koval: 0000-0002-9434-8213 [A,C,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Ihor Yu. Oliinyk
Bukovinian State Medical University,
Pathological Anatomy Department
5a, Rivnens'ka Str., apt. 47, Chernivtsi 58013, Ukraine
tel: +380501943577, e-mail: olijnyk1961@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.080
UDC 611.98:616-089.11
Tereshchenko A. O.[1], Shyian D. M.[1], Olyanich S. O.[2]

MACRO-MICROSCOPIC FEATURES OF THE LEG MUSCLES INNERVATION

[1]Kharkiv National Medical University, Ukraine
[2]Kharkiv International Medical University, Ukraine

The purpose of the study was to disclose topographic anatomical features of the extra- and intramuscular innervation points of the leg.

Materials and methods. 15 adult human subjects and one-month old baby legs at three levels were studied using such methods: cross-sections according to N.I. Pirogov technique, histotopographic sections, macro-microscopic method, histological staining with hematoxylin-eosin and Krutsay.

Results. In our macro-microscopic study, the main attention was paid to the individual anatomical variability in the innervation of the lower leg muscles. Study of the nerves of the leg muscles allowed to clarify the course of the neurovascular bundle of the leg at its three levels, taking into account individual age characteristics, and also to show the myeloarchitectonics of both the main nerve trunks and their intramuscular branches. Such differences in the location of the leg muscles of an adult and of one month-old baby undoubtedly related to the fact that the child's muscular belly is longer in relation to the tendon.

The histotopography of intramuscular nerves on total transverse sections of antagonistic muscles was studied: flexor and extensor digitorum longus, longus flexor and extensor of the big toe, and also the spectrum of myelin fibers contained in these nerves in a one-month-old baby and an adult was investigated.

On histotopographic sections of the extensor digitorum longus nerve in a one-month-old baby, thick-diameter myelin fibers are absent, whereas in the long finger flexor nerve, on average, they are 0.5%. The number of thin and medium is respectively 8%, 13% and 83.5%, 16%.

However, we have determined individual anatomical variability in the location of the vessels in relation to the main nerve trunks, as well as differences in the topography of the nerve in the corresponding muscles.

Conclusion. In the nerves of the leg muscles, features were found, both in quantitative and qualitative composition of the conductors forming them; in the nerves of the flexor muscles, the composition of the nerve fibers is more diverse (with a slight predominance of the number of medium, thick and very thick fibers), which is associated with the peculiarity of their functions; in adulthood, the % ratio in the spectrum of myelin fibers in the nerves of the lower leg changes significantly.

Keywords: tibial nerve, leg muscles, innervation, human.

Relationship of work with scientific programs, plans, and topics. This study is based on the results of the PhD thesis "Morphological features of the nerves of the leg".

Introduction. Developing neurology and reconstructive surgery sciences require morphologists for further investigation of the external structural organization of peripheral nerves, in particular the nerves of the leg muscles. This is primarily due to the improvement of microsurgical techniques and the expanding range of neuro- and myoplastic operations [1-4]. Meanwhile, in classical and modern manuals, as well as in special research data on the surgical anatomy of the leg muscle nerves, there is no complete data on the topography of intramuscular nerves. The question of individual anatomical variability of intraorganic nerves of the leg is not highlighted enough [5-7].

The available studies have mainly identified extreme forms of variability of extraorganic nerves of the leg without the full range of variability of both extra- and intraorganic nerves, which is of particular interest to surgeons currently engaged in myo- and neuroplastic operations of the leg [8-10].

The purpose of the study was to investigate the topographic and anatomical features of innervation of human leg muscles.

Materials and methods. We studied the extra- and intramuscular nerves of the leg at three levels: at its upper, middle and lower third, using cadaveric material from 15 adult human subjects and one-month-old baby. Methods which were used are cross-sections according to N.I. Pirogov technique, histotopographic sections, macro-microscopic method, histological staining with hematoxylin-eosin and Krutsay.

All experiments were conducted in accordance with the Council of Europe Convention "On the Protection of Human Rights and Dignity of the Human Being with regard to the Application of Biology and Medicine Application of Biological and Medicine Achievements (ETS No. 164)" dated 04.04.1997, and the Helsinki Declaration of the World Medical Association (2008).

Research results and discussion. As a result of the study of extraorganic nerves on preparations of the adult's lower specimens in the upper, middle and lower third of it, the following data was obtained.

In the upper third of the leg, the tibial nerve and the posterior tibial artery and veins located behind it lie in the cruropopliteal canal between the posterior tibial and soleus muscles. The artery is located laterally to the nerve trunk. The common peroneal nerve runs between the subcutaneous fat cell and the head of the fibula.

In the middle third of the lower leg, the tibial nerve is located between the long flexor of the big toe and the soleus muscle. Vessels lie medially to it. The superficial peroneal nerve is located anteriorly between the superficial and deep peroneal muscles. The deep peroneal nerve runs between the long extensor of the big toe and the interosseous membrane. Vessels are located medially to it.

In the lower third of the lower leg, the tibial nerve lies between the long flexor of the big toe, the long flexor of the fingers and the fascia of the lower leg. Vessels are located medially to it. The data obtained basically coincide with the literature data.

However, we have determined individual anatomical variability in the location of the vessels in relation to the main nerve trunks, as well as differences in the topography of the nerve in the corresponding muscles. The latter should be taken into account in the practice of acupuncture.

The topography of the extra- and intramuscular nerves in the region of the middle third of the adult's leg, as well as in a 1-month-old child, has been studied in more detail.

In adulthood, the tibial nerve is located between the long flexor of the big toe and the soleus muscle. An artery and vein are sequentially located medially to it.

In a 1-month-old baby, as well as in an adult tibial nerve is located in the cruropopliteal canal. However, in a 1-month-old baby unlike an adult, in the middle third of the leg, the nerve is located between the posterior tibial and soleus muscles (**Fig. 1**).

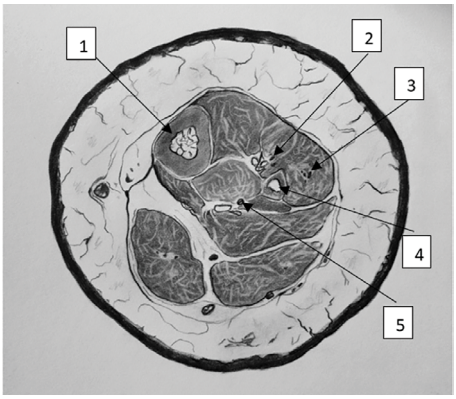

Fig. 1 – Histotopography of the nerves of the leg muscles at the level of its middle third. 1-month-old baby. Right limb

Notes: 1 – tibia; 2 – deep peroneal nerve; 3 – superficial peroneal; 4 – fibula; 5 – tibial nerve

The posterior tibial artery and two veins in succession lie in front of the nerve.

Superficial peroneal nerve in a 1-month-old baby is located between the deep and superficial peroneal muscles in their middle part, surrounded by vessels, while in adults it is displaced forward.

In one-month-old baby the deep peroneal nerve is located between the long extensor of the fingers and the big toe, the vessels are closer to the interosseous membrane and medial to it. In adults, the deep peroneal nerve lies between the long extensor of the big toe, the tibialis anterior muscle, and the interosseous membrane (**Fig. 2**).

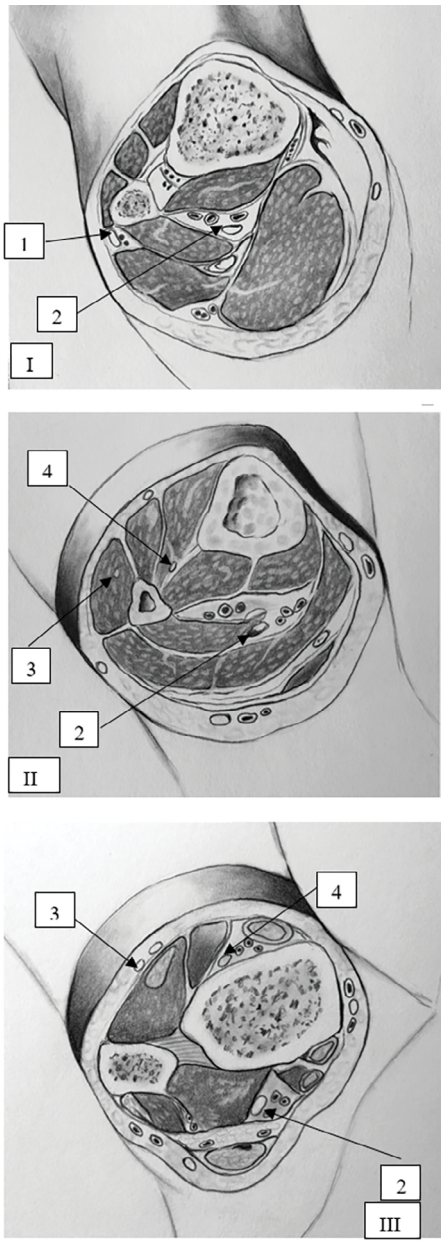

Fig. 2 – Topography of the nerves of the leg muscles on a total cut. Mature age, right limb. Drawing of the preparation

Notes: I – upper third; II – middle third; III – lower third. 1 – common peroneal nerve; 2 – tibial nerve; 3 – superficial; 4 – deep peroneal nerve

Such differences in the location of the leg muscles of an adult and of one-month-old baby undoubtedly related to the fact that the child's muscular belly is longer in relation to the tendon.

We studied the histotopography of intramuscular nerves on total transverse sections of antagonistic muscles: flexor and extensor digitorum longus, longus flexor and extensor of the big toe, and also investigated the spectrum of myelin fibers contained in these nerves in a one-month-old baby and an adult. These studies have shown that the nerves of the leg muscles have features both in the quantitative and qualitative composition of the conductors that form them.

On their way in the thickness of the muscle, the main nerve trunks, as evidenced by macromicroscopic preparations, give a large number of lateral branches, which makes it difficult to accurately count the myelin fibers. Therefore, only the major intramuscular nerve trunks have been studied.

On histotopographic sections of the extensor digitorum longus nerve in a one-month-old baby, thick-diameter myelin fibers are absent, whereas in the long finger flexor nerve, on average, they are 0.5%. The number of thin and medium is respectively 8%, 13% and 83.5%, 16%.

In the longus extensor nerve of the big toe, the number of thick fibers is 0.8%, medium – 15%, thin – 84%, in the long flexor nerve of the big toe – 1%, 19% and 80%, respectively. None of the muscle nerves of myelin fibers of a very thick diameter were found.

In adulthood, the spectrum of myelin fibers changes. So, in the nerve of the long extensor of the fingers, the ratio of very thick, thick, medium and thin fibers is 5%, 12%, 43% and 40%, and in the nerve of the long flexor of the fingers – respectively 5.3%, 13.7%, 40% and 41.3%. In the nerve of the extensor longus and longus flexor of the big toe – 6%, 11%, 45%, 38% and 7.2%, 13.4%, 41%, 38.4%, respectively.

Comparing the digital indicators of the flexor and extensor nerves, we found some differences: in the nerves of the flexor muscles, the set of nerve fibers is more diverse (with a slight predominance of the number of medium, thick and very thick fibers), which is apparently associated with the peculiarity of their functions, it is known that the flexor muscles are always more developed than the extensors.

Thus, the study of the nerves of the leg muscles using the methods of total cross-sections and histotopography (in combination with the data of macromicroscopic studies) allowed us to clarify the course of the neurovascular bundle of the leg at its three levels, taking into account individual age characteristics, and also to show the myeloarchitectonics of both the main nerve trunks and their intramuscular branches. The latter may be of undoubted interest in the clinic of microsurgery and acupuncture.

There are a number of studies in the literature on the distribution of nerves and blood vessels in the thickness of the leg muscles [1, 2]. However, these authors, describing the topography of the main nerve trunks in the thickness of the muscle, did not pay due attention to the forms of individual anatomical variability in the distribution of intraorganic nerves. At the same time, clinicians pay special attention to variability in the distribution of nerves when developing new operational approaches to the nerve trunks in neuro- and myoplastic operations [5, 6, 9].

In this regard, in our macro-microscopic study, the main attention was paid to the individual anatomical variability in the innervation of the lower leg muscles.

Conclusion

1. The nerves of the leg muscles have features both in quantitative and qualitative composition of the conductors forming them.
2. In the nerves of the flexor muscles, the set of nerve fibers is more diverse (with a slight predominance of the number of medium, thick and very thick fibers), which is associated with the peculiarity of their functions.
3. In adulthood, the % ratio in the spectrum of myelin fibers in the nerves of the lower leg changes significantly.

Perspectives of further research. We consider it expedient to start studying the features of myelination of the nerves of the muscles of the lower extremities in different age groups. The patterns of individual anatomical variability of the nerves of the lower extremities can be of undoubted interest in the clinic of microsurgery and acupuncture.

References

1. Prishlyak A, Reminetskiy B, Stahurskaya I, Shur O. Nekotorie variant krovosnabzhenia i innervatsii yagodichnix i zadnix otdelov bedra y ploda [Some variant of blood supply and innervation of the gluteus and the back of the thigh and fetus]. *Biomeditsinskaya i biosotsialnaya antropologia*. 2017;26:92-94. [Russian]. PMID: 29017334. doi: 10.1177/1039856217732473
2. Dzhahisvili NA. Spinnomozgovye nervnue spletenia i sympaticheskiy stvol cheloveka [Human spinal plexus and sympathetic trunk]. *Akademia nauk Gruzii. Institut eksperimentalnou medicinu. Institut eksperimentalnoy morfologii. Sbornik nauchnux trudov.* Tbilisi; 2009. p. 260-263. [Russian]
3. Tzika M, Paraskevas GK, Kitsoulis P. The accessory deep peroneal nerve: a review of the literature. *Foot (Edinb).* 2012;22(3):232–4. PMID: 22795551. doi: 10.1016/j.foot.2012.05.003

4. Magistris MR, Truffert A. Extensor digitorum brevis innervated by the tibial nerve (“all tibial foot”): anomalous innervation or technical pitfall? *Muscle Nerve*. 1997;20(7):906–8.
5. Schnabel A, Middendorf B, Boschin MG, Gottschalk A, Van Aken H, Zahn PK, et al. Vergleich der Analgesiequalit t und Komplikationen von ultraschall- und nervenstimulatorgesteuerten peripheren Nervenkathetern [Differences of analgesic efficacy and complication rates between ultrasound and nervestimulator guided peripheral nerve catheters : Database analysis on patient-relevant target parameters]. *Anaesthesist.* 2014 Sep 18;63(11):825–31. [German]. PMID: 25227880. doi: 10.1007/s00101-014-2379-7
6. Vasilenko PB. Blokada sedalishchnogo nerva podkolennym dostupom [Blockade of the sciatic nerve by the popliteal access]. *Biomeditsinskiy zhurnal*. 2005;6(23)74–75. [Russian]
7. Zabusov AV, Yasnev DS, Larionov SV. Kompleksnaya analgeziya perioperatsionnogo perioda s primeneniem dalargina pri operatsiyakh na stope i nizhnyei treti goleni [A comprehensive perioperative analgesia using dalargin during operations on the foot and lower third of the tibia]. V kn: *Devyatyi s’ezd federatsii anesteziologov-reanimatologov. Tezisy dokladov. Irkutsk; 2004*. 2004. s. 379–380. [Russian]
8. Taraskin AF, Polyaev VO, Popov AYu. *Conducting anesthesia of extremities*. Practical medicine; 2007. p. 51.
9. Vloka JD, Hadi A, April E, Thys DM. The Division of the Sciatic Nerve in the Popliteal Fossa: Anatomical Implications for Popliteal Nerve Blockade. *Anesth Analg*. 2001 Jan;92(1):215–7. PMID: 11133630. doi: 10.1097/00000539–200101000–00041
10. Fornage BD. Peripheral nerves of the extremities: imaging with US. *Radiology.* 1988 Apr;167(1):179–82. PMID: 3279453. doi: 10.1148/radiology.167.1.3279453

УДК 611.98:616-089.11

МАКРО-МИКРОСКОПИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ИННЕРВАЦИИ МЫЩЦ ГОЛЕНИ

Терещенко А. А., Шиян Д. Н., Олянич С. О.

Резюме. *Цель.* Изучить топографоанатомические особенности иннервации мышц голени человека.

Материал и методы. На трупном материале 15 объектов лиц зрелого возраста и ребенка 1 месяца изучены вне- и внутримышечные нервы голени на трёх уровнях: верхней, средней и нижней третях. Использованы методы распилов голени по Н.И. Пирогову, методика гистотопографических срезов, макромикроскопический метод, гистологический – окраска гематоксилином и эозином, и по Крутсай.

Результаты. Изучение нервов мышц голени методами тотальных распилов и гистототопографии (в комплексе с данными макромикроскопических исследований) позволило нам уточнить ход сосудисто-нервного пучка голени на ее трех уровнях с учетом индивидуальных возрастных особенностей, а также показать миелоархитектонику как основных нервных стволов, так и их внутримышечных ветвей.

Изучена гистотопография внутримышечных нервов на полных поперечных срезах мышц-антагонистов: длинного сгибателя и разгибателя пальцев, длинного сгибателя и разгибателя большого пальца стопы, а также описан спектр миелиновых волокон, содержащихся в этих нервах у месячного ребенка и взрослого зрелого возраста.

На гистотопографических срезах длинного разгибателя пальцев у месячного ребенка миелиновые волокна толстого диаметра отсутствуют, тогда как в нерве-сгибателе длинного пальца в среднем они составляют 0,5%. Количество тонких и средних - соответственно 8%, 13% и 83,5%, 16%.

Также выявлены особенности индивидуальной анатомической изменчивости расположения сосудов по отношению к основным нервным стволам, а также различия в топографии нерва в соответствующих мышцах.

Выводы. В нервах мышц голени обнаружены особенности, как в количественном, так и в качественном составе образующих их проводниках; в нервах мышц-сгибателей состав нервных волокон более разнообразный (с незначительным преобладанием количества средних, толстых и очень толстых волокон), что связано с особенностью их функций; в зрелом возрасте значительно изменяется % соотношение в спектре миелиновых волокон в нервах голени.

Ключевые слова: большеберцовый нерв, мышцы голени, иннервация, человек.

УДК 611.98:616-089.11

МАКРО-МІКРОСКОПІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ІННЕРВАЦІЇ М’ЯЗІВ ГОМІЛКИ

Терещенко А. О., Шиян Д. М., Оляніч С. О.

Резюме. *Мета.* Дослідити топографоанатомічні особливості іннервації м’язів гомілки людини.

Матеріал та методи. На трупному матеріалі 15 об’єктів осіб зрілого віку та дитини 1 місяця вивчені поза- та внутрішньом’язові нерви гомілки на трьох рівнях: верхньої, середньої і нижньої третин. Використані методи розпилювання гомілки за М.І. Пироговим, методика гістотопографічних зрізів, макро-мікроскопічний метод, гістологічний – забарвлення гематоксиліном і еозином, та за Крутсай.

Результати. Вивчення нервів м'язів гомілки методами тотальних розпилів та гістототопографії (в комплексі з даними макромікроскопічних досліджень) дозволило нам уточнити хід судинно-нервового пучка гомілки на трьох її рівнях із урахуванням індивідуальних вікових особливостей, а також показати мієлоархітектоніку, як основних нервових стовбурів, так і їх внутрішньом'язових гілок.

Вивчено гістотопографію внутрішньом'язових нервів на поперечних зрізах м'язів-антагоністів: довгого згинача та розгинача пальців, довгого згинача та розгинача великого пальця стопи, а також описаний спектр мієлінових волокон, що містяться в цих нервах у місячної дитини та дорослого зрілого віку.

На гістотопографічних зрізах довгого розгинача пальців у місячної дитини мієлінові волокна товстого діаметра відсутні, тоді як у нерві-згиначі довгого пальця в середньому вони становлять 0,5%. Кількість тонких та середніх – відповідно 8%, 13% та 83,5%, 16%.

Також виявлено особливості індивідуальної анатомічної мінливості розташування судин по відношенню до основних нервових стовбурів, а також відмінності у топографії нерва у відповідних м'язах.

Висновки. У нервах м'язів гомілки встановлені особливості як у кількісному, так і в якісному складі провідників, що їх утворюють; у нервах м'язів-згиначів склад нервових волокон різноманітніший (з незначним переважанням кількості середніх, товстих і дуже товстих волокон), що пов'язано з особливістю їх функцій. У зрілому віці значно змінюється % співвідношення у спектрі мієлінових волокон у нервах гомілки.

Ключові слова: великогомілковий нерв, м'язи гомілки, іннервація, людина.

ORCID and contributionship:

Anatoliy O. Tereshchenko : [B, C, F]

Denys M. Shyian : 0000-0002-3755-7051[A, B, D]

Sergey O. Olyanich : [E, F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Denys M. Shyian

Kharkiv, Kharkiv national medical university,
Human Anatomy Department
4, Nauky avenue, Kharkiv 61022, Ukraine
tel: +380996585187, e-mail: dm.shyian@knmu.edu.ua

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.085
УДК 616.1:616.831-055:612.13:612.14:611.1:577.169:616.127:616.45-001.⅓
Андон'єва Н. М., Гуц О. А., Дубовик М. Я.,
Валковська Т. Л., Колупаєв С. М.

НЕФРОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ НИРОК НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМУ ДІАЛІЗІ З РІЗНИМИ КЛІНІЧНИМИ ВАРІАНТАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Харківський національний медичний університет, Україна

Метою дослідження було визначення компонентів метаболічного синдрому, найбільш характерних для різних клінічних варіантів ішемічної хвороби серця у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на перитонеальному діалізі.

Матеріали та методи. У дослідженні брали участь 114 пацієнтів. Тривалість терапії перитонеальним діалізом у середньому становила 53 місяці. Клінічні варіанти ішемічної хвороби серця визначали за нападами стенокардії; при виявленій за допомогою ЕКГ-навантажувальної велоергометричної проби безбольовій ішемії міокарда; за наростаючими явищами ішемічної дилатаційної кардіоміопатії (діастолічна дисфункція, кальцифікація та атероматоз аорти та клапанів серця) при ехокардіографічному дослідженні в динаміці та за перенесеними епізодами інфаркту міокарда. Всі пацієнти відповідно були поділені на 5 клінічних груп, одна з яких – пацієнти, у яких ознак ішемічної хвороби серця не виявлено (група порівняння).

Результати. Розглядаючи різні компоненти метаболічного синдрому: масу тіла, артеріальну гіпертонію, дисліпідемію, - найвищий індекс маси тіла у пацієнтів на перитонеальному діалізі виявлено в групі пацієнтів, які страждають на ішемічну дилатаційну кардіоміопатію. Ліпопротеїди високої щільності найнижчими виявилися у групі пацієнтів, які перенесли інфаркт міокарда. Гіпертригліцеридемія найбільш вираженою – у групі пацієнтів з безбольовою ішемією міокарда. Ліпопротеїди низької щільності найбільш високими були у групі пацієнтів, які страждають на стабільну стенокардію. Середній артеріальний тиск найбільш високий - у групі пацієнтів, які страждають на стабільну стенокардію та у групі хворих з безбольовою ішемією міокарда.

Висновки. Найбільша кількість пацієнтів з метаболічним синдромом виявлена у групах пацієнтів з безбольовою ішемією міокарда та ішемічною дилатаційною кардіоміопатією (67% та 51% відповідно).

У групі пацієнтів з безбольовою ішемією міокарда (група пацієнтів з високими гострими коронарними ризиками) метаболічний синдром діагностовано за чотирма ознаками: вісцеральне ожиріння, підвищення вмісту цукру в крові, артеріальна гіпертонія, підвищення ліпопротеїдів дуже низької щільності та тригліцеридів. У групі пацієнтів з ішемічною дилатаційною кардіоміопатією метаболічний синдром діагностовано за трьома ознаками: вісцеральне ожиріння, підвищення вмісту цукру в крові та ліпопротеїнів низької щільності.

Ключові слова: хронічна хвороба нирок, перитонеальний діаліз, клінічні варіанти ішемічної хвороби серця, метаболічний синдром.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №2 і клінічної імунології та алергології Харківського національного медичного університету «Нейрогуморальні ефекти у прогресуванні хронічної серцевої недостатності у хворих на артеріальну гіпертензію та ішемічну хворобу серця з дисфункцією нирок та анемічним синдромом», № держ. реєстрації 0111U001395.

Вступ. На рубежі XX і XXI століть світова спільнота зіткнулася з глобальною проблемою, що має не лише медичне, а й величезне соціально-економічне значення - пандемією хронічних хвороб. Цукровий діабет, хронічні хвороби серця, нирок, а також їх поєднання відзначаються у кожного другого жителя планети. Хронічна хвороба нирок (ХХН) займає серед хронічних неінфекційних хвороб особливе місце, оскільки вона широко поширена, пов'язана з різким погіршенням якості життя, високою смертністю, та в термінальній стадії призводить до необхідності застосування дорогих методів замісної терапії – діалізу та пересадки нирки. Багато років серйозність проблеми ХХН недооцінювалася, вона залишалася в «тіні» інших

соціально значущих захворювань. Сплеск інтересу до цієї проблеми виник на початку XXI століття, коли з'явилися дані великих епідеміологічних досліджень (NHANES та ін), що показують високу частоту порушень функції нирок у популяції, а також коли стало очевидно, що діалізні служби у всьому світі не справляються з постійно зростаючим припливом пацієнтів із термінальною нирковою недостатністю (ТНН). Проте висока вартість замісної ниркової терапії та суттєвий дефіцит даних видів лікування – це лише одна сторона проблеми. Хворі, які отримують замісну ниркову терапію (ЗПТ), характеризуються у кілька разів вищою смертністю порівняно із загальною популяцією, зниженням якості життя. Основна причина госпіталізацій та смерті діалізних хворих – серцево-судинні ускладнення [1, 2]. Наявні сьогодні дані свідчать про переважання в популяції пацієнтів з ХХН вторинних нефропатий. У різних країнах «пальму першості» ділять між собою ураження нирок при: цукровому діабеті, серцево-судинних захворюваннях, метаболічному синдромі (МС). Поширеність МС досягає 23% у жінок і 24% у чоловіків (велике проспективне дослідження ARIC – Atherosclerosis Risk in Communities Study; 15792 учасника не страждаючих на цукровий діабет, ішемічну хворобу серця, а також які не переносили інсультів). При ХХН недіабетичного генезу, як і при МС, розвиваються інсулінорезистентність (ІР), артеріальна гіпертонія (АГ), формується атерогенний ліпідний профіль [3-6]. По мірі проростання в жирову тканину кровоносних судин збільшується обсяг циркулюючої крові та зростає периферичний судинний опір, що призводить до підвищення артеріального тиску (АТ). Паралельно розвивається атеросклероз, оскільки судини пошкоджуються тиском та високим рівнем глюкози в крові, а з іншого боку, можливий механізм, за допомогою якого АГ може сама сприяти ІР. Збільшення активності симпатичної нервової системи, що виникає при артеріальній гіпертензії, викликає зниження об'ємного кровотоку в капілярах скелетної мускулатури в результаті їх вазоконстрикції, що збільшує шляхи дифузії глюкози до клітин і призводить до ІР [7, 8]. Таким чином, нині не викликає сумніву не тільки існування ниркового континууму, але і його одночасне і односпрямоване прогресування з серцево-судинним континуумом [9, 10]. При цьому багато факторів, що асоціюються з дисфункцією нирок, одночасно є як «традиційними» серцево-судинними факторами ризику розвитку ішемічної хвороби серця (ІХС), так і основними компонентами МС.

Метою дослідження було визначення компонентів МС найбільш характерних для різних клінічних варіантів ІХС у пацієнтів з ХХН на ПД.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні приймали участь 114 пацієнтів віком від 19 до 76 років, які отримували замісну ниркову терапію методом перитонеального діалізу на базі відділення нефрології та перитонеального діалізу ОМКЦУН ім. В.І.Шаповала.

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.

Максимальний вік хворих становив 76 років, але переважали особи вікової групи 46-55 років; середній вік становив 47,9±1,3р (молодше 50 років). З-поміж обстежених жінки склали 50 осіб (44%), чоловіки - 64 особи (56%). У віковій групі старше 45 років переважали жінки, а в молодому віці – чоловіки.

Розподіл пацієнтів з нозології первинного ураження нирок, що призвела до термінальної стадії ниркової недостатності, у даному дослідженні відповідало всеукраїнському реєстру нефрологічних хворих, які отримують ЗНТ ПД, 57% склали пацієнти з хронічним гломерулонефритом, 15% - з полікістозом нирок, 1,8% - з хронічним пієлонефритом, 7% - з гіпертонічним нефроангіосклерозом.

Тривалість ЗНТ методом ПД у обстежених пацієнтів перебувала в межах від 12 до 106 місяців, медіана тривалості становила 53 місяці.

У період проведення дослідження більшість пацієнтів отримували комбіновану гіпотензивну терапію із застосуванням від 2 до 4 препаратів у різних поєднаннях (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Характеристика гіпотензивної терапії у обстежених хворих

Комбінація препаратів	n	%
Антагоністи Са+ β-блокатори + іАПФ+діуретик	9	8
Антагоністи Са каналів + β-блокатори + іАПФ	31	29
Антагоністи Са каналів + β-блокатори	21	18
Антагоністи Са каналів + іАПФ	27	24
β-блокатори + іАПФ	7	6
Монотерапія іАПФ	3	3

Про АГ у пацієнтів судили з офісного артеріального тиску, який визначали у спокої під час

огляду пацієнта. Крім того, розраховували пульсовий та середній АТ. Пульсовий - як різницю між систолічним та діастолічним АТ. Середній АТ (САД) - як сума систолічного АТ і 1/3 пульсового АТ.

За допомогою комп'ютерної програми «PD Adequest» розраховували показники адекватності ПД: тижневий кліренс сечовини (Kt/V), кліренс креатиніну (Clcr) визначали площу поверхні тіла (ППТ) та транспортні властивості очеревини пацієнтів, а також нормалізовану швидкість катаболізму білка (nPCR), як один із маркерів білково-енергетичної недостатності (БЕН). Діагноз ІХС у пацієнтів, які отримували терапію ПД, встановлювали на підставі даних об'єктивного, клініко-лабораторного та інструментальних методів дослідження.

Клінічні варіанти ІХС визначали за нападами стенокардії; при виявленій за допомогою ЕКГ-навантажувальної велоергометричної проби безбольової ішемії міокарда (БІМ); за наростаючими явищами ішемічної дилатаційної кардіоміопатії (ІДКМП) (діастолічна дисфункція, кальцифікація та атероматоз аорти та клапанів серця) при ехокардіографічному дослідженні в динаміці та за перенесеними епізодами інфаркту міокарда (ІМ). Відповідно до зазначеного вище, всі пацієнти були розділені на 5 клінічних груп: 1 - пацієнти, які страждають на стабільну стенокардію; 2 – пацієнти, які перенесли гострий ІМ протягом дослідження; 3 - пацієнти, які страждають на БІМ, 4 - пацієнти, у яких ознак ІХС виявлено не було (група порівняння) 5 - пацієнти з ІДКМП. Найбільша кількість пацієнтів з діагностованим МС відзначалася у групах з БІМ та ІДКМП (67% та 51% відповідно).

Діагноз МС встановлювали за наявності трьох або більше таких ознак:

- вісцеральне ожиріння, яке визначали за скупченням жиру в сальнику та брижі інтраопераційно при імплантації перитонеального катетера;
- артеріальний тиск вищий за 130/80;
- підвищений рівень ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛПНЩ та ЛПДНЩ) та тригліцеридів (ТГ) крові; зниження ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ);
- збільшення концентрації глюкози у крові [11, 12].

Отримані дані обробляли пакетом статистичних програм SPSS 19.0 for Windows. Враховуючи відсутність нормального розподілу даних, оцінку достовірності відмінності одержаних результатів ми проводили за допомогою обчислень непараметричного критерію Манна-Уітні для порівняння двох вибірок (для незалежних рядів) та рангового критерію Вілкоксона для порівняння двох залежних змінних. Різниця вважалася достовірною при p 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Численні дослідження останніх десятиліть були зосереджені на різних патогенетичних компонентах метаболічного синдрому та факторах прогресування ІХС та ХХН, які знайшли багато спільних точок дотику, таких як прогресування атеросклеротичного процесу, порушення ліпідного обміну, що призводить до кальцифікації судин. Також доведена роль вісцерального ожиріння в розвитку МС [13]. Саме черевний жир має високу стійкість до інсуліну, на відміну від підшкірного. При формуванні резистентності до інсуліну відіграє важливу роль дисфункція жирової тканини. При абдомінальному ожирінні жирові клітини збільшені, інфільтровані макрофагами, що призводить до виділення великої кількості цитокінів - фактора некрозу пухлини альфа та інших. В результаті порушується взаємодія з рецепторами інсуліну на поверхні клітини. Додатковим фактором у розвитку резистентності є ожиріння саме по собі, так як інсулін може накопичуватися в жирових клітинах [14, 15, 16]. У нашому дослідженні була можливість найбільш достовірної інтраопераційної діагностики вісцерального ожиріння при імплантації перитонеального катетера. Всі пацієнти з МС мали підвищений рівень цукру в крові.

На даний час доведена більш значна роль БЕН, ніж дисліпідемії у прогресуванні атеросклеротичного процесу. До показників БЕН у хворих з ХХН на ПД відносять насамперед альбумін, який виявився самим низьким у групі пацієнтів з ІДКМП (негативні ранги 87%, p 0,001), а найвищим - у групі порівняння (позитивні ранги 72%, p 0,05) (**рис. 1**). Нормалізована швидкість катаболізму білка - nPCR, яка виявилася низькою у групі хворих з БІМ (негативні ранги 79%, p 0,001), а самою низькою, але не достовірною, у зв'язку з малою численністю групи, у групі пацієнтів, які страждають на стабільну стенокардію (позитивні ранги 58 %, p 0,05), достовірно високою в групі пацієнтів, які перенесли ІМ (позитивні ранги 30%, p 0,05) (**рис. 2**) [17].

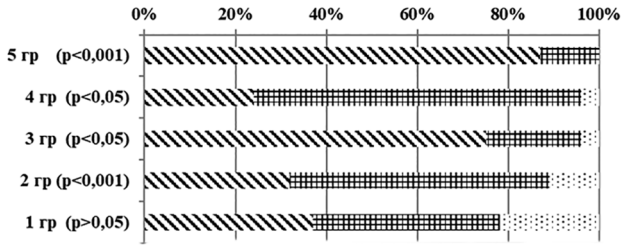

Рис. 1 – Динаміка рівня альбуміну у різних клінічних групах

Примітки: 1 гр. – Пацієнти зі стабільною стенокардією. 2 гр. – Пацієнти, що перенесли ІМ. 3 гр. – пацієнти з БІМ. 4 гр. – пацієнти без ознак ІХС. 5 гр. – Пацієнти з ІДКМП

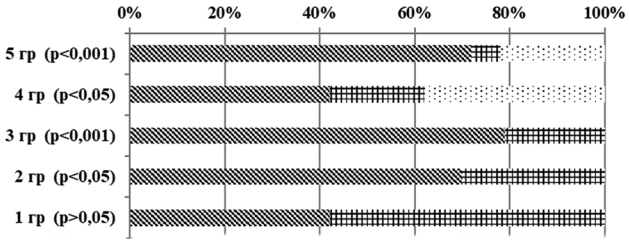

Рис. 2 – Динаміка nPCR у різних клінічних групах

Примітки: 1 гр. – Пацієнти зі стабільною стенокардією. 2 гр. – Пацієнти, що перенесли ІМ. 3 гр. – пацієнти з БІМ. 4 гр. – пацієнти без ознак ІХС. 5 гр. – Пацієнти з ІДКМП

Розглядаючи традиційні фактори прогресування ІХС: масу тіла, артеріальну гіпертонію, дисліпідемію, в динаміці самий високий індекс маси тіла (ІМТ) виявлений в групі пацієнтів, які страждають на ІДКМП (позитивні ранги 47%, р 0,05) а найнижчий - у групі хворих, що перенесли ІМ (негативні ранги 60%, р 0,05) (**рис. 3**) [18, 19].

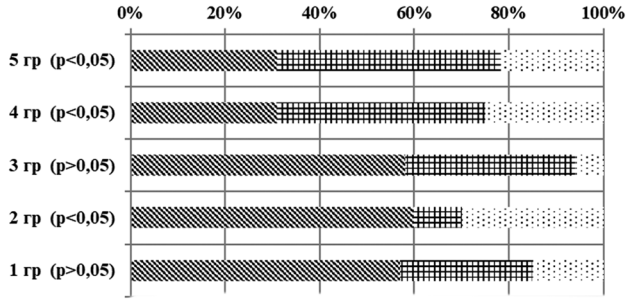

Рис. 3 – Динаміка ІМТ у різних клінічних групах

Примітки: 1 гр. – Пацієнти зі стабільною стенокардією. 2 гр. – Пацієнти, що перенесли ІМ. 3 гр. – пацієнти з БІМ. 4 гр. – пацієнти без ознак ІХС. 5 гр. – Пацієнти з ІДКМП

Резистентність до інсуліну впливає на жировий обмін: підвищується рівень ЛПДНЩ, ЛПНЩ, ТГ, зменшується концентрація ЛПВЩ.

Крім того, при МС судинна стінка стає жорсткішою, посилюється тромботична активність крові, збільшується кількість прозапальних цитокінів. Все це додатково підвищує ризик серцево-судинної патології [20].

Високими ЛПВЩ виявилися у групі пацієнтів з ІДКМП (позитивні ранги 79%, р 0,001), а найнижчими в групі пацієнтів, які перенесли ІМ (негативні ранги 80%, р 0,05) (**рис. 4**).

Гіпертригліцеридемія найбільш вираженою виявилася у групі пацієнтів з БІМ (позитивні ранги 89%, р 0,001), а найменш вираженою в групі порівняння (негативні ранги 57%, р 0,05) (**рис. 5**) [21].

ЛПНЩ найбільш високими виявилися в групі пацієнтів, які страждають на стабільну стенокардію (позитивні ранги 43%, р 0,05) і групі пацієнтів з ІДКМП (позитивні ранги 18%, р 0,05), найнижчими в групі пацієнтів, що перенесли ІМ (негативні ранги 90%, р 0,05) і в групі пацієнтів з БІМ (негативні ранги 89%, р 0,001) (**рис. 6**).

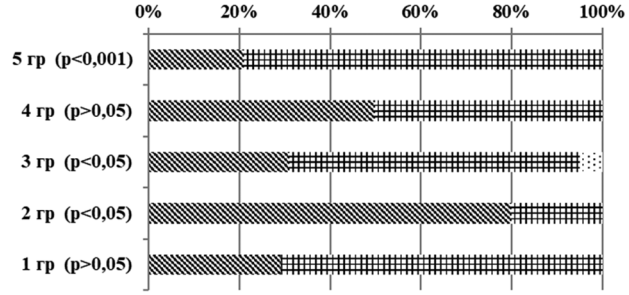

Рис. 4 – Динаміка ЛПВЩ у різних клінічних групах

Примітки: 1 гр. – Пацієнти зі стабільною стенокардією. 2 гр. – Пацієнти, що перенесли ІМ. 3 гр. – пацієнти з БІМ. 4 гр. – пацієнти без ознак ІХС. 5 гр. – Пацієнти з ІДКМП

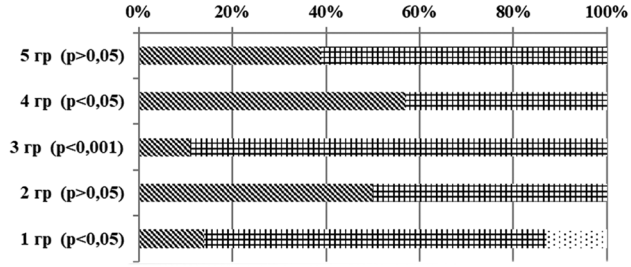

Рис. 5 – Динаміка тригліцеридів у різних клінічних групах

Примітки: 1 гр. – Пацієнти зі стабільною стенокардією. 2 гр. – Пацієнти, що перенесли ІМ. 3 гр. – пацієнти з БІМ. 4 гр. – пацієнти без ознак ІХС. 5 гр. – Пацієнти з ІДКМП

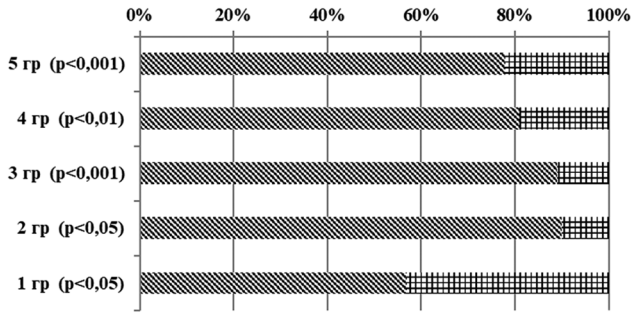

Рис. 6 – Динаміка ЛПНГ у різних клінічних групах

Примітки: 1 гр. – Пацієнти зі стабільною стенокардією. 2 гр. – Пацієнти, що перенесли ІМ. 3 гр. – пацієнти з БІМ. 4 гр. – пацієнти без ознак ІХС. 5 гр. – Пацієнти з ІДКМП

Тоді як ЛПДНЩ виявилися найвищими в групі пацієнтів з БІМ (позитивні ранги 95%, р 0,001), а найнижчі в групі хворих, які перенесли ІМ (негативні ранги 70%, р 0,05) (**рис. 7**) [22].

САТ найбільш високим виявився в групі пацієнтів, які страждають на стабільну стенокардію (позитивні ранги 29%, р 0,05) і в групі хворих з БІМ (позитивні ранги 28%, р 0,01), а найбільш низьким у групі пацієнтів з ІДКМП (негативні ранги 90%, р 0,001) (**рис. 8**).

Таким чином, МС є комплексом патологічних станів, які тісно взаємопов'язані між собою, та характерні як для ХХН, так і для ІХС.

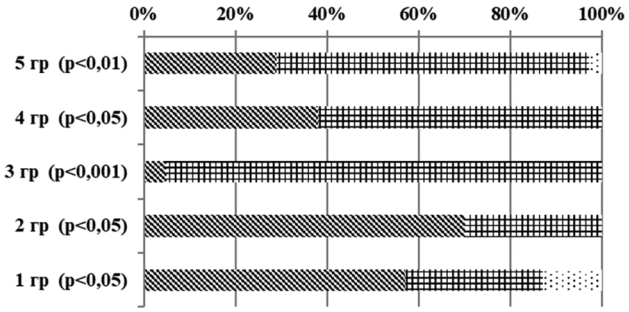

Рис. 7 – Динаміка ЛПДНЩ у різних клінічних групах.

Примітки: 1 гр. – Пацієнти зі стабільною стенокардією. 2 гр. – Пацієнти, що перенесли ІМ. 3 гр. – пацієнти з БІМ. 4 гр. – пацієнти без ознак ІХС. 5 гр. – Пацієнти з ІДКМП

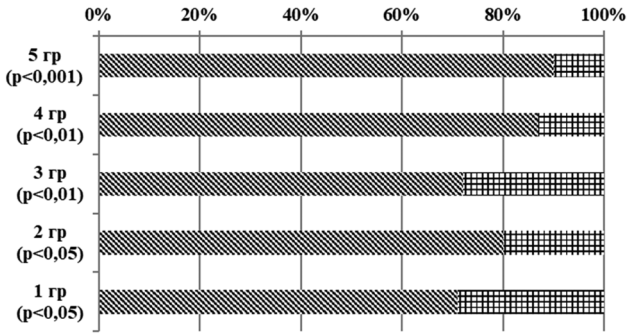

Рис. 8 – Динаміка САТ у різних клінічних групах

Примітки: 1 гр. – Пацієнти зі стабільною стенокардією. 2 гр. – Пацієнти, що перенесли ІМ. 3 гр. – пацієнти з БІМ. 4 гр. – пацієнти без ознак ІХС. 5 гр. – Пацієнти з ІДКМП

Висновки

1. Найбільша кількість пацієнтів з діагностованим МС відзначалася в групах з БІМ та ІДКМП (67% та 51% відповідно).
2. У групі пацієнтів з БІМ (група пацієнтів з високими гострими коронарними ризиками) МС діагностовано за чотирма ознаками: вісцеральне ожиріння, підвищення вмісту цукру в крові, АГ, підвищення ЛПДНЩ та ТГ.
3. У групі пацієнтів з ІДКМП (група пацієнтів з вираженою діастолічною серцевою недостатністю) МС діагностовано за трьома ознаками: вісцеральне ожиріння, підвищення вмісту цукру в крові та ЛПНЩ.

Перспективи подальших досліджень Таким чином вектором подальших досліджень може бути вивчення впливу комплексно скоригованих компонентів метаболічного синдрому на виникнення гострих коронарних ризиків або прогресування хронічної серцевої недостатності у пацієнтів з хронічною хворобою нирок на перитонеальному діалізі.

References

1. Bessesen DH. *Evaluation and management of obesity Hanley and Belfus Inc*. Philadelphia; 2006. 24 p.
2. Koning L, Merchant AT, Pogue J. Waist circumference and waist-to-hip ratio as predictors of cardiovascular events: meta-regression analysis of prospective studies. *Eur Heart J.* 2007; 7(28): 850-6. PMid: 17403720. doi: 10.1093/eurheartj/ehm026
3. Madeira FB, Silva AA, Veloso HF, Goldani MZ, Kac G, Cardoso VC, et al. Normal weight obesity is associated with metabolic syndrome and insulin resistance in young adults from a middle-income country. *PLoS One*. 2013; 8: e60673. PMid: 23556000. PMCid: PMC3610876. doi: 10.1371/journal.pone.0060673
4. Yanai H, Yoshida H. Beneficial effects of adiponectin on glucose and lipid metabolism and atherosclerotic progression: mechanisms and perspectives. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):1190. PMid: 30857216. PMCid: PMC6429491. doi: 10.3390/ijms20051190
5. Zhao Y, Burkow D, Song B. Mathematically modeling the role of triglyceride production on leptin resistance. In: Patnaik S, Jain V, Eds. Recent Developments in Intelligent Computing, Communication and Devices - Proceedings of ICCD. *Adv Intell Syst Comput*. 2017;752:291-301. doi: 10.1007/978-981-10-8944-2_35
6. Antonopoulos AS, Antoniades C. The role of epicardial adipose tissue in cardiac biology:classic concepts and emerging roles. *J Physiol*. 2017; 595 (12): 3907-3917. PMid: 28191635. PMCid: PMC5471417. doi: 10.1113/JP273049
7. Reisin E, Jack AV. Obesity and hypertension: mechanisms, cardio-renal consequences, and therapeutic approaches. *Med Clin North Am*. 2009;93:733-51. PMid: 19427502. doi: 10.1016/j.mcna.2009.02.010
8. Babenko AYu, Tikhonenko EV, Tsoy UA, Vasilieva EYu. Characteristics of eating behavior and the level of hormones regulating the appetite in patients with type 2 diabetes mellitus and body mass index more than 35. *Obes Metab*. 2018;15(1):30-38. doi: 10.14341/omet2018130-38
9. United States Renal Data System. Renal Data System. Chapter 4: Cardiovascular Disease in Patients With CKD. *Am J Kidn Dis*. 2016;67(3):S49-S56. PMid: 26454686. doi: 10.1053/j.ajkd.2016.02.005
10. Grande D., Terlizzese P., Iacoviello M., Role of imaging in the evaluation of renal dysfunction in heart failure patients. *World J Nephrol*. 2017;6(3):123-131. PMid: 28540202. PMCid: PMC5424434. doi: 10.5527/wjn.v6.i3.123
11. American Association of Clinical Endocrinologists и American college of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. *Endocr Pract.* 2014;20(9):978-89. PMid: 25253227. PMCid: PMC4962331. doi: 10.4158/EP14280.PS

12. Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. Obesity. 2014;22:110-8. PMid: 23894121. PMCid: PMC3866217. doi: 10.1002/oby.20585
13. Druzhilov MA, Beteleva YuE, Kuznetsova TYu. Tolshchina epikardial'nogo zhira - al'ternativa okruzhnosti talii kak samostoyatel'nyy ili vtoroy kriteriy dlya diagnostiki metabolicheskogo sindroma? [Epicardial adipose tissue thickness - an alternative to waist circumference as a stand-alone or secondary main criterion in metabolic syndrome diagnostics?] *Ross J Cardiol*. 2014; 3(107):76-81. [Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2014-3-76-81
14. Druzhilov MA, Druzhilova OYu, Beteleva YuE. Ozhireniye kak faktor serdechno-sosudistogo: aktsent na kachestvo i funktsional'nuyu aktivnost' zhirovoy tkani [Obesity as a cardiovascular risk factor: accent on quality and functional activity of adipose tissue]. *Ross J Cardiol*. 2015;4(120):111-7. [Russian]. doi: 10.15829/1560-4071-2015-4-111-117
15. Öhman MK, Luo W. Perivascular Visceral Adipose Tissue Induces Atherosclerosis in Apolipoprotein E Deficient. *Atherosclerosis*. 2011 Nov;219(1):33-9. PMid: 21835408. PMCid: PMC3206153. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.07.012
16. Kuk JL, Church TS, Blair SN. Does measurement site for visceral and abdominal subcutaneous adipose tissue alter associations with the metabolic syndrome? *Diabetes Care*. 2006;29 679-84. PMid: 16505526. doi: 10.2337/diacare.29.03.06.dc05-1500
17. Coutinho T, Goel K, Corrêa De Sá D, Carter RE, Hodge DO, Kragelund C, et al. Combining body mass index with measures of central obesity in the assessment of mortality in subjects with coronary disease: Role of "normal weight central obesity". *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61: 553-60. PMid: 23369419. doi: 10.1016/j.jacc.2012.10.035
18. Gonzalez-Campoy JM, St. Jeor S, Castorino K, Ebrahim A, Hurley D, Jovanovic L, et al. Clinical Practice Guidelines for Healthy Eating for the Prevention and Treatment of Metabolic and Endocrine Diseases in Adults: Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists/The American College of Endocrinology and the Obesity Society. *Endocr Pract*. 2013;19(3):1-82. PMid: 24129260. doi: 10.4158/EP13155.GL
19. Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, Kelley DE, Leibel RL, Nonas C, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight Management and Obesity Prevention, NAASO, The Obesity Society, the American Society for Nutrition and the American Diabetes Association. *Am J Clin Nutr*. 2007;85(5):1197-1202. PMid: 17490953. doi: 10.1093/ajcn/85.5.1197
20. O'Neill T, Guaraldi G, Orlando G. Combined Use of Waist and Hip Circumference to Identify Abdominally Obese HIV-Infected Patients at Increased Health Risk. *PLoS One.* 2013;5(8):625-38. PMid: 23700409. PMCid: PMC3659108. doi: 10.1371/journal.pone.0062538
21. Schlett CL, Massaro JM, Lehman SJ, Bamberg F, O'Donnell CJ, Fox CS, et al. Novel measurements of periaortic adipose tissue in comparison to anthropometric measures of obesity, and abdominal adipose tissue. *Int J Obes (Lond)*. 2009;33:226-32. PMid: 19139753. PMCid: PMC3779879. doi: 10.1038/ijo.2008.267
22. Scherzer R, Shen W, Heymsfield SB. Intermuscular adipose tissue and metabolic associations in HIV infection. *Obesity (Silver Spring)*. 2011 Feb;19(2): 283-91. PMid: 120539305. PMCID: PMC3731045. doi: 10.1038/oby.2010.115

УДК 616.1:616.831-055:612.13:612.14:611.1:577.169:616.127:616.45-001.1/3

НЕФРОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОЧЕК НА ПЕРИТОНЕАЛЬНОМ ДИАЛИЗЕ С РАЗЛИЧНЫМИ КЛИНИЧЕСКИМИ ВАРИАНТАМИ ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ СЕРДЦА

Андоньева Н. М., Гуц Е. А. , Дубовик М. Я., Валковская Т. Л., Колупаев С. М.

Резюме. *Целью* исследования было определение компонентов метаболического синдрома, наиболее характерных для различных клиничеких вариантов ишемической болезни сердца у пациентов с хронической болезнью почек на перитонеальном диализе.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 114 пациентов. Продолжительность терапии перитонеальным диализом в среднем составила 53 месяца. Клинические варианты ишемической болезни сердца определяли по приступам стенокардии; при обнаруженной с помощью ЭКГ-нагрузочной велоэргометрической пробы безболевой ишемии миокарда; по нарастающим явлениям ишемической дилатационной кардиомиопатии (диастолическая дисфункция, кальцификация и атероматоз аорты и клапанов сердца) при эхокардиографическому исследовании в динамике и по перенесенным эпизодам инфаркта миокарда. Все пациенты соответственно были разделены на 5 клинических групп, одна из которых - пациенты, у которых признаков ишемической болезни сердца выявлено не было (группа сравнения).

Результаты. Рассматривая различные компоненты метаболического синдрома: массу тела, артериальную гипертонию, дислипидемию, самый высокий индекс массы тела у пациентов на перитонеальном диализе выявлен в группе пациентов, страдающих ишемической дилатационной кардиомиопатией. Липопротеиды высокой плотности самыми низкими оказались в группе пациентов, перенесших инфаркт миокарда. Гипертриглицеридемия наиболее выраженной - в группе пациентов с безболевой ишемией миокарда. Липопротеиды низкой плотности наиболее высокими были в группе пациентов, страдающих стабильной стенокардией. Средне артериальное давление наиболее высокое - в группе пациентов, страдающих стабильной стенокардией и в группе больных с безболевой ишемией миокарда.

Выводы. Наибольшее количество пациентов с метаболическим синдромом выявлено в группах пациентов с безболевой ишемией миокарда и ишемической дилатационной кардиомиопатией (67% и 51% соответственно).

В группе пациентов с безболевой ишемией миокарда (группа пациентов с высокими острыми коронарными рисками) метаболический синдром диагностирован по четырём признакам: висцеральное ожирение, повышение содержания сахара в крови, артериальная гипертония, повышение липопротеидов очень низкой плотности и триглицеридов.

В группе пациентов с ишемичной дилатационной кардиомиопатией (група пациентов с выраженной диастолической сердечной недостаточностью) метаболический синдром был диагностирован по трём признакам: висцеральное ожирение, повышение содержания сахара в крови и липопротеидов низкой плотности.

Ключевые слова: хроническая болезнь почек, перитонеальный диализ, клинические варианты ишемической болезни сердца, метаболический синдром.

UDC 616.1:616.831-055:612.13:612.14:611.1:577.169:616.127:616.45-001.1/3

Nephrological Aspects of Metabolic Syndrome in Patients with Chronic Kidney Disease on Peritoneal Dialysis with Different Clinical Variants of Coronary Heart Disease

Andonieva N. M., Huts O. A., Dubovik M. Ya., Valkovska T. L., Kolupayev S. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to identify the components of the metabolic syndrome most characteristic of different clinical variants of ischemic heart disease in patients with chronic kidney disease on peritoneal dialysis.

Materials and methods. 114 patients took part in the study. The average duration of peritoneal dialysis therapy was 53 months. Clinical variants of ischemic heart disease were determined by angina attacks, by painless myocardial ischemia detected by ECG-load cycle ergometer test, by increasing phenomena of ischemic dilated cardiomyopathy (diastolic dysfunction, calcification and atheromatosis of aorta and heart valves) by echocardiographic study in dynamics and by the previous myocardial infarction episodes. All patients were accordingly divided into 5 clinical groups, one of which was patients with no evidence of coronary heart disease (comparison group). The data were processed using the SPSS 19.0 for Windows statistical software package.

Results and discussion. Considering different components of metabolic syndrome: body weight, arterial hypertension, dyslipidemia, the highest body mass index in patients on peritoneal dialysis was found in the group of patients suffering from ischemic dilated cardiomyopathy. High-density lipoproteins were lowest in the group of patients who underwent myocardial infarction. Hypertriglyceridemia was most pronounced in the group of patients with painless myocardial ischaemia. Low-density lipoproteins were highest in the group of patients with stable angina pectoris. Mean arterial pressure was highest in the group of patients with stable angina and in the group of patients with painless myocardial ischaemia.

Conclusion. The highest number of patients with metabolic syndrome was found in the groups of patients with non-painful myocardial ischemia and ischemic dilated cardiomyopathy (67% and 51% respectively). In the group of patients with non-painful myocardial ischaemia (high acute coronary risk group), metabolic syndrome was diagnosed by four features: visceral obesity, raised blood sugar, arterial hypertension, raised very low density of lipoproteins and triglycerides.

In the group of patients with ICDMP (group of patients with severe diastolic heart failure), metabolic syndrome was diagnosed by three features: visceral obesity, elevated blood sugar and low density lipoproteins. Thus, a vector for further research may be to investigate the effect of complexly corrected components of the metabolic syndrome on the occurrence of acute coronary risks or progression of chronic heart failure in patients with chronic kidney disease on peritoneal dialysis.

Keywords: chronic kidney disease, peritoneal dialysis, clinical variants of ischemic heart disease, metabolic syndrome.

ORCID and contributionship:
Nina M. Andonieva : 0000-0002-8122-8263 [A, D, F]
Olena A. Huts : 0000-0002-9042-4661 [B, C, D]
Maria Ya. Dubovik : 0000-0002-0964-6612 [B, C]
Sergiy M. Kolupayev : 0000-0001-7128-4555 [C, E]
Tetiana L. Valkovska : 0000-001-7067-6856 [B]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Olena A. Huts
Kharkiv National Medical University
Department of Urology, Nephrology and Andrology n. a. A.G. Podrez
195, Moskovsky Ave., Kharkiv61037, Ukraine
tel: +380 676648386, e-mail: elenahuts@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.093
УДК 616.6-006:577.213/.216
Волкогон А. Д., Гарбузова В. Ю., Атаман О. В.

АНАЛІЗ ЗВ'ЯЗКУ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛІМОРФІЗМУ rs4977574 ГЕНА ДОВГОЇ НЕКОДУЮЧОЇ РНК *ANRIL* ІЗ ВИНИКНЕННЯМ РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ

Сумський державний університет, Україна

Метою даної роботи стало дослідження можливого зв'язку rs4977574-поліморфізму гена днкРНК *ANRIL* із виникненням раку передміхурової залози серед чоловіків української популяції.

Матеріал та методи. До дослідження було загалом залучено 250 осіб чоловічої статі. Із них до складу дослідної групи увійшло 184 хворих із раком передміхурової залози, а до складу контролю – 66 чоловіків без злоякісних пухлин в анамнезі. Генотипування за rs4977574-локусом гена *ANRIL* реалізували за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу (Real-time PCR). Реакція проводилась на приладі Quant Studio 5 DX Real-Time («Applied Biosystems», США) у присутності TaqMan assays (TaqMan®SNP Assay C_31720978_30).

Результати. Останні експериментальні дослідження продемонстрували причетність довгої некодуючої РНК ANRIL до розвитку злоякісних пухлин різної локалізації. При цьому практично відсутні відомості щодо ролі поліморфізму гену цієї РНК у виникненні раку передміхурової залози. Питання ймовірної асоціації генетичного поліморфізму *ANRIL* із ризиком настання раку передміхурової залози в українській популяції зовсім не розкрите.

У результаті проведеного генотипування було виявлено, що загалом чоловіки контролю та пацієнти із раком передміхурової залози достовірно не відрізнялись за частотою rs4977574-генотипів (p = 0,886). Не було встановлено достовірної різниці і під час відповідного порівняння окремо серед осіб із нормальною вагою, надмірною вагою, без та зі звичкою курити (p >0,05). Аналіз зв'язку різних генотипів за rs4977574-сайтом гена *ANRIL* із ризиком настання раку передміхурової залози за допомогою логістичної регресії також не показав достовірного зв'язку у рамках різних моделей успадкування як до, так і після поправки на вік, індекс маси тіла та паління (p >0,05).

Висновки. Уперше виконаний аналізу зв'язку генетичного поліморфізму *ANRIL* із розвитком злоякісних пухлин сечостатевої системи в українській популяції. Отримані результати показили, що поліморфний локус rs4977574 не пов'язаний із ризиком виникненням раку передміхурової залози.

Ключові слова: довга некодуюча РНК, ANRIL, поліморфізм генів, рак простати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є частиною НДР «Роль алельного поліморфізму генів у розвитку патологічних процесів і хвороб», № державної реєстрації 0110U005038.

Вступ. Результати світових епідеміологічних досліджень показують, що рак передміхурової залози (РПЗ) є другою за частотою причиною злоякісних новоутворень серед осіб чоловічої статі, викликаючи щорічно понад 1 200 000 нових випадків та спричинюючи близько 360 000 смертей [1]. Також повідомляється, що за прогнозами експертів до 2040 року кількість нових випадків РПЗ може зрости до 2 300 000 [2]. Саме тому зусилля багатьох дослідних центрів на сьогодні направлені на пошук та розкриття молекулярно-генетичних маркерів та детальних механізмів розвитку цієї патології.

За останні 15 років було виконано значну кількість експериментальних досліджень, результати яких показали міцний зв'язок геномного регіону Chr9p21 із виникненням раку передміхурової залози [3, 4, 5]. Сьогодні вже встановлено, що як на смисловому, так і на антисмисловому ланцюгу локуса Chr9p21 локалізується три гени супресорів пухлинного росту *CDKN2A/p16^{INK4A}*, *CDKN2A/p14^{ARF}, CDKN2B/p15^{INK4B}*, ген метиладенозин фосфорилази (*MTAP*) та ген довгої некодуючої РНК (днРНК) *ANRIL* (Antisense Noncoding RNA in the INK4 Locus, також відомої як CDKN2B-AS1) [6]. Вважається, що саме ген *ANRIL* є ключовим серед генів цього локусу у контексті виникнення та прогресії раку простати.

Результати досліджень in vitro, проведені колективом Yap et al., показали високий рівень продукції днРНК ANRIL у клітинних лініях раку простати (PC3 та PCa), порівняно з нормальними епітеліальними клітинами передміхурової залози та іншими раковими тканинами [7]. Група Zhao et al. також продемонструвала надмірний рівень експресії днРНК ANRIL у тканинах РПЗ [8]. Крім цього авторами було з'ясовано, що генетичний нокдаун *ANRIL* призводить до пригнічення проліферації та міграції клітин різних ліній раку простати (LNCap, PC3 та DU145). Більш того, молекулярний аналіз показав, що інактивація гена *ANRIL* пов'язана із інгібуванням сигнального шляху TGF-β1/Smad.

Питання конкретних молекулярних механізмів роботи днРНК ANRIL на сьогодні остаточно ще не розкрите. Проте, вважається, що свій основний вплив транскрипти ANRIL реалізують через взаємодію із білками інгібіторних комплексів PRC1 та PRC2 (Polycomb repressive complex 1, 2). У кінцевому рахунку це призводить до епігенетичної цис-інактивації вже згаданих генів супресорів пухлинного росту, розташованих у Chr9p21-регіоні: $p16^{INK4A}$, $p14^{ARF}$ та $p15^{INK4B}$ [9].

Ген днРНК *ANRIL* (офіційна назва – CDKN2B-AS1; Gene ID: 100048912) складається із 126307 пар нуклеотидів (NC_000009.12) та містить щонайменше 21 екзон, з яких може утворюватись більше 20 різних лінійних та кільцевих ізоформ [10]. Станом на грудень 2021 року, за даними NCBI у гені *ANRIL* локалізовано 50580 поліморфних локусів (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/?term=CDKN2B-AS1).

Кілька досліджень показали зв'язок генетичного поліморфізму *ANRIL* із виникнення злоякісних пухлин молочної залози [11], легень [12] та крові [13]. Найбільш дослідженим однонуклеотидним поліморфізмом цього гена є локус rs4977574, мінорний G-алель якого значно поширений серед багатьох популяцій [11, 14, 15]. Здебільшого роботи щодо rs4977574-сайту направлені на пошук його асоціації із хворобами серцево-судинної системи [14, 16, 17]. Крім цього групою Taheri et al. встановлений зв'язок rs4977574-поліморфізму із ризиком як доброякісної так і злоякісної гіперплазії простати в іранській популяції [18]. Відомості щодо розподілу різних алельних варіантів за поліморфним локусом rs4977574 гена *ANRIL* серед населення України майже відсутні. Питання можливого зв'язку поліморфного сайту rs4977574 із ризиком виникнення РПЗ в українській популяції зовсім не розкрите. Саме тому ми і вирішили виконати дане дослідження.

Метою дослідження став аналіз можливого зв'язку rs4977574-локусу гена днкРНК *ANRIL* із виникненням раку передміхурової залози серед чоловіків української популяції.

Матеріал та методи дослідження. Загалом у дослідження було включено 250 осіб чоловічої статі. Із них до складу дослідної групи увійшло 184 хворих із РПЗ, а до складу контролю – 66 чоловіків без злоякісних пухлин в анамнезі. Усі пацієнти знаходились на лікуванні у Сумському обласному клінічному онкологічному диспансері з 2005 по 2016 рік. Морфологічний діагноз раку простати був установлений відповідно до рекомендацій Європейської асоціації урологів (European Association of Urology Guidelines). Усі хворі мали II клінічну стадію раку згідно із класифікацією TNM злоякісних пухлин.

Робота виконана у відповідності до положень Гельсінської декларації (1964 р., з подальшими доповненнями, включаючи версію 2000 р.) та Наказу МОЗ України №690 від 23.09.2009 р. Протокол дослідження затверджений Комітетом з біоетики медичного інституту Сумського державного університету. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Забір цільної венозної крові для генетичного аналізу проводили в стерильних умовах у моновети із ЕДТА об'ємом 2,4 мл («Sarstedt», Німеччина). Екстрагування ДНК із лейкоцитів крові виконували за допомогою комерційних наборів GeneJET Whole Blood Genomic DNA Purification Mini Kit («Thermo Fisher Scientific», США). З метою генотипування осіб груп порівняння за rs4977574-сайтом гена *ANRIL* використовували полімеразну ланцюгову реакцію в режимі реального часу (Real-time PCR). Реакцію проводили на приладі Quant Studio 5 DX Real-Time («Applied Biosystems», США) у присутності TaqMan assays (TaqMan®SNP Assay C_31720978_30). Температурний та часовий режим ланцюгової реакції визначав початкову 10-хвилинну денатурацію (95 °C) із подальшими 45 циклами ампліфікації протягом 15 с (95 °C) і 30 с (60 °C).

Результати молекулярно-генетичного аналізу статистично опрацьовували користуючись пакетом програм SPSS (версія 17.0). У тексті статті номінальні змінні показані у вигляді абсолютних та відсоткових значень. Безперервні данні представлені у вигляді M ± SD. Для аналізу на нормальність розподілу використано тест Шапіро-Уілка. Середні значення віку між контрольною та дослідною групами порівняні за допомогою t-Стьюдента для незалежних вибірок. Аналіз відповідності розподілу rs4977574-генотипів рівновазі Харді-Вайнберга в обох групах, а також аналіз частот генотипів за rs4977574-локусом між різними групами виконаний за допомогою χ^2-критерію Пірсона. З метою оцінки ризику настання РПЗ залежно від різних генотипів за rs4977574-сайтом гена *ANRIL* застосовували логістичну регресію в рамках домінантної, рецесивної та супердомінантної моделей успадкування. Для оцінки генотипної асоціації в умовах поправки на негенетичні фактори ризику (індекс маси тіла (ІМТ), вік, звичку палити) застосовували мультиваріабельну логістичну регресію. Значення показника p менше 0,05 приймали за статистично значуще.

Результати дослідження. Загальна характеристика чоловіків дослідної та контрольної груп представлена у **таблиці 1**. Зазначено, що вказані групи не відрізнялись за частотою осіб з надмір-

ною (ІМТ ≥ 25 кг/м^2) та нормальною (ІМТ <25 кг/м^2) вагою (p = 0,152). Натомість, кількість курців у групі з РПЗ була більшою, ніж у контролі (p = 0,009). Щодо віку, то середнє значення цього показника в осіб контрольної групи було значуще вищим, ніж у пацієнтів із пухлиною передміхурової залози (p = 0,001). Така обставина підвищує надійність відібраного контролю, оскільки дозволяє зменшити вірогідність виникнення злоякісних пухлин у цих осіб в майбутньому.

Таблиця 1 – Загальна характеристика чоловіків дослідної та контрольної груп

Показник	Контроль (n = 66)	АПЗ (n = 184)	p
Вік, роки ± SD	76,80 ± 9,05	73,03 ± 7,56	0,001
Палять, n (%)	41 (62,1)	80 (43,5)	0,009
Не палять, n (%)	25 (37,9)	104 (56,5)	
ІМТ <25 кг/м^2, n (%)	21 (31,8)	77 (41,8)	0,152
ІМТ ≥ 25 кг/м^2,n (%)	45 (68,2)	107 (58,2)	

Примітки: РПЗ – рак передміхурової залози; ІМТ – індекс маси тіла; n – кількість осіб; p – показник статистичної значущості. Категоріальні змінні порівнювались за допомогою χ^2-тесту, кількісні змінні – за допомогою *t*-тесту

Генотипування за поліморфним сайтом rs4977574 гена *ANRIL* дозволило отримати частоту розподілу різних алелів та генотипів за вказаним сайтом у групах порівняння. Частота мінорного G-алеля в контрольній групі склала – 0,485, а в дослідній групі – 0,471. Також було розраховано, що розподіл генотипів в обох групах не відхилявся від очікуваної частоти відповідно до рівноваги Харді-Вайнберга (p >0,05).

Частота різних генотипів (AA, AG, GG) за поліморфним сайтом rs4977574 гена *ANRIL* у різних підгрупах, а також результати порівняння їх розподілу наведені у **таблиці 2**. Виявлено, що загалом чоловіки контролю та пацієнти із РПЗ достовірно не відрізнялись за частотою rs4977574-генотипів (p = 0,886). Відповідний порівняльний аналіз окремо серед підгруп із нормальною (ІМТ <25 кг/м^2) та надмірною (ІМТ ≥ 25 кг/м^2) вагою також не виявив достовірної різниці (p = 0,393 та p = 0,912). Нами також було проведено порівняння частот генотипів за rs4977574-локусом окремо серед курців та осіб без звички курити. Значуща різниця була відсутньою в обох випадках (p = 0,279 для підгрупи курців; p = 0,425 для підгрупи без звички палити).

У **таблиці 3** показані результати аналізу зв'язку різних генотипів за rs4977574-сайтом гена *ANRIL* із ризиком настання РПЗ за допомогою ло-

Таблиця 2 – Частота генотипів за локусом rs4977574 гена *ANRIL* у різних підгрупах

Група	n	Генотип			p
		AA (%)	AG (%)	GG (%)	
Загальна група					
Контроль	100	21 (31,8)	26 (39,4)	19 (28,8)	0,886
РПЗ	184	64 (34,8)	67 (36,4)	53 (28,8)	
Не курці					
Контроль	41	15 (36,6)	18 (43,9)	8 (19,5)	0,425
РПЗ	80	28 (35,0)	28 (35,0)	24 (30,0)	
Курці					
Контроль	25	6 (24,0)	8 (32,0)	11 (44,0)	0,279
РПЗ	104	7 (34,6)	8 (37,5)	12 (27,9)	
ІМТ <25 кг/м^2					
Контроль	21	5 (23,8)	10 (47,6)	6 (28,6)	0,393
РПЗ	77	28 (36,4)	25 (32,5)	24 (31,2)	
ІМТ ≥ 25 кг/м^2					
Контроль	45	16 (35,6)	16 (35,6)	13 (28,9)	0,912
РПЗ	107	36 (33,6)	42 (39,3)	29 (27,1)	

Примітки: РПЗ – рак передміхурової залози; ІМТ – індекс маси тіла; n – кількість осіб; p – показник вірогідності, розрахований за χ^2-критерієм

гістичної регресії. У загальній групі асоціація досліджуваного поліморфного локусу із виникнення злоякісної пухлини передміхурової залози була відсутньою в рамках усіх трьох застосованих моделей успадкування як до, так і після поправки на вік, ІМТ та звичку палити (p >0,05). Відповідний регресійний аналіз зв'язку rs4977574-генотипів із ризиком розвитку РПЗ без урахування та із урахуванням негенетичних факторів ризику був виконаний нами також окремо у підгрупах, утворених на основі показника ІМТ та звички палити. Результати в рамках усіх моделей успадкування не виявили достовірного зв'язку (p >0,05).

Обговорення результатів дослідження. Таким чином, у нашій роботі була перевірена асоціація одного із основних поліморфних варіантів rs4977574 гена днРНРК *ANRIL* із розвитком раку передміхурової залози в українській популяції. Аналіз у загальній групі показав, що локус rs4977574 не пов'язаний із ризиком виникнення раку простати. Дослідження окремо в підгрупах, утвореними на основі показників ІМТ та звички курити, також не виявили причетності вказаного генетичного сайту до ризику настання РПЗ.

Деякі поліморфізми в гені *ANRIL* виявляють значну кореляцію із розвитком пухлин. Так, було показано, що TCGA-гаплотип гена *ANRIL* (rs1333045, rs1333048 rs4977574 і rs10757278) підвищує ризик розвитку раку молочної залози в іранських жінок [11]; поліморфізм rs2151280 сильно асоційований із виникненням оптичної гліоми у пацієнтів із нейрофіброматозом 1 типу [19] та пов'язаний із

Таблиця 3 – Результати регресійного аналізу зв'язку rs4977574-локусу гена *ANRIL* із ризиком виникнення раку передміхурової залози

Модель	P_c	$ВШ_c$ (95% ДІ)	$P_п$	$ВШ_п$ (95% ДІ)
Загальна група				
Домінантна	0,663	0,875 (0,480 -1,595)	0,512	0,812 (0,435-1,514)
Рецесивна	0,998	1,001 (0,538-1,862)	0,723	0,890 (0,466-1,697)
Наддомінантна	0,667	0,881 (0,494-1,570)	0,752	0,908 (0,498-1,653)
Не курці				
Домінантна	0,863	1,071 (0,489 -2,347)	0,969	0,984 (0,436-2,218)
Рецесивна	0,219	1,768 (0,713-4,385)	0,338	1,587 (0,617-4,816)
Наддомінантна	0,341	0,688 (0,319-1,485)	0,375	0,698 (0,315-1,546)
Курці				
Домінантна	0,313	0,596 (0,219-1,626)	0,354	0,615 (0,220-1,720)
Рецесивна	0,122	0,492 (0,200-1,209)	0,199	0,545 (0,216-1,376)
Наддомінантна	0,608	1,275 (0,503-3,229)	0,716	1,195 (0,458-3,121)
ІМТ <25 кг/м^2				
Домінантна	0,285	0,547 (0,181-1,653)	0,257	0,520 (0,168-1,611)
Рецесивна	0,819	1,132 (0,391-3,276)	0,556	1,309 (0,465-4,159)
Наддомінантна	0,203	0,529 (0,198-1,409)	0,083	0,399 (0,141-1,129)
ІМТ ≥ 25 кг/м^2				
Домінантна	0,821	1,088 (0,524-2,259)	0,976	0,988 (0,458-2,132)
Рецесивна	0,822	0,915 (0,423-1,982)	0,465	0,735 (0,321-1,680)
Наддомінантна	0,669	1,171 (0,568-2,414)	0,531	1,276 (0,595-2,734)

Примітки: ІМТ – індекс маси тіла; 95% ДІ – довірчий інтервал; P_c – спостережене значення Р (без поправки на коваріати); $ВШ_c$ – спостережене відношення шансів; $P_п$ – значення Р після поправки на вік, індекс маси тіла та куріння; $ВШ_п$ – відношення шансів після поправки на коваріати.

рецидивом у пацієнтів із множинною мієломою [13]; при цьому локус rs1011970 впливає на схильність та лікування раку легень [12]. Крім цього, колектив Taheri M. et al. виконав аналіз зв'язку між раком простати, доброякісною гіперплазією простати та чотирма поліморфними локусами гена *ANRIL* (rs1333045, rs4977574, rs1333048 та rs10757278) в іранських пацієнтів [18]. Було показано, що локуси rs4977574, rs1333048, та rs10757278 асоційовані із виникненням пухлин передміхурової залози.

У нашій роботі було показано, що частота G-алелю серед контрольної групи становила 0,485, тоді як у загальній дослідній групі частота G-алеля склала 0,471. За даними проекту 1000 Genomes у загальній світовій популяції G-алель має середню частоту 0,395, серед Європейців – 0,492, серед населення обох Америк – 0,416, у Східній Азії – 0,531, у південній Азії – 0,484, серед популяцій Африки – 0,141 [20]. Більш детальні дані щодо країн Європи показують, що у відносно здорових представників Швеції алель G має частоту 0,448 [15], а серед фінського населення – 0,355 [21]. Отже, частота G-алеля за локусом rs4977574 гена *ANRIL* в українській популяції здебільшого відповідає цьому показнику в Європі та Південній Азії.

Відомо, що поліморфний локус rs4977574 розташований в 16-му інтроні гена *ANRIL* (103785-ме положення). На сьогодні дискутабельним лишається питання ефекту цього сайту на транскрипцію, функціонування днРНК ANRIL та розвиток пухлинного фенотипу. Згідно з основною гіпотезою, вважається, що генотип за інтронним локусом rs4977574 може впливати на баланс між утворенням лінійних та кільцевих ізоформ молекули ANRIL [22]. Пропонується, що наявність G-алеля призводить до посиленого утворення лінійних ізоформ ANRIL на фоні зменшення експресії кільцевої ANRIL. Саме лінійні ізоформи молекули цієї днРНК здатні активувати роботу PRC1, призводячи таким чином до репресії пухлинних супресорів (CDKN2A та CDKN2B) і в решті-решт до надмірної проліферації клітин разом із пригніченням в них апоптозу. Натомість, А-алель може сприяти посиленому утворенню кільцевих ізоформ ANRIL. Останні здатні пригнічувати активність комплексу PeBoW, необхідного для дозрівання рРНК. Це у свою чергу призводить до дефіциту рРНК, нуклеолярного стресу та активації білку p53, що завершується пригнічення клітинного поділу та запуску апоптозу.

Слід зазначити, що у нашому дослідженні типу випадок-контроль є декілька обмежень, що мають бути враховані. Кількість осіб, залучених до нашого дослідження була відносно невеликою. Крім цього, нами не було проведено вивчення зв'язку різних генотипів за поліморфним сайтом rs4977574 із експресією *ANRIL*. Однак, ми сподіваємось, що такі експерименти будуть виконані нами в подальшому, а результати цієї роботи стануть важливою частиною для майбутнього мета-аналізу зв'язку rs4977574-локусу із розвитком злоякісних пухлин в європейських популяціях.

Висновки

1. Уперше виконаний аналізу зв'язку генетичного поліморфізму *ANRIL* із розвитком злоякісних пухлин урогенітального тракту в українській популяції.
2. Отримані результати показили, що поліморфний локус rs4977574 не пов'язаний із ризиком виникненням раку передміхурової залози.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні зв'язку між поліморфним локусом rs4977574 гена днкРНК *ANRIL* із клінічними, лабораторними та морфологічними характеристиками злоякісних пухлин сечостатевої системи, а також у вивченні впливу різних варіантів за rs4977574-локусом на рівень експресії гена *ANRIL*.

References

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6):394-424. PMID: 30207593. doi: 10.3322/caac.21492
2. Rawla P. Epidemiology of Prostate Cancer. *World J Oncol*. 2019;10(2):63-89. PMID: 31068988. PMCID: PMC6497009. doi:10.14740/wjon1191
3. Gu F, Pfeiffer RM, Bhattacharjee S, et al. Common genetic variants in the 9p21 region and their associations with multiple tumours. *Br J Cancer*. 2013;108(6):1378-1386. PMID: 23361049. PMCID: PMC3619272. doi: 10.1038/bjc.2013.7
4. Barros ÉAF, Pontes-Junior J, Reis ST, Lima AER, Souza IC, Salgueiro JL, et al. Correlation between chromosome 9p21 locus deletion and prognosis in clinically localized prostate cancer. *Int J Biol Markers*. 2017;32(2):e248-e254. PMID: 28058701. doi: 10.5301/jbm.5000242
5. Li WQ, Pfeiffer RM, Hyland PL, Shi J, Gu F, Wang Z, et al. Genetic polymorphisms in the 9p21 region associated with risk of multiple cancers. *Carcinogenesis*. 2014;35(12):2698-2705. PMID: 25239644. PMCID: PMC4247519. doi: 10.1093/carcin/bgu203
6. Holdt LM, Teupser D. Long Noncoding RNA ANRIL: Lnc-ing Genetic Variation at the Chromosome 9p21 Locus to Molecular Mechanisms of Atherosclerosis. *Front Cardiovasc Med*. 2018;5:145. PMID: 30460243. PMCID: PMC6232298. doi: 10.3389/fcvm.2018.00145
7. Yap KL, Li S, Muñoz-Cabello AM, Raguz S, Zeng L, Mujtaba S, et al. Molecular interplay of the noncoding RNA ANRIL and methylated histone H3 lysine 27 by polycomb CBX7 in transcriptional silencing of INK4a. *Mol Cell*. 2010;38(5):662-674. PMID: 20541999. PMCID: PMC2886305. doi: 10.1016/j.molcel.2010.03.021
8. Zhao B, Lu YL, Yang Y, Hu LB, Bai Y, Li RQ, et al. Overexpression of lncRNA ANRIL promoted the proliferation and migration of prostate cancer cells via regulating let-7a/TGF-β1/ Smad signaling pathway. *Cancer Biomark*. 2018;21(3):613-620. PMID: 29278879. PMCID: PMC5859458. doi: 10.3233/CBM-170683
9. Congrains A, Kamide K, Ohishi M, Rakugi H. ANRIL: molecular mechanisms and implications in human health. *Int J Mol Sci*. 2013;14(1):1278-1292. PMID: 23306151. PMCID: PMC3565320. doi: 10.3390/ijms14011278
10. Kong Y, Hsieh CH, Alonso LC. ANRIL: A lncRNA at the CDKN2A/B Locus With Roles in Cancer and Metabolic Disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:405. PMID: 30087655. PMCID: PMC6066557. doi: 10.3389/fendo.2018.00405
11. Khorshidi H, Taheri M, Noroozi R, Sarrafzadeh S, Sayad A, Ghafouri-Fard S. ANRIL Genetic Variants in Iranian Breast Cancer Patients. *Cell J.* 2017;19(Suppl 1):72-78. doi: 10.22074/cellj.2017.4496
12. Gong WJ, Yin J, Li XP, Fang C, Xiao D, Zhang W, et al. Association of well-characterized lung cancer lncRNA polymorphisms with lung cancer susceptibility and platinum-based chemotherapy response. *Tumour Biol.* 2016;37(6):8349-8358. PMID: 26729200. doi: 10.1007/s13277-015-4497-5
13. Poi M, Li J, Sborov D, VanGundy Z, Cho Y, Lamprecht M, et al. Polymorphism in ANRIL is associated with relapse in patients with multiple myeloma after autologous stem cell transplant. *Mol Carcinog*. 2017;56(7):1722-1732. PMID: 28150872. doi: 10.1002/mc.22626
14. Xu B, Fang Z, He S, Wang J, Yang X. ANRIL polymorphism rs4977574 is associated with increased risk of coronary artery disease in Asian populations: A meta-analysis of 12,005 subjects. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(39):e12641. PMID: 30278588. PMCID: PMC6181537. doi: 10.1097/MD.0000000000001264
15. Hindy G, Ericson U, Hamrefors V, Drake I, Wirfält E, Melander O, et al. The chromosome 9p21 variant interacts with vegetable and wine intake to influence the risk of cardiovascular disease: a population based cohort study. *BMC Med Genet.* 2014;15:1220. PMID: 25551366. PMCID: PMC4331503. doi: 10.1186/s12881-014-0138-x
16. Nelson CP, Goel A, Butterworth AS, Kanoni S, Webb TR, Marouli E, et al. Association analyses based on false discovery rate implicate new loci for coronary artery disease. *Nat Genet.* 2017;49(9):1385-1391. PMID: 28714975. doi: 10.1038/ng.3913
17. Wang Q, Zhao J, Chang H, Liu X, Zhu R. Association between lncRNA ANRIL genetic variants with the susceptibility to ischemic stroke: From a case-control study to meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(11):e25113. PMID: 33725991. PMCID: PMC7982178. doi: 10.1097/MD.0000000000025113
18. Taheri M, Pouresmaeili F, Omrani MD, Habibi M, Sarrafzadeh S, Noroozi R et al. Association of ANRIL gene polymorphisms with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia in an Iranian population. *Biomark Med.* 2017;11(5):413-422. PMID: 28621612. doi: 10.2217/bmm-2016-0378

19. Tritto V, Ferrari L, Esposito S, Zuccotti P, Bianchessi D, Natacci F. Non-Coding RNA and Tumor Development in Neurofibromatosis Type 1: ANRIL Rs2151280 Is Associated with Optic Glioma Development and a Mild Phenotype in Neurofibromatosis Type 1 Patients. *Genes (Basel).* 2019;10(11): E892. PMID: 31694342. PMCID: PMC6895873. doi: 10.3390/genes10110892
20. Yuan W, Zhang W, Zhang W, Ruan ZB, Zhu L, Liu Y, et al. New findings in the roles of Cyclin-dependent Kinase inhibitors 2B Antisense RNA 1 (CDKN2B-AS1) rs1333049 G/C and rs4977574 A/G variants on the risk to coronary heart disease. *Bioengineered.* 2020;11(1):1084-1098. PMID: 33054494. PMCID: PMC8291866. doi: 10.1080/2020.1827892
21. Kunnas T, Piesanen J, Nikkari ST. Association of a Chromosome Locus 9p21.3 CDKN2B-AS1 Variant rs4977574 with Hypertension: The TAMRISK Study. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2018;22(5):327-330. PMID: 29791233. doi: 10.1089/gtmb.2017.0249
22. Sarkar D, Oghabian A, Bodiyabadu PK, Joseph WR, Leung EY, Finlay GJ, et al. Multiple Isoforms of ANRIL in Melanoma Cells: Structural Complexity Suggests Variations in Processing *Int J Mol Sci*. 2017;18(7):1378. PMID: 28653984. PMCID: PMC5535871. doi: 10.3390/ijms18071378

УДК 616.6-006: 577.213 / .216

АНАЛИЗ СВЯЗИ ОДНОНУКЛЕОТИДНОГО ПОЛИМОРФИЗМА rs4977574 ГЕНА ДЛИННОЙ НЕКОДИРУЮЩЕЙ РНК *ANRIL* С ВОЗНИКНОВЕНИЕМ РАКА ПРЕДСТАТЕЛЬНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Волкогон А. Д., Гарбузова В. Ю., Атаман А. В.

Резюме. *Целью* данной работы стало исследование возможной связи rs4977574-полиморфизма гена днкРНК *ANRIL* с возникновением рака предстательной железы среди мужчин украинской популяции.

Материал и методы. В исследование было вовлечено 250 человек мужского пола. Из них в состав опытной группы вошли 184 больных с раком предстательной железы, а в состав контроля – 66 мужчин без злокачественных образований в анамнезе. Генотипирование по rs4977574-локусу гена *ANRIL* реализовано с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (Real-time PCR). Реакция проводилась на приборе Quant Studio 5 DX Real-Time (Applied Biosystems, США) в присутствии TaqMan assays (TaqMan®SNP Assay C_31720978_30).

Результаты. Последние экспериментальные исследования показали причастность длинной некодирующей РНК ANRIL к развитию злокачественных опухолей разной локализации. При этом практически отсутствует информация о роли полиморфизма гена этой РНК в возникновении рака предстательной железы. Вопрос возможной связи генетического полиморфизма *ANRIL* с риском наступления рака предстательной железы в украинской популяции совсем не раскрыт.

В результате выполненного генотипирования было установлено, что мужчины контроля и пациенты с раком предстательной железы достоверно не отличались по частоте rs4977574-генотипов (p = 0,886). Не было выявлено достоверной разницы при соответствующем сравнении и отдельно среди лиц с нормальным весом, избыточным весом, без и с привычкой курить (p >0,05). Анализ связи разных генотипов по rs4977574-сайту гена *ANRIL* с риском наступления рака предстательной железы с помощью логистической регрессии также не показал достоверной связи в рамках разных моделей наследования как до, так и после поправки на возраст, индекс массы тела и курение (p >0,05).

Выводы. В исследовании впервые выполнен анализ связи генетического полиморфизма *ANRIL* с развитием злокачественных опухолей мочеполовой системы в украинской популяции. Полученные результаты показали, что полиморфный локус rs4977574 не связан с риском возникновения рака предстательной железы.

Ключевые слова: длинная некодирующая РНК, ANRIL, полиморфизм генов, рак простаты.

UDC 616.6-006: 577.213 / .216

Analysis of the Link between rs4977574 Single Nucleotide Polymorphism of the Long Non-Coding RNA *ANRIL* Gene and Prostate Cancer Development

Volkogon A. D., Harbuzova V. Yu., Ataman O. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the possible association between *ANRIL* gene rs4977574-polymorphism and prostate cancer occurrence among men of the Ukrainian population.

Materials and methods. A total of 250 males were enrolled in the study. Of these, the experimental group included 184 prostate cancer patients, and the control group included 66 men without a history of malignant tumors. Genotyping of the *ANRIL* rs4977574 locus was performed by real-time polymerase chain reaction. The reaction was performed on a Quant Studio 5 DX Real-Time instrument (Applied Biosystems, USA) in the

presence of TaqMan assays (TaqMan®SNP Assay C_31720978_30). The genotyping results were statistically processed using the SPSS software package (version 17.0). Values of p less than 0.05 were considered as statistically significant.

Results and discussion. ANRIL (Antisense Non-coding RNA in the INK4 Locus), also known as CDKN2B-AS1, is a long non-coding RNA (3.8-kb) transcribed from the short arm of the human chromosome 9 (p21.3). ANRIL transcripts promote their main molecular effects through interaction with proteins of Polycomb repressive complex 1 and Polycomb repressive complex 2. Ultimately, this leads to epigenetic cis-inactivation of the tumor growth suppressor genes located in the Chr9p21 region: *CDKN2A/p16^{INK4A}*, *CDKN2A/p14^{ARF}, CDKN2B/p15^{INK4B}.* Recent experimental studies have demonstrated the involvement of ANRIL in the development of malignant tumors of different localization. At the same time, there is almost no information about the role of the gene polymorphisms of this RNA in the occurrence of prostate cancer. The possible link between *ANRIL* gene polymorphism and prostate cancer risk in the Ukrainian population is not fully understood.

It was found that the control men and prostate cancer patients did not differ significantly in the frequency of rs4977574-genotypes (p = 0.886). No significant difference was found during the corresponding comparison separately among persons with normal weight, overweight, without, and with the habit of smoking (p >0.05). Analysis of the association of different rs4977574 genotypes of the *ANRIL* gene with the risk of prostate cancer using logistic regression also did not show a reliable relationship under different models of inheritance, both before and after adjustment for age, body mass index and smoking (p >0.05).

Conclusion. Thus, for the first time, we performed an analysis of the relation between *ANRIL* gene polymorphism and the development of malignant tumors of the genitourinary system in the Ukrainian population. The results showed that the polymorphic locus rs4977574 is not associated with the risk of prostate cancer.

Keywords: long non-coding RNA, ANRIL, gene polymorphism, prostate cancer.

ORCID and contributionship:
Andriy V. Volkogon : 0000-0003-0835-0657 [B,D]
Viktoriia Yu. Harbuzova : 0000-0001-7183-6997 [A,C]
Alexander V. Ataman : 0000-0002-1941-740X [E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Andriy V. Volkogon
Sumy, Sumy State University,
Department of Surgery and Oncology
25, Myra St., apt. 224, Sumy 40007, Ukraine
tel: + 380955008623, e-mail: volkogon_andrei@ukr.net

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.100
УДК 616.36-003.826-085
Ждан В. М., Іваницький І. В., Бабаніна М. Ю., Шилкіна Л. М.

ОПТИМІЗАЦІЯ АНТИОСТЕОПОРОТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ФІБРОЗОМ ПЕЧІНКИ

**Полтавський державний медичний університет,
Україна**

Мета: дослідити вплив золендронової кислоти на мінеральну щільність кісток у пацієнток із остеопорозом та фіброзними змінами печінки, обумовленими стеатогепатитом

Матеріали та методи. В дослідженні прийняли участь 28 пацієнток із середнім віком 55,3±4,7 років із зниженням мінеральної щільності кісткової тканини, неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки. Усі досліджені пацієнтки знаходились у менопаузі із середнім строком 7,8±3,5 років. Для включення в дослідження усім пацієнткам виключали наявність супутніх захворювань.

Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE. У дослідження включали пацієнток із фіброзом печінки F1 – F3 по METAVIR. Визначення мінеральної щільності кісток проводили за допомогою рентгенівського денситометра DEXXUM T методом двоенергетичної абсорбціометрії.

Результати. Початковий рівень жорсткості печінкової тканини у досліджених пацієнток становив 8,52±1,12 кПа, що відповідало стадії фіброзу F2 - F3 за METAVIR. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 20 пацієнток, у 8 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав -2,25±0,2, середній критерій Т шийки стегна -1,9±0,3;

З метою збереження та відновлення мінеральної щільності кісткової тканини цим пацієнткам рекомендували зменшити до мінімума фактори, що сприяють втраті кісткової маси, в основному шляхом припинення вживання алкоголю та куріння. Пацієнткам було рекомендовано як можна більше фізичних навантажень під наглядом лікаря-реабілітолога, особливо вправи, спрямовані на поліпшення механіки хребта.

Через 1 рік після введення 5 мг золендронової кислоти внутрішньовенно крапельно та щоденного прийому 1500 мг кальцію та 800 МО вітаміну Д рівень жорсткості печінкової тканини у досліджених пацієнток становив 7,69±1,14 кПа, що відповідало стадії фіброзу F2 - F3 за METAVIR та, не зважаючи на помірне зниження показників, не мало статистично значимої відмінності. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 19 пацієнток, у 9 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав -1,1±0,3 (p=0,032), середній критерій Т шийки стегна -0,9±0,3(p=0,029).

Проведене дослідження рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази не виявило жодних відхилень від норми.

Після введення золендронової кислоти у 7 пацієнток відмічалось підвищення температури до фебрильних показників протягом 2-3 днів. У жодної з пацієнток протягом періоду спостереження не було виявлено ознак переломів кісток будь-якої локалізації.

Висновки. Введення золендронової кислоти пацієнткам із зниженням мінеральної щільності кісткової тканини на фоні фіброзних змін печінкової тканини, обумовлених стеатогепатитом є безпечним та високоефективним.

Ключові слова: остеопороз, фіброз печінки, еластометрія, денситометрія, золендронова кислота.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету «Особливості перебігу, прогнозу та лікування коморбідних станів при захворюваннях внутрішніх органів з урахуванням генетичних, вікових і гендерних аспектів», № держ. реєстрації № 0118 U004461.

Вступ. Зниження мінеральної щільності кісток у пацієнток із хронічними захворюваннями печінки на сьогоднішній день активно досліджується в усьому світі.

Стан мінеральної щільності кісткової тканини підтримується балансуванням між двома протилежними процесами: резорбцією кістки, яка викликається остеокластами та утворенням кісткової тканини, яке відбувається за рахунок остеобластів. Як наслідок, якщо резорбція перевищує утворення, розвивається втрата кісткової тканини та остеопороз. Механізми, що призводять до остеопорозу при захворюваннях печінки до кінця не з'ясовані [1]. Деякі дослідження вказують на збільшення кісткової резорбції, хоча більшість досліджень вказує на зменшення утворення кісткової тканини.

Порушення функції остеобластів в даному випадку може бути результатом зниження трофічних факторів, або наслідком впливу холестазу, включаючи підвищення рівня білірубіну та жовчних кислот. Встановлено, що ступінь порушення мінеральної щільності кісткової тканини є пропорційним до тяжкості порушення функції печінки та вираженості холестазу [2]. Інші стани, включаючи низький рівень вітаміну D, низький рівень статевих гормонів, а також незбалансоване харчування можуть сприяти прогресуванню зниження мінеральної щільності кісток у пацієнток з захворюваннями печінки. Більш того, зменшення мінералізації кісткової тканини у хворих на алкоголізм асоціювалось із низьким вмістом остеокальцину в сироватці крові під час прийому алкоголю, яке нормалізувалось при утриманні від вживання алкоголю [1]. Також дефіцит вітаміну К, який відмічається у пацієнток із захворюваннями печінки, розглядається як ще один фактор патогенезу остеопорозу, оскільки вітамін К опосередковує карбоксилювання залишків глутамілу в кісткових білках, таких як остеокальцин.

Враховуючи патогенетичні зв'язки, у пацієнток з хронічними захворюваннями печінки необхідно оцінювати наявність факторів ризику остеопорозу, а саме: хронічне вживання алкоголю, куріння, зниження індексу маси тіла більше 19 кг/м^2, чоловічий гіпогонадизм, рання менопауза, вторинна аменорея більше шести місяців, сімейний анамнез остеопоротичних переломів та лікування глюкокортикоїдами (5 мг/день преднізолону або більше протягом більше трьох місяців).

Існує консенсус щодо того, що визначення мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) шляхом денситометрії слід проводити у пацієнток з попередніми низькоенергетичними переломами, анамнезом вживання глюкокортикоїдів [3]. Крім того, необхідним є вимірювання МЩКТ у пацієнток з холестатичними захворюваннями або у пацієнток, які мають фактори ризику, у пацієнток за наявності цирозу, а також після трансплантації. Денситометричне дослідження МЩКТ у цих випадках слід проводити кожні два-три роки за умови перебування показників попереднього вимірювання у межах норми для виключення значної втрати мінеральної щільності кісткової тканини. Однак за умови наявності клінічних станів, пов'язаних зі швидкою втратою кісткової маси, наприклад у пацієнток з холестазом та більш ніж одним фактором ризику остеопорозу, а також за умови нещодавнього призначення високих доз кортикостероїдів, денситометричні дослідження слід виконувати з проміжком у один рік. Цей графік також рекомендується при високих стадіях цирозу та у пацієнток, які є кандидатами на трансплантацію печінки [4]. Денситометрія та рентгенологічне дослідження грудного та поперекового відділів хребта повинні також проводиться всім пацієнткам перед трансплантацією печінки [3].

Необхідно пам'ятати про можливість виникнення похибок при денситометрії та визначенні кісткових маркерів у пацієнток із патологією печінки. Маркери кісткового обміну, пов'язані із колагеном, не відображають відновлення кісткової тканини, оскільки на них впливає порушення обміну колагену внаслідок ураження печінки [3, 4]. Крім того, показники МЩКТ, отримані методом двоенергетичної рентгенівської абсорбціометрії (DXA) у пацієнток з асцитом можуть бути хибно заниженими [5].

Оскільки хворі з прогресуючим захворюванням печінки часто мають слабкий апетит і дисбаланс у отриманні основних та допоміжних харчових речовин, слід контролювати дотримання цими пацієнтками режиму харчування та формування дієтичних навичок. Необхідно регулярне вживання препаратів кальцію (1000-1500 мг/добу) та вітаміну D (400-800 МО/добу). Слід бути особливо обережними при дотриманні цієї терапії пацієнтками, які отримують смоли, такі як холестирамін, оскільки їх введення може зменшити поглинання вітаміну D кишечником [6, 7]. Хоча кальцій і вітамін D є рекомендованими добавкам, на сьогоднішній день немає даних, що підтверджують ефективність цих добавок у запобіганні втраті кісткової маси у пацієнток із захворюваннями печінки.

У пацієнток із захворюваннями печінки запропоновано використання різних ліків від остеопорозу, але більшість досліджень включали невелику кількість пацієнток, що обумовлює відсутність консенсусу з цього питання [8, 9].

Немає рекомендацій щодо визначення своєчасності початку лікування, але пацієнткам із встановленим остеопорозом, із наявністю низькоенергетичних переломів повинно бути проведене лікування для зменшення ризику виникнення повторних переломів. Враховуючи, що пацієнтки з показником Т-критерію нижче -1,5 для поперекового відділу хребта або проксимального відділу стегнової кістки мають високий ризик перелому хребця, необхідно розглядати можливість лікування пацієнток з хронічним холестазом та МЩКТ нижче цього порогу, особливо якщо вони мають додаткові фактори ризику остеопорозу. Так само, раціонально починати антиостеопоротичну терапію пацієнткам після трансплантації печінки і до трансплантації, за умови діагностики остеопорозу [3].

Бісфосфонати - антикатаболічні препарати, які збільшують кісткову масу та зменшують частоту переломів при постменопаузальному остеопорозі [10]. Їх вплив на перебіг захворювань печінки на сьогоднішній день не повністю визначений в осно-

вному через невелику кількість досліджень та невелику кількість пролікованих пацієнток [5, 6, 8, 9].

Метою дослідження стало вивчення впливу золендронової кислоти на мінеральну щільність кісток у пацієнток із остеопорозом та фіброзними змінами печінки, обумовленими стеатогепатитом.

Матеріал та методи дослідження. Було обстежено 28 пацієнток із середнім віком 55,3±4,7 років із зниженням МЩКТ, неалкогольним стеатогепатозом та фіброзом печінки. Дослідження проводились на базі науково-практичного центру кафедри сімейної медицини і терапії Полтавського державного медичного університету.

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

Для включення в дослідження усім пацієнткам виключали наявність вірусних гепатитів В, С, у дослідження включали пацієнток із нормальними значеннями аланін та аспартатамінторансферази для виключення псевдопозитивної діагностики фіброзу печінки внаслідок ущільнення печінкової тканини на фоні запалення. Усі досліджені пацієнтки знаходились у менопаузі із середнім строком 7,8±3,5 років. В усіх пацієнток виключалась наявність хронічних ревматологічних захворювань, ендокринологічної патології, яка б могла вплинути на мінеральну щільність кісток. Пацієнтки із вузловими утвореннями щитовидної залози та нормальними показниками гормонального фону були включені у дослідження.

Ступінь фіброзу печінки встановлювали на основі проведення 2D зсувнохвильової еластометрії транскутанним доступом методом зсувної хвилі в режимі SWE за допомогою конвексного датчика налаштованого на частоту 3,5МГц на ультразвуковому сканері Ultima PA Expert (Radmir, Україна). Ступінь «жорсткості» паренхіми печінки по SWE вимірювали в кПа. У дослідження включали пацієнток із фіброзом печінки F2 – F3 по METAVIR [11].

Визначення мінеральної щільності кісток проводили за допомогою рентгенівського денситометра DEXXUM T методом двоенергетичної абсорбціометрії, що представляє собою трансмісію потоку фотонів двох енергетичних рівнів рентгенівського випромінювання через кістки до детектора з аналізатором. Для визначення мінеральної щільності кісток проводили обстеження нижньогрудного та поперекового відділу хребта у прямій проекції, шийок стегнових кісток. Оцінку МЩК хворих проводили за двома критеріями: критерій Т - порівняння виявленої МЩК хворого з нормою, яка відповідає піку кісткової маси (в 30 - 35 років), і критерій Z, що відповідає нормальному значенням МЩК в даній віковій підгрупі. Результати виражалися в стандартних квадратичних відхиленнях (SD): зниження Т-критерію від -1,0, до -2,5 SD відповідало остеопенії, зниження Т-критерію менше -2,5 SD - остеопорозу.

Усі пацієнтки отримували 5 мг золендронової кислоти внутрішньовенно крапельно 1 раз на рік, після чого протягом року щоденно отримували 1500 мг кальцію та 800 МО вітаміну Д. Протягом року за пацієнтками проводилось динамічне спостереження. Повторне обстеження проводилось через 1 рік і включало повторну еластометрію та двоенергетичну рентгенівську абсорбціометрію.

Статистична обробка результатів проводилась за допомогою статистичних програм Statistica 6,0. Для описання якісних ознак розраховувались абсолютні та відносні частоти (n, %). Для опису кількісних показників використовували середнє значення (M)±стандартне відхилення (SD). Для порівняння груп для незалежних змінних використовували U-критерій Манна-Уітні. Для виявлення предикторів нормалізації показників потенційні фактори тестувалися за допомогою бінарного регресійного аналізу, розраховувались відношення шансів (ВШ, odds ratio) та 95% довірчі інтервали (ДІ). Значення вважались статистично значущими при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Початковий рівень жорсткості печінкової тканини у досліджених пацієнток становив 8,52±1,12 кПа, що відповідало стадії фіброзу F2 - F3 за METAVIR. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 20 пацієнток, у 8 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав -2,25±0,2, середній критерій Т шийки стегна -1,9±0,3 (**табл. 1, 2**).

Таблиця 1 – Показники мінеральної щільності поперекового відділу хребта у обстежених пацієнток до початку лікування

Ділянка	МЩК (г/см^2)	Т – рахунок	Z – рахунок
L1	0,95±0,06	-1,3±0,2	-2,7±0,4
L2	0,91±0,06	-2,2±0,2	-2,7±0,3
L3	0,99±0,07	-2,1±0,3	-1,2±0,3
L4	0,97±0,08	-1,9±0,2	-1,5±0,2

Таблиця 2 – Показники мінеральної щільності стегна у обстежених пацієнток до початку лікування

Ділянка	МЩК (г/см²)	T – рахунок	Z – рахунок
Шия	0,75±0,08	- 1,9±0,3	-2,7±0,3
Трикутник Уорда*	0,82±0,07	-3,2±0,2	-2,5±0,3
Вертел	0,99±0,09	-1,7±0,3	-1,2±0,3

Примітка: *Трикутник Уорда відноситься до радіопрозорої області між головними стискаючими, вторинними стискаючими і первинними розтягуючими трабекулами в шийці стегнової кістки.

З метою збереження та відновлення МЩКТ цим пацієнткам рекомендували зменшити до мінімума фактори, що сприяють втраті кісткової маси, в основному шляхом припинення вживання алкоголю та куріння. Пацієнткам було рекомендовано як можна більше фізичних навантажень під наглядом лікаря - реабілітолога, особливо вправи, спрямовані на поліпшення механіки хребта.

Через 1 рік після введення 5 мг золендронової кислоти внутрішньовенно крапельно та щоденного прийому 1500 мг кальцію та 800 МО вітаміну Д рівень жорсткості печінкової тканини у досліджених пацієнток становив 7,69±1,14 кПа, що відповідало стадії фіброзу F2 - F3 за METAVIR та не зважаючи на помірне зниження показників не мало статистично значимої відмінності. Ізольоване зниження мінеральної щільності поперекового відділу хребта було діагностоване у 19 пацієнток, у 9 пацієнток відмічалось поєднання зниження мінеральної щільності хребта із зниженням мінеральної щільності стегна, середній критерій Т хребців склав -1,1±0,3 (p=0,032), середній критерій Т шийки стегна -0,9±0,3 (p=0,029) (**табл. 3, 4**).

Таблиця 3 – Показники мінеральної щільності поперекового відділу хребта у обстежених пацієнток через рік лікування

Ділянка	МЩК (г/см²)	T - рахунок	Z – рахунок
L1	1,06 ±0,05	-0,9±0,3	-1,2±0,4
L2	1,09±0,03	-1,2±0,3	-1,1±0,5
L3	1,09±0,04	-1,1±0,3	-0,9±0,3
L4	1,07±0,08	-1,1±0,4	-0,8±0,3

Таблиця 4 – Показники мінеральної щільності стегна у обстежених пацієнток через рік лікування

Ділянка	МЩК (г/см²)	T - рахунок	Z – рахунок
Шия	0,91±0,07	- 1,1±0,2	-1,4±0,5
Трикутник Уорда	0,9±0,05	-1,2±0,5	-1,1±0,4
Вертел	0,92±0,04	-1,1±0,4	-0,8±0,3

Проведене дослідження рівня АЛТ, АСТ, лужної фосфатази, гаммаглутамілтранспептидази не виявило жодних відхилень від норми.

Після введення золендронової кислоти у 7 пацієнток відмічалось підвищення температури до фебрильних показників протягом 2-3 днів.

У жодної з пацієнток протягом періоду спостереження не було виявлено ознак переломів кісток будь-якої локалізації.

За даними досліджень інших авторів було продемонстровано, що регулярне введення етидронату здатне запобігти втраті кісткової тканини після двох років лікування, а алендронат краще збільшує МЩКТ у пацієнток із первинним біліарним цирозом (ПБЦ), у порівнянні з остеопорозом, який виникає внаслідок інших патологій. Одне плацебо-контрольоване дослідження алендронату (70 мг на тиждень) у пацієнток з ПБЦ також продемонструвало, що алендронат здатний збільшувати кісткову масу після одного року вживання без або з незначними побічними наслідками [2, 12].

Попередні результати порівняння алендронату 70 мг на тиждень проти ібандронату 150 мг на місяць у пацієнток з ПБЦ з остеопорозом або низькою кістковою масою та низькоенергетичними переломами, продемонстрували, що обидва препарати мають подібний вплив на МЩКТ, але прихильність до лікування була вищою при вживанні ібадронату раз у місяць, без несприятливого впливу на печінкові проби. Серйозних несприятливих подій не спостерігалося та можливих шкідливих наслідків алендронату, такого як езофагіт, не було виявлено. Парентеральне введення бісфосфонатів теж продемонструвало високу ефективність у даної когорти пацієнток, про це свідчать результати плацебо-контрольованого дослідження, у якому 90 мг памідронату вводили протягом перших 2 тижнів і через 3 місяці після трансплантації, що дозволило зберегти МЩКТ поперекового відділу хребта протягом першого року без суттєвих побічних ефектів. Однак памідронат не зменшив втрату мінеральної щільності шийки стегнової кістки, а також не впливав на частоту переломів. Також були оцінені алендронат та золедронова кислота у пацієнток після трансплантації печінки. В рандомізованому дослідженні алендронат (70 мг на тиждень) плюс щоденний кальцій і 500 ОД кальцитріолу значно підвищив МЩКТ протягом двох років після трансплантації печінки. Препарат добре переносився без шкідливого впливу на печінку, але не зменшив ризик розвитку переломів [12, 13]. Лікування золедроновою кислотою у пацієнток після трансплантації збільшувало МЩКТ і, головне, у цих пацієнток зменшувалась частота переломів [2].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Введення золендронової кислоти пацієнткам із зниженням МЩКТ на фоні фіброзних змін печінкової тканини, обумовлених стеатогепатитом є безпечним та високоефективним. Подальшими перспективами досліджень є оцінка ефективності та безпечності терапії остеопоротичних змін кісток золендроновою кислотою у пацієнток із фіброзом печінкової тканини, обумовленим вірусними гепатитами.

References

1. Ciardullo S, Muraca E, Zerbini F, Manzoni G, Perseghin G. NAFLD and Liver Fibrosis Are Not Associated With Reduced Femoral Bone Mineral Density in the General US Population. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jul 13;106(8):e2856-e2865. PMID: 33878156. doi: 10.1210/clinem/dgab262
2. Santos LA, Romeiro FG. Diagnosis and Management of Cirrhosis-Related Osteoporosis. *Biomed Res Int*. 2016;2016:1423462. PMID: 27840821. PMCID: PMC5093239. doi: 10.1155/2016/1423462
3. Zhdan VM, Ivanytskyi IV. Vplyv terapiyi steatohepatytu na dynamiku osteopeniyi v zalezhnosti vid stupenya fibrozu pechinky [Influence of Steataghepatitis Therapy on the Dynamics of Osteopenium Depending on the Liver Fibrous Level]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2018;3(7):102–106. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs03.07.102
4. Yeh KT, Yu TC, Lee RP, Wang JH, Liu KL, Peng CH, et al. Hepatic encephalopathy increases the risk of hip fracture: a nationwide cohort study. *BMC Musculoskelet Disord*. 2020;21(1):779. PMID: 33243187. PMCID: PMC7690159. doi: 10.1186/s12891-020-03811-3
5. Zhdan VM, Ivanytskyi IV, Shylkina LM. Vyrazhenist osteopenichnykh zmin v zalezhnosti vid stupenyu fibrozu pechinky [The severity of osteopenic changes depending on the degree of liver fibrosis]. *Molodyi vchenyi*. 2018;10(2):470-472. [Ukrainian]
6. Zhdan VM, Ivanytskyi IV, Ishejkina JO. Viznachennja pokaznikiv mineralnoji shilnosti kistok u pacientiv z fibroznimi zminami parenhimi pechinky [Determination of Indicators of Mineral Bone Density in Patients with Fibrous Changes in Liver Parenchema]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2021; 5(6): 158–162. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.05.158
7. Walsh ME, Nerdrum M, Fahey T, Moriarty F. Factors associated with initiation of bone-health medication among older adults in primary care in Ireland. *Age Ageing*. 2021;50(5):1649-1656. PMID: 33693466. PMCID: PMC8437061. doi: 10.1093/ageing/afab033
8. Walsh ME, Fahey T, Moriarty F. Persistence with oral bisphosphonates and denosumab among older adults in primary care in Ireland. *Arch Osteoporos*. 2021 Apr 17;16(1):71. PMID: 33864529. PMCID: PMC8053179. doi: 10.1007/s11657-021-00932-7
9. Saeki C, Saito M, Oikawa T, Nakano M, Torisu Y, Saruta M, et al. Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis. *World J Gastroenterol.* 2020;26(33):4960-4971. PMID: 32952342. PMCID: PMC7476181. doi: 10.3748/wjg.v26.i33.4960
10. Dobre R, Niculescu DA, Petca RC, Popescu RI, Petca A, Poiană C. Adherence to Anti-Osteoporotic Treatment and Clinical Implications after Hip Fracture: A Systematic Review. *J Pers Med*. 2021 Apr 24;11(5):341. PMID: 33923261; PMCID: PMC8146075. doi: 10.3390/jpm11050341
11. Sigrist RMS, Liau J, Kaffas AE, Chammas MC, Willmann JK. Ultrasound Elastography: Review of Techniques and Clinical Applications. *Theranostics*. 2017;7(5):1303-1329. PMID: 28435467. PMCID: PMC5399595. doi: 10.7150/thno.18650
12. Lima TB, Santos LAA, Nunes HRC, Silva GF, Caramori CA, Qi X, et al. Safety and efficacy of risedronate for patients with esophageal varices and liver cirrhosis: a non-randomized clinical trial. *Sci Rep*. 2019;9(1):18958. PMID: 31831865. PMCID: PMC6908659. doi: 10.1038/s41598-019-55603-y
13. Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci*. 2019;20(17):4270. PMID: 31480433. PMCID: PMC6747370. doi: 10.3390/ijms20174270

УДК 616.36-003.826-085

ОПТИМИЗАЦИЯ АНТИОСТЕОПОРОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ПАЦИЕНТОК С ФИБРОЗОМ ПЕЧЕНИ

Ждан В. Н., Иваницкий И. В., Бабанина М. Ю., Шилкина Л. М.

Резюме. *Цель:* исследовать влияние золендроновой кислоты на минеральную плотность костей у пациенток с остеопорозом и фиброзными изменениями печени, обусловленными стеатогепатитом.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 28 пациенток возрастом 55,3±4,7 лет со снижением минеральной плотности костной ткани, неалкогольным стеатогепатозом и фиброзом печени. Все исследованные пациентки были в менопаузе со средним сроком 7,8±3,5 лет. При включении в исследование у всех пациенток исключалось наличие сопутствующих заболеваний.

Степень фиброза печени устанавливали на основе проведения 2D сдвиговолновой эластометрии транскутанным доступом методом сдвиговой волны в режиме SWE. В исследование включали пациенток с фиброзом печени F1-F3 по METAVIR. Определение минеральной плотности костей проводили с помощью рентгеновского денситометра DEXXUM T методом двухэнергетической абсорбциометрии.

Результаты. Первоначальный уровень жесткости печеночной ткани у исследованных пациенток составил 8,52±1,12 кПа, что соответствовало стадии фиброза F2-F3 по METAVIR. Изолированное снижение минеральной плотности поясничного отдела позвоночника было диагностировано у 20 пациенток, у 8 пациенток отмечалось сочетание снижения минеральной плотности позвоночника со снижением минеральной плотности бедра, средний критерий Т позвонков составил -2,25±0,2, средний критерий Т шейки бедра 9±0,3;

С целью сохранения и восстановления минеральной плотности костной ткани этим пациенткам рекомендовали снизить до минимума факторы, способствующие потере костной массы, в основном путем прекращения употребления алкоголя и курения. Пациенткам было рекомендовано как можно больше физических нагрузок под наблюдением врача-реабилитолога, особое внимание уделялось упражнениям, направленным на улучшение механики позвоночника.

Через 1 год после введения 5 мг золендроновой кислоты внутривенно капельно и ежедневного приема 1500 мг кальция и 800 МЕ витамина Д уровень жесткости печеночной ткани у исследованных пациенток составлял 7,69±1,14 кПа, что соответствовало стадии фиброза F2-F3 при METAVIR, и ввиду умеренного снижения показателей не имело статистически значимого отличия. Изолированное снижение минеральной плотности поясничного отдела позвоночника было диагностировано у 19 пациенток, у 9 пациенток отмечалось сочетание понижения минеральной плотности позвоночника со снижением минеральной плотности бедра, средний критерий Т позвонков составил - 1,1±0,3 (p=0,032), средний шейки бедра -0,9±0,3(p=0,029).

Проведенное исследование уровня АЛТ, АСТ, щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтранспептидазы не выявило никаких отклонений от нормы.

После введения золендроновой кислоты у 7 пациенток отмечалось повышение температуры до фебрильных показателей в течение 2-3 дней.

Ни у одной из пациенток в течение периода наблюдения не было выявлено признаков переломов костей какой-либо локализации.

Выводы. Введение золендроновой кислоты пациенткам со снижением минеральной плотности костной ткани на фоне фиброзных изменений печеночной ткани, обусловленных стеатогепатитом, является безопасным и высокоэффективным.

Ключевые слова: остеопороз, фиброз печени, эластометрия, денситометрия, золендроновая кислота.

UDC 616.36-003.826-085

Optimization of Antiosteoporotic Therapy in Patients with Liver Fibrosis

Zhdan V. M., Ivanytsky I. V., Babanina M. Yu., Shilkina L. M.

Abstract. *The purpose of the study:* to investigate the effect of zolendronic acid on bone mineral density in patients with osteoporosis and fibrotic changes of the liver due to steatohepatitis.

Materials and methods. We examined 28 female patients with a mean age of 55.3±4.7 years with decreased bone mineral density, nonalcoholic steatohepatosis and liver fibrosis. All studied patients were in menopause duration of 7.8±3.5 years. For inclusion in the study, all patients were excluded from the presence of comorbidities.

The degree of liver fibrosis was determined on the basis of 2D shear wave elastometry by transcutaneous access by the method of shear wave in the SWE mode. The study included patients with liver fibrosis F1 - F3 on METAVIR.

Determination of bone mineral density was performed using an X-ray densitometer DEXXUM T by dual energy absorption.

Results and discussion. The initial level of liver tissue stiffness in the studied patients was 8.52±1.12 kPa, which corresponded to the stage of fibrosis F2 - F3 according to METAVIR. Isolated decrease in lumbar spine mineral density was diagnosed in 20 patients, 8 patients had a combination of decreased spinal mineral density with decreased femoral mineral density, mean T vertebral T-test was -2.25±0.2, mean femoral neck T-test was -1, 9±0.3.

In order to maintain and restore bone mineral density, these patients were advised to minimize the factors that contribute to bone loss, mainly by stopping alcohol and smoking. Patients were advised to exercise as

much as possible under the supervision of a rehabilitologist, especially to do exercises aimed at improving the mechanics of the spine.

One year after administration of 5 mg zolendronic acid intravenously and daily intake of 1500 mg calcium and 800 IU vitamin D the level of liver tissue stiffness in the studied patients was 7.69±1.14 kPa, which corresponded to the stage of fibrosis F2 - F3 according to METAVIR and not due to a moderate decrease in indicators, there was no statistically significant difference. Isolated decrease in lumbar spine mineral density was diagnosed in 19 patients, in 9 patients there was a combination of decrease in spinal mineral density with decrease in femur mineral density, the average criterion of T vertebrae was 1.1±0.3 (p=0.032), the average criterion of T femoral neck -0.9±0.3 (p=0.029).

The study of the level of alaline transaminase, aspartate transaminase, alkaline phosphatase, gamma-glutamyltranspeptidase did not reveal any abnormalities.

After administration of zolendronic acid in 7 patients there was an increase in temperature to febrile levels within 2-3 days.

None of the patients showed signs of bone fractures of any localization during the observation period.

Conclusion. Thus, the administration of zolendronic acid to patients with decreased bone mineral density on the background of fibrous changes in liver tissue due to steatohepatitis is safe and highly effective.

Keywords: osteoporosis, liver fibrosis, elastometry, densitometry, zolendronic acid.

ORCID and contributionship:
Vyacheslav M. Zhdan : 0000-0002-4633-5477 [A, F]
Igor V. Ivanytskyi : 0000-0002-7234-6356 [A, B, C, D, E]
Marina Y. Babanina : 0000-0002-6546-9454 [B]
Ludmila M. Shilkina : 0000-0003-1368-0722 [B]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Igor V. Ivanytskyi
Poltava State Medical University
Department of Family Medicine and Therapy
23, Shevchenko St., Poltava 36000, Ukraine
tel: +380632235548, e-mail: ivivanytskyi@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.107
УДК 616.617–003.7–089.879–085.837
Колупаєв С. М., Андон`єва Н. М., Лісова Г. В.

ПРОГНОСТИЧНІ ФАКТОРИ ЕФЕКТИВНОСТІ ЕКСТРАКОРПОРАЛЬНОЇ УДАРНО-ХВИЛЬОВОЇ ЛІТОТРИПСІЇ У ПАЦІЄНТІВ З УРЕТЕРОЛІТІАЗОМ

**Харківський національний медичний університет,
Україна**

Мета дослідження: вивчення прогностичних факторів ефективності екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії у пацієнтів з уретеролітіазом.

Матеріал та методи. У дослідження були включені 55 пацієнтів з каменями сечоводу розміром до 2 см. Всім пацієнтам проводили екстракорпоральну ударно-хвильову літотрипсію під ультразвуковим контролем, з частотою імпульсів 90 за хвилину та з максимальною кількістю імпульсів 2000 за сеанс. Результат лікування оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження на 5 день після сеансу екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії. При наявності фрагментів каменю більше 5мм проводили повторний сеанс екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії. Лікування вважалось ефективним в разі відсутності фрагментів каменю в сечовивідних шляхах через 4 тижні після екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії.

Результати. В результаті проведеного лікування у 46 (83,6%) пацієнтів було констатована відсутність каменів в сечовивідних шляхах (стан “stone free”). У 9 (16,4%) на 4 тижні після проведеної екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії відмічалися фрагменти каменю більше 5мм, у зв`язку з чим було виконано контактну уретеролітотрипсію. В якості ускладнень у 7 (12,7%) пацієнтів був констатоване загострення хронічного пієлонефриту, яке потребувало черезшкірної нефростомії. Факторами, що достовірно впливали на прогноз успішності екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії були розмір каменю та відстань від каменю до поверхні шкіри. Індекс маси тіла не мав достовірного впливу на результат літотрипсії в цьому дослідженні. Показник щільності каменю за даними комп’ютерної томографії багатьма авторами вважається предиктором ефективності фрагментації, однак у нашому дослідженні даний показник не був значущим предиктором ефективності екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії, що дозволяє вважати, що існують інші фактори, а саме особливості внутрішньої структури каменю, які зумовлюють його піддатливість дії ударної хвилі.

Висновки. Розмір каменю та відстань від латеральної поверхні каменю до шкіри є прогностичними факторами, які впливають на ефективність екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії у пацієнтів з уретеролітіазом. Індекс маси тіла та щільність каменю в одиницях Хаусфілда не мали достовірного впливу на результат літотрипсії в цьому дослідженні.

Ключові слова: сечокам’яна хвороба, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, камені сечоводу, прогностичні фактори.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є ініціативним дослідженням.

Вступ. Згідно рекомендацій Європейської асоціації урологів, екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія (ЕУХЛ) та контактна уретеролітотрипсія вважаються альтернативними методами лікування пацієнтів з уретеролітіазом [1, 2, 3]. ЕУХЛ є неінвазивною процедурою, яка в більшості випадків не потребує анестезії та може виконуватись в амбулаторному порядку. Відсоток успіху ЕУХЛ при лікуванні каменів сечоводу становить приблизно 88-90% [4, 5]. В деяких випадках не вдається досягнути фрагментації конкремента, навіть при повторних сеансах ЕУХЛ, внаслідок чого виникає необхідність проведення додаткових ендоскопічних процедур, а також відкритих оперативних втручань [6]. Отже, визначення прогностичних факторів ефективності ЕУХЛ є доцільним на етапі вибору оптимального методу лікування у пацієнтів з уретеролітіазом.

Мета дослідження: вивчення прогностичних факторів ефективності ЕУХЛ у пацієнтів з уретеролітіазом.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження були включені 54 пацієнти з каменями сечоводу яким було проведено ЕУХЛ на базі КНПХОР «Обласний медичний клінічний центр урології і нефрології ім. В.І. Шаповала». Середній вік пацієнтів становив 32,5±11,78 років (діапазон від 19 до 72 років). Камені діагностувалися на підставі проведення комп’ютерної томографії на мультиспіральному комп’ютерному томографі Toshiba Aquilion 16 (Японія).

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

Критерієм включення до дослідження була наявність каменю сечоводу, розміром до 2 см. Критеріями виключення були наявність гострого запального процесу в органах сечовидільної системи, порушення згортання крові, порушення прохідності сечовивідних шляхів нижче розташування каменю. В якості можливих факторів ефективності ЕУХЛ були досліджені розмір каменю, індекс маси тіла (ІМТ), відстань від каменю до поверхні шкіри (skin-stone distance, SSD), щільність каменю в одиницях Хаусфілда (HU).

ІМТ виміряли для кожного пацієнта шляхом ділення ваги пацієнта в кілограмах на зріст у метрах [7]. SSD та HU були отримані за даними комп'ютерної томографії. SSD являв собою відстань від латеральної поверхні каменю до шкіри в мм. Показник HU розраховувалась як середній показник щільності в одиницях Хаусфілда, виміряний в плоскості найбільшої площі поперечного перерізу каменю, без включення суміжних м'яких тканин [8].

ЕУХЛ проводили на літотриптері Dornier Compact Delta, під ультразвуковим контролем, з частотою імпульсів 90 за хвилину та з максимальною кількістю імпульсів 2000 за сеанс. Результат лікування оцінювали за допомогою ультразвукового дослідження на 5 день після сеансу ЕУХЛ. При наявності фрагментів каменю більше 5мм проводили повторний сеанс ЕУХЛ.

Лікування вважалось ефективним в разі відсутності фрагментів каменю в сечовивідних шляхах через 4 тижні після ЕУХЛ. Відсутність ефективності ЕУХЛ констатувалося в разі наявності фрагментів каменю в сечовивідних шляхах на 4 тиждень лікування.

Статистична обробка даних, отриманих у процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016 та програми Statistica 10 (StatSoft, США). При виборі статистичних процедур враховували методологічні вимоги Міжнародного конгресу гармонізації клінічних досліджень ICH/GGP. Для оцінки вірогідності різниці між дослідними групами застосовували непараметричний ранговий критерій Манна-Уїтні. Значення p<0,05 вважали статистично значущими.

Результати дослідження. В результаті проведеного лікування у 46 (83,6%) пацієнтів було констатована відсутність каменів в сечовивідних шляхах (стан "stone free"). У 9 (16,4%) на 4 тижні після проведеної ЕУХЛ відмічалися фрагменти каменю більше 5мм, у зв`язку з чим було виконано контактну уретеролітотрипсію. В якості ускладнень у 7 (12,7%) пацієнтів був констатоване загострення хронічного пієлонефриту, яке потребувало черезшкірної нефростомії.

Дані були проаналізовані для виявлення клінічних та радіологічних факторів, пов'язаних із неефективністю лікування. З цією метою всі досліджувані хворі були розподілені на 2 групи: пацієнти, в яких лікування було ефективним (група А), пацієнти з відсутністю ефективності ЕУХЛ (група В). Показники ІМТ, SSD та HU були обчислені для кожної групи та порівняні між собою.

Як показали результати, вік, стать, ІМТ, та HU істотно не відрізнялися з точки зору результатів ЕУХЛ. Були відзначено достовірну різницю показників розміру каменю та SSD (p<0,05, **табл. 1**).

Таблиця 1 – Порівняльна характеристика клінічних та томографічних показників пацієнтів з уретеролітіазом в залежності від ефективності ЕУХЛ

Показники	Група А, n=46	Группа В, n=9	P
Вік	41,7	39,8	0,2
Стать			
– чоловіки	27	5	
– жінки	19	4	
Розмір каменю, мм	11,0±3,4	13,2±2,1	**0,03***
ІМТ кг/ м^2	21,5±3,4	22,3±3,4	0,08
HU	932,1±3,4	896,4±3,4	0,1
SSD, мм	106,8±9,7	114,5±10,1	**0,04***

Примітки: * – зміни при p <0,05, які вважали достовірними.

Обговорення отриманих результатів. З моменту свого впровадження на початку 1980-х років ESWL став безпечним і загальноприйнятим методом лікування каменів сечоводу [9]. Багато досліджень продемонстрували, що консистенція, розмір, форма, розташування та HU каменів у сечоводі та ІМТ можуть бути предикторами результату ЕУХЛ [10,11].

Що стосується розміру каменів, то більший розмір пов'язаний з більш високим ризиком неефективності лікування каменів у сечовивідних шляхах. Недавні дослідження показали, що розмір каменів є незалежним предиктором швидкості вивільнення каменів після ЕУХЛ [12, 13]. У нашому

дослідженні достовірними факторами впливу на результати ЕУХЛ каменю сечоводу були розмір каменю та показник SSD.

Існує позитивна кореляція між SSD та ІМТ при дослідженні всіх каменів верхніх шляхів [14]. Корисність ІМТ для прогнозування успішного ЕУХЛ різна. Згідно деяких досліджень ІМТ є значним провісником успіху [11]. І навпаки, в іншому дослідженні ІМТ не вдалося передбачити успішні результати ЕУХЛ, тоді як SSD залишався значущим предиктором [15]. У нашому дослідженні ІМТ не був фактором, який впливає на результати ЕУХЛ, вплив ІМТ, ймовірно, пов'язаний з віддаленістю каменю від шкіри, яка відображає шлях ударної хвилі в тілі. ІМТ може не відображати центральний розподіл жиру, що, ймовірно, є основним фактором, що впливає на SSD. Таким чином, SSD, ймовірно, є більш прямим вимірюванням впливу статури тіла на результат ЕУХЛ, ніж ІМТ.

Багато дослідників повідомляють, що SSD є значущим провісником утворення каменів у сечоводі [16].

Показник щільності каменю за даними комп'ютерної томографії багатьма авторами вважається предиктором ефективності фрагментації [11]. У нашому дослідженні даний показник не був значущим предиктором ефективності ЕУХЛ, що дозволяє вважати, що існують інші фактори, а саме особливості внутрішньої структури каменю, які зумовлюють його піддатливість дії ударної хвилі.

Висновки. Розмір каменю та відстань від латеральної поверхні каменю до шкіри є прогностичними факторами, які впливають на ефективність екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії у пацієнтів з уретеролітіазом.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з вивченням взаємозв'язку між результатами екстракорпоральної ударно-хвильової літотрипсії з мінеральним складом каменів.

References

1. Turk C, Neisius A, Petrik A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K, et al. EAU Guidelines on Urolithiasis. Edn presented at the EAU Annual Congress, Amsterdam 2020. Available from: https://uroweb.org/guideline/urolithiasis
2. Joshi HN , Shrestha B , Karmacharya RM , Makaju S , Koju R , Gyawali D. Management of Proximal Ureteric Stones: Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy (ESWL) Versus Ureterorenoscopic Lithotripsy (URSL). *Kathmandu Univ Med J (KUMJ).* 2017 Oct-Dec;15(60):343-346. PMID: 30580354
3. Cui X, Ji F, Yan H, Ou TW, Jia CS, He XZ, et al. Comparison between extracorporeal shock wave lithotripsy and ureteroscopic lithotripsy for treating large proximal ureteral stones: a meta-analysis. *Urology.* 2015 Apr;85(4):748-56. PMID: 25681251. doi: 10.1016/j.urology.2014.11.041
4. Al-Marhoon MS, Shareef O, Al-Habsi IS, Al Balushi AS, Mathew J, Venkiteswaran KP. Extracorporeal Shockwave Lithotripsy Success Rate and Complications: Initial Experience at Sultan Qaboos University Hospital. *Oman Med J.* 2013;28(4):255□259. PMID: 23904918. PMCID: PMC3725239. doi: 10.5001/omj.2013.72
5. Hassouna ME, Oraby S, Sameh W, El-Abbady A. Clinical experience with shock-wave lithotripsy using the Siemens Modularis Vario lithotripter. *Arab J Urol.* 2011 Jun;9(2):101-5. PMID: 26579276. PMCID: PMC4150585. doi: 10.1016/j.aju.2011.06.004
6. D'Addessi A, Vittori M, Racioppi M, Pinto F, Sacco E, Bassi P. Complications of extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary stones: to know and to manage them-a review. *Sci World J*. 2012;2012:619820. PMID: 22489195. PMCID: PMC3317539. doi: 10.1100/2012/619820
7. World Health Organization. BMI classification. Available from: http://www.assessmentpsychology.com/icbmi.htm. Accessed December 06, 2021
8. Chung DY, Cho KS, Lee DH, Han JH, Kang DH, Jung HD, et al. Impact of colic pain as a significant factor for predicting the stone free rate of one-session shock wave lithotripsy for treating ureter stones: a Bayesian logistic regression model analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):e0123800. PMID: 25902059. PMCID: PMC4406693. doi: 10.1371/journal.pone.0123800
9. Chaussy C, Schmiedt E, Jocham D, Brendel W, Forssmann B, Walther V. First clinical experience with extracorporeally induced destruction of kidney stones by shock waves. *J Urol.* 1982 Mar;127(3):417-20. PMID: 6977650. doi: 10.1016/s0022-5347(17)53841-0
10. Gupta NP, Ansari MS, Kesarvani P, Kapoor A, Mukhopadhyay S. Role of computed tomography with no contrast medium enhancement in predicting the outcome of extracorporeal shock wave lithotripsy for urinary calculi. *BJU Int.* 2005 Jun;95(9):1285-8. PMID: 15892818. doi: 10.1111/j.1464-410X.2005.05520.x
11. Pareek G, Armenakas NA, Panagopoulos G, Bruno JJ, Fracchia JA. Extracorporeal shock wave lithotripsy success based on body mass index and Hounsfield units. *Urology.* 2005 Jan;65(1):33-6. PMID: 15667858. doi: 10.1016/j.urology.2004.08.004
12. Choi JW, Song PH, Kim HT. Predictive factors of the outcome of extracorporeal shockwave lithotripsy for ureteral stones. *Korean J Urol.* 2012;53(6):424-430. PMID: 22741053. PMCID: PMC3382694. doi: 10.4111/kju.2012.53.6.424

13. Hatiboglu G, Popeneciu V, Kurosch M, Huber J, Pahernik S, Pfitzenmaier J, et al. Prognostic variables for shockwave lithotripsy (SWL) treatment success: no impact of body mass index (BMI) using a third generation lithotripter. *BJU Int.* 2011 Oct;108(7):1192-7. PMID: 21342413. doi: 10.1111/j.1464-410X.2010.10007.x
14. Rush E, Plank L, Chandu V, Laulu M, Simmons D, Swinburn B, et al. Body size, body composition, and fat distribution: a comparison of young New Zealand men of European, Pacific Island, and Asian Indian ethnicities. *N Z Med J.* 2004 Dec 17;117(1207):U1203. PMID: 15608799.
15. Wiesenthal JD, Ghiculete D, D'A Honey RJ, Pace KT. Evaluating the importance of mean stone density and skin-to-stone distance in predicting successful shock wave lithotripsy of renal and ureteric calculi. *Urol Res.* 2010 Aug;38(4):307-13. PMID: 20625891. doi: 10.1007/s00240-010-0295-0
16. Kaya C, Kaynak Y, Karabag A, Aykaç A. The Predictive Role of Abdominal Fat Parameters and Stone Density on SWL Outcomes. *Curr Med Imaging Rev.* 2020;16(1):80-87. PMID: 31989897. doi: 10.2174/1573405614666180927112127

УДК 616.617–003.7–089.879–085.837

ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОЙ УДАРНО-ВОЛНОВОЙ ЛИТОТРИПСИИ У ПАЦИЕНТОВ С УРЕТЕРОЛИТИАЗОМ

Колупаев С. М., Андоньева Н. М., Лесовая А. В.

Резюме. *Цель исследования:* изучение прогностических факторов эффективности экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии у пациентов с уретеролитиазом.

Материалы и методы. В исследование были включены 53 пациента с камнями мочеточника размером до 2 см. Всем пациентам проводили экстракорпоральную ударно-волновую литотрипсию под ультразвуковым контролем, с частотой импульсов 90 за минуту и с максимальным количеством импульсов 2000 за сеанс. Результат лечения оценивали с помощью ультразвукового исследования на 5 день после сеанса экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии. При наличии фрагментов камня более 5 мм проводили повторный сеанс экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии. Лечение считалось эффективным в случае отсутствия фрагментов камня в мочевыводящих путях через 4 недели после экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии.

Результаты и обсуждение. В результате проведенного лечения у 46 (86,4%) пациентов была констатирована отсутствии камней в мочевыводящих путях (состояние "stone free"). В 9 (13,6%) на 4 неделе после проведенной ЭУВЛ отмечались фрагменты камня более 5мм, в связи с чем была выполнена контактная уретеролитотрипсия. В качестве осложнений у 7 (13,2%) пациентов было констатировано обострение хронического пиелонефрита, которое нуждалось в чрескожной нефростомии. Факторами, которые достоверно влияли на прогноз успешности экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии были размер камня и расстояние от камня к поверхности кожи. Индекс массы тела не имел достоверного влияния на результат литотрипсии в этом исследовании. Показатель плотности камня по данным компьютерной томографии многими авторами считается предиктором эффективности фрагментации, однако в нашем исследовании данный показатель не был значимым предиктором эффективности экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии, что позволяет считать, что существуют другие факторы, а именно особенности внутренней структуры камня, которые обуславливают его податливость действия ударной волны.

Выводы. Размер камня и расстояние от латеральной поверхности камня до кожи являются прогностическими факторами, которые влияют на эффективность экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии у пациентов с уретеролитиазом. Индекс массы тела и плотность камня в единицах Хаусфилда не оказали достоверного влияния на результат экстракорпоральной ударно-волновой литотрипсии в этом исследовании.

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, экстракорпоральная ударно-волновая литотрипсия, камни мочеточника, прогностические факторы.

UDC 616.617–003.7–089.879–085.837

Prognostic Factors for the Effectiveness of Extracorporeal Shock Wave Lithotripsy in Patients with Ureterolithiasis

Kolupayev S. M., Andonieva N. M., Lisova G. V.

Abstract. *The purpose of the work* was to study prognostic factors for the effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with ureterolithiasis.

Materials and methods. The study included 53 patients with ureteral stones up to 2 cm in size. All patients underwent extracorporeal shock wave lithotripsy under ultrasound control, with a pulse rate of 90 per minute and a maximum number of pulses of 2000 per session. The outcome of treatment was evaluated by ultrasound

on day 5 after the extracorporeal shock wave lithotripsy session. If there were stone fragments larger than 5 mm, a second extracorporeal shock wave lithotripsy session was performed. Treatment was considered effective in the absence of stone fragments in the urinary tract 4 weeks after extracorporeal shock wave lithotripsy.

Results and discussion. The data were analyzed to identify clinical and radiological factors associated with treatment failure. As a result of the treatment, 46 (86.4%) patients were found to have no stones in the urinary tract (the condition is “stone free”), 9 (13.6%) had stone fragments larger than 5 mm 4 weeks after extracorporeal shock wave lithotripsy, and therefore contact ureterolithotripsy was performed. As complications, 7 (13.2%) patients had an exacerbation of chronic pyelonephritis, which required percutaneous nephrostomy. As the results showed, age, gender, body mass index, and Hausfield units did not differ significantly in terms of extracorporeal shock wave lithotripsy results. Factors that significantly affected the prognosis of extracorporeal shock wave lithotripsy success were the size of the stone and skin-stone distance. Body mass index did not significantly affect the outcome of lithotripsy in this study. The stone density index according to computed tomography data is considered by many authors to be a predictor of the effectiveness of fragmentation, but in our study this indicator was not a significant predictor of the effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy, which allows us to think that there are other factors, namely the features of the internal structure of the stone, which determine its compliance with the shock wave.

Conclusion. The size of the stone and the skin-stone distance are prognostic factors that affect the effectiveness of extracorporeal shock wave lithotripsy in patients with ureterolithiasis. Body mass index and stone density in Hausfield units did not significantly affect extracorporeal shock wave lithotripsy outcome in this study.

Keywords: urolithiasis, extracorporeal shock wave lithotripsy, ureteral stones, prognostic factors.

ORCID and contributionship:
Sergiy M. Kolupayev : 0000-0001-7128-4555 [A,B,D,F]
Nina M. Andonieva : 0000-0002-8122-8263 [A,E,F]
Ganna V. Lisova : 0000-0003-1102-1838 [B,C]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Sergiy M. Kolupayev
Kharkiv National Medical University
Department of Urology, Nephrology and Andrology n. a. A.G. Podrez
195, Moskovsky Ave., Kharkiv 61037, Ukraine
tel: +380 675732314, e-mail: sm_kolupayev@ukr.net

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.112
УДК 616-08-059+616.12-008.331.1: 616.24-008.43
Крайдашенко О. В., Тягла О. С.

ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ТА РЕСПІРАТОРНІ ПОРУШЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ ТА ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ: ПОГЛЯД КРІЗЬ ПРИЗМУ АПОПТОЗУ ТА ТІОЛ-ДИСУЛЬФІДНОГО БАЛАНСУ

**Запорізький державний медичний університет,
Україна**

Метою даного дослідження була оцінка якості життя та респіраторних порушень у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою в контексті дослідження маркерів апоптозу та тіол-дисульфідного балансу.

Матеріал та методи. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження та динамічного спостереження за 121 хворим обох статей у віці від 30 років до 67 років, які були обстежені в період 2016-2018 рр. та перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

Результати. У хворих на хронічне обструктивне захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою встановлено достовірну елевацію проапоптотичного маркера каспази-7 порівняно з групою хворих на ізольовану гіпертонічну хворобу та групою хворих на хронічне обструктивне захворювання легень (у 3,73 та 2,16 раза, відповідно; p <0,05). Найвищий рівень каспази-9 відзначався у групі хворих із коморбідністю хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби і перевищував аналогічний показник у пацієнтів із гіпертонічною хворобою на 60% та з хронічним обструктивним захворюванням легень на 85,83% (p <0,05).

Коморбідний перебіг хронічного обструктивного захворювання легень та гіпертонічної хвороби супроводжується порушенням тіол-дисульфідного балансу та антиоксидантних властивостей організму. Це підтверджується більш низькою активністю антиокисних глутатіон-залежних ензимів у порівнянні з хворими з монопатологією (2,57±0,32, 0,87±0,13 та 4,25±0,63 мкмоль/(хв*г білка) відповідно; p <0,05), при зниженні співвідношення відновлених/окиснених форм глутатіону (3,81±0,34 у.о.; p <0,05). При цьому у хворих на хронічне обструктивне захворювання легень з гіпертонічною хворобою відмічено зниження потенціалу тіол-дисульфідної системи у 2 рази при порівнянні з хворими на гіпертонічну хворобу та у 1,7 раза - при зіставленні з групою з хронічним обструктивним захворюванням легень (p <0,05).

Висновки. Згідно з результатами однофакторного дисперсійного аналізу, на ключову характеристику якості життя (за шкалою SGRQ) найбільш суттєво впливають такі фактори: індекс пачко-років (F=21,80; p <0,01), тривалість хронічного обструктивного захворювання легень (F=19,35; p <0,01), ОФВ1 (F=21,80; p <0,01), похилий вік (F=9,49; p <0,01), а також активація апоптотичних механізмів (F=11,90; p <0,01), інтенсифікація вільно-радикальних реакцій (F=8,60; p <0,01), порушення тіол-дисульфідного балансу (F=10,69; p <0,01), рівень експресії білка ST2 (F=14,42; p <0,01).

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, гіпертонічна хвороба, апоптоз, тіол-дисульфідний баланс, якість життя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри клінічної фармакології, фармації, фармакотерапії і косметології ЗДМУ «Клініко-біохімічні та морфологічні аспекти діагностики та можливості фармакотерапевтичної корекції кардіоваскулярної патології у осіб різних вікових груп», № держ. реєстрації 0114U001393.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) – важлива проблема суспільної охорони здоров'я, котра займає лідируючі позиції за значимістю серед головних причин смерті в усьому світі [1]. Захворюваність на ХОЗЛ помітно збільшується з віком і дещо вище у чоловіків. Крім того, артеріальна гіпертензія (АГ) та ХОЗЛ часто присутні у одного і того ж пацієнта, тому АГ є найбільш частою супутньою патологією у пацієнтів з ХОЗЛ [2]. Дійсно, автори повідомляють, що АГ була присутня більш ніж у 50% пацієнтів з ХОЗЛ, спрямованих у відділення пульмонології в чотирьох великих лікарнях Рима. У цьому дослідженні автори описали значно більшу поширеність ХОЗЛ в порівнянні зі звітом Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), тобто 35% в країнах з високим рівнем доходів і 45% в країнах з низьким рівнем доходів [3]. Напевно, ця відмінність пов'язана з більшою часткою важкого ХОЗЛ (GOLD клас 3 і 4) в дослідження.

ХОЗЛ часто поєднується з іншими станами, які називають супутніми захворюваннями. Досить часто повідомляється про поширеність коморбідних станів, котрі супроводжують саме ХОЗЛ. Також визнано, що супутні захворювання мають серйозні наслідки для здоров'я і економіки. Проте, у літературних джерелах мало досліджень, котрі вивчають, як слід оцінювати і лікувати супутні захворювання в контексті ХОЗЛ [4]. Крім того, до цих пір повністю не вивчені основні механізми, що зв'язують ХОЗЛ із супутніми захворюваннями. Через ці прогалини в знаннях поточні підходи до конкретних захворювань надають лікарям мало рекомендацій щодо ведення коморбідних станів при клінічній допомоги пацієнтам із множинними захворюваннями в умовах ХОЗЛ. Актуальним залишається питання обговорення концепції коморбідності та множинної патології при ХОЗЛ по відношенню до загального клінічного результату лікування ХОЗЛ. Ці дані можуть підсумувати деякі з доступних в даний час клінічних показників, що використовуються для оцінки коморбідних станів і їх прогностичних можливостей. Крім того, необхідно обговорити розробку та впровадження клінічних та лабораторних механізмів, що пов'язують ХОЗЛ із супутніми захворюваннями [5].

Підвищена артеріальна жорсткість, яка спостерігається у пацієнтів з ХОЗЛ, може призводити до системної артеріальної гіпертензії та інших серцево-судинних захворювань [6]. Лікування і контроль АГ є клінічною проблемою, особливо в разі супутніх факторів ризику і супутніх захворювань, таких, як ХОЗЛ. Звіт Об'єднаного національного комітету з профілактики, виявлення, оцінки та лікування високого кров'яного тиску [7] передбачає, що мета лікування для людей з гіпертонією становить <140/90 мм рт. ст. Більш ніж двом третинам пацієнтів з гіпертонією потрібно більше одного антигіпертензивного засобу для досягнення адекватного контролю над гіпертензією [8]. У ключових дослідженнях показано, що 60% пацієнтів, у яких артеріальний тиск контролювався на рівні <140/90 мм рт. ст., отримували два або більше гіпотензивних препаратів, а це треба враховувати в контексті коморбідності із ХОЗЛ.

Метою дослідження була оцінка якості життя та респіраторних порушень у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою (ГХ) в контексті дослідження маркерів апоптозу та тіол-дисульфідного балансу.

Матеріал та методи дослідження. Результати дослідження базуються на даних комплексного обстеження та динамічного спостереження за 121 хворим обох статей у віці від 30 років до 67 років, які були обстежені в період 2016-2018 рр. та перебували на стаціонарному лікуванні в КНП «Запорізька обласна клінічна лікарня» ЗОР.

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. Перед початком дослідження отримано дозвіл комісії з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України. 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.

Хворі були розподілені на 3 групи, зіставні за віком і статтю: основна група включала 40 хворих на ХОЗЛ II-III стадії (середньотяжкий перебіг) в поєднанні з ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік 50,81±0,99 року); 1-а група порівняння включала 48 пацієнтів із ХОЗЛ II-III стадії (середній вік 50,7±1,53 року); 2-а група порівняння складалася з 33 хворих на ГХ II стадії різного кардіоваскулярного ризику (середній вік 51,68±1,22 року). Для визначення референтних значень показників, що вивчаються, обстежено 20 практично здорових осіб в якості контрольної групи.

Діагностика ХОЗЛ проводилася на підставі загальноприйнятих критеріїв. Хворі, які брали участь в дослідженні, мали переважно ХОЗЛ середнього і важкого ступеня (згідно GOLD та наказу МОЗ України № 128 від 12.03.07).

Визначення функції зовнішнього дихання здійснювалося за стандартною методикою на спірографічному апараті «СПІРОКОМ» з використанням програмного забезпечення відповідно до рекомендацій Американської торакальної та Європейської респіраторної спільноти. Оцінювали рівень обсягу форсованого видиху за першу секунду (ОФВ1), форсована життєва ємність легень (ФЖЄЛ, %), величину співвідношення обсягу форсованого видиху за першу секунду до форсованої життєвої ємності легень ($ОФВ_1$/ФЖЄЛ), хвилинний об'єм дихання, життєва ємність легень, максимальна об'ємна швидкість (МОШ 25%, 50%, 75%). Зворотність бронхіальної обструкції розраховувалася стандартним методом до і після 10 хвилин після вдиху 200 мкг сальбутамолу (методом пікфлоуметрії).

Параметри якості життя (ЯЖ) як показники комплексної інтегральної характеристики фізичного, психологічного, емоційного і соціального функціонування пацієнта, заснованих на його суб'єктивних відчуттях, встановлювалися на підставі опитувальника для вивчення якості життя (згідно «Короткого опитувальника оцінки статусу здоров'я» (офіційного українськомовного аналога опитувальника SF-36, Short Form Medical Outcomes

Study), який складається з 36 питань, об'єднаних у 8 шкал, сформованих з різної кількості питань.

Базуючись на результатах анкетування пацієнтів згідно SF-36, проводився розрахунок 5 показників, що характеризують фізичний статус респондента (фізична активність – ФА, роль фізичних проблем в обмеженні життєдіяльності – РФ, біль – Б, загальне здоров'я – ЗЗ, життєздатність – ЖЗ), і 5 параметрів, що відображають його психосоціальний статус (роль емоційних проблем в обмеженні життєдіяльності – РЕ, соціальна активність – СА, психічне здоров'я – ПЗ, загальне здоров'я – ЗЗ і життєздатність – ЖЗ). Два останніх показники визначаються як фізичним, так і психічним статусом людини. SF-36 дозволяє оцінювати ЯЖ за 100-бальною шкалою. Такі шкали як ФА, ЗЗ, ЖЗ, ПЗ, СА, оцінюються як «прямі»: чим вище значення, тим краще ЯЖ пацієнта.

Лікування ХОЗЛ включало холінолітики, β_2-агоністи, кортикостероїди, а також комбіновані дозовані інгаляторні засоби і муколітики. Антибіотики (макроліди, фторхінолони) призначали під час інфекційного загострення при наявності клінічних ознак інтоксикації, гнійного харкотиння, гіпертермії. В якості антигіпертензивної терапії призначали один або два гіпотензивних препарати: амлодипін (10 мг/добу) та/або еналаприл (10 мг/добу). Також усі хворі додатково приймали L-аргінін аспартат (а-аміно-d-гуанідиновалеріанова кислота, препарат Тівортін® аспартат, «Юрія-Фарм», Україна), у вигляді 4,2% розчину внутрішньовенно по 100 мл 1 раз в добу (курс 10-12 днів) з подальшим переходом на розчин для перорального застосування (склад: діюча речовина: 5 мл розчину містять L-аргініну аспартату 1 г (L-аргініну – 0,57 г , кислоти аспарагінової – 0,43 г) по 10 мл 5 разів на добу. 1 пацієнт відмовився від додаткового візиту спостереження. Тривалість лікування 3 міс. ±3 доби. Також була обстежена група порівняння, співставна за клініко-демографічними показниками із основною групою, і які отримували аналогічно традиційну терапію без застосування метаболітотропного препарату – екзогенного L-аргініну «Тівортін».

Всі пацієнти отримували традиційну терапію, відповідно до рекомендацій ВООЗ.

Забір крові для досліджень здійснювали вранці натщесерце між 8^{00} і 9^{00} з кубітальної вени. Для взяття зразків крові для лабораторного аналізу використовували стерильні системи «Vacutainers Systems» виробництва фірми «Becton Dickinson and Company». Для отримання сироватки крові використовувалися пробірки з сепаруючим гелем. Забір крові та подальша обробка проводилася відповідно до інструкції виробника. В окремих випадках біологічний матеріал для подальших досліджень заморожували і зберігали в морозильних камерах при температурі в межах від <-25^{0}С (холодильна установка RL28DAT, № 4AAXB00089T) до <-50^{0}С (морозильна камера УТ 327). Безпосередньо перед проведенням дослідження необхідну кількість сироватки одномоментно розморожували на водяній бані при температурі + 37^{0}С в Навчальному медико-лабораторному центрі ЗДМУ згідно з доданою до набору інструкцією (зав. проф. Абрамов А.В.).

Вміст CASPASE-7 і CASPASE-9 в сироватці крові визначали з використанням відповідних тест-систем ІФА (виробник – Bender Medsystems, Австрія). Стан тіол-дисульфідної системи вивчали за вмістом окисненого і відновленого глутатіону та активності ферментів – глутатіон-S-трансферази (ГТ), глутатіонредуктази (ГР) і глутатіон-пероксидази (ГПО) в сироватці крові. Рівень окиснених і відновлених форм глутатіону визначали флюорометрично за реакцією з о-фталевим ангідридом. Визначення активності ГР ґрунтувалося на вимірюванні швидкості окиснення NADPH, яка реєструвалася спектрофотометрично при довжині хвилі 340 нм. Активність ГТ визначали за швидкістю утворення глутатіон-S-кон'югатів між відновленою формою глутатіону і 1-хлор-2,4-динітробензолом (CDNB). Активність ГПО (ммоль/ хв/ г білка) визначали за методикою Моїн В.М. і ГР (NADPH/ хв/ мг білка, нМ) – за методикою Goldberg. Концентрацію білка визначали за методом O.N. Lowry. Для визначення рівня відновлених SH-груп тіолів до 0,1 мл сироватки крові додавали 0,8 мл трис-HCl-буферу і 0,1 мл ДТНБК. Інкубували 5 хв при 37^{0}С. Паралельно ставили холосту пробу, в яку замість біоматеріалу додавали 0,1 дистильованої води. Для визначення сумарного вмісту SH-груп до 0,1 мл сироватки додавали 0,5 мл концентрованої HCl, 0,5 мл трис-HCl-буферу і 10 мг цинкового пилу. Інкубували 20 хв при 37^{0}С. Профільтровували через промитий гарячою (70-80^{0}С) водою фільтр. До фільтрату додавали 0,1 мл ДТНБК і доводили трис-HCl-буфером до 3 мл. Паралельно ставили холосту пробу, в яку замість біоматеріалу додавали 0,1 дистильованої води. Реєстрували оптичну щільність експериментальних проб проти холостої проби при довжині хвилі λ=412 нм.

Статистична обробка матеріалу здійснюватиметься за допомогою програмного забезпечення «Excel» (Microsoft, США) та з використанням параметричних і непараметричних методів оцінки одержаних даних в пакеті Statistica, Версія 13 (Copyright 1384-2018 TIBCO Software Inc.All rights reserved). Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)). Аналіз нормальності розподілу оцінювали за критерієм Шапіро-Уілка (W). Дані представлені

у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)). Статистичну значущість відмінностей кількісних показників у групах оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента для залежних та незалежних груп. Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частоти зустрічі показників проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Достовірними вважали відмінності при рівні значущості менше 0,05.

Результати дослідження. Параметри активності процесів апоптозу за рівнем цистеїнових протеаз (каспаза-7 та каспаза-9) в обстежених осіб представлено у **табл. 1.**

Пацієнти із ГХ мали найнижчі значення каспази-7 серед досліджуваних груп – 0,11±0,02 нг/мл, в той час як у хворих на ХОЗЛ цей показник був статистично достовірно (p <0,05) вище на 72,73% – 0,19±0,04 нг/мл. Пацієнти із коморбідною патологією в якості ХОЗЛ+ГХ демонстрували статистично достовірну (p <0,05) значну елевацію проапоптотичного маркера каспаза-7 до значень 0,41±0,09 нг/мл, що на 272,73% вище порівняно з групою хворих на ГХ і на 115,79% більше порівняно з групою пацієнтів із ХОЗЛ. Причому показники каспази-7 та 9 навіть групи ГХ перевищували показники групи контролю (0,07±0,01 та 0,63±0,11 нг/мл; p <0,01).

Відмінності каспази-9 були подібні відмінностям каспази-7 у досліджуваних групах. Наявність у хворих ГХ призводило до підвищення рівня даної цистеїн-залежної аспартат-специфічної протеази до 1,45±0,23 нг/мл, при обстеженні хворих із ХОЗЛ значення даного маркера становило 1,27±0,29 нг/мл, тобто було на 12,41% вище. Найвищий рівень каспази-9 відзначався у третій групі хворих із ХОЗЛ+ГХ – 2,36±0,39 нг/мл, перевищуючи аналогічний показник першої групи пацієнтів із ГХ більше, ніж на 60% та другої групи із ХОЗЛ - на 85,83%, статистично достовірно (p <0,05). Тобто, в цілому коморбідна патологія сприяла більш високому рівню активації апоптотичних процесів в організмі хворих порівняно з групами з мононозологією.

Відмінності в активності ферментів глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи наведено в **таблиці 2.**

Ензиматична активність ГТ у групі хворих на ГХ була максимальною, складаючи 2,57±0,32 (1,95-3,19) мкмоль/(хв*г білка), при цьому була достовірно вище, ніж аналогічні показники груп хворих на ХОЗЛ та з коморбідністю. Різниця склала 86,23% та 55,8%, відповідно.

Активність ГР знову виявилася на максимальному рівні у групі хворих із ГХ порівняно з іншими досліджуваними групами, складаючи 2,62±0,41 мкмоль/(хв*г білка). У хворих на ХОЗЛ даний маркер антиоксидантного захисту становив 1,72±0,25 мкмоль/(хв*г білка), що статистично достовірно

Таблиця 1 – Показники активності процесів апоптозу в обстежених осіб, M±m (95% довірчий інтервал)

Показник, од. виміру	Групи хворих			Величина відмінностей		
	Хворі на ГХ (n=33)	Хворі на ХОЗЛ (n=48)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ (n=40)	Δ% 2 vs. 1	Δ% 3 vs. 1	Δ% 3 vs. 2
	1	2	3			
Каспаза-7, нг/мл	0,11±0,02 (0,05-0,15)	0,19±0,04 (0,11-0,27)*	0,44±0,11 (0,23-0,65) *,#	72,73%	272,73%	115,79%
Каспаза-9, нг/мл	1,45±0,23 (0,98-1,9)	1,27±0,29 (0,71-1,84)	2,36±0,39 (1,59-3,12) *,#	12,41%	62,76%	85,83%

Примітки: * – p <0,05 при порівнянні з групою з ГХ; # – p <0,05 при порівнянні з групою з ХОЗЛ.

Таблиця 2 – Ензиматична активність глутатіонової ланки тіол-дисульфідної системи у хворих різних груп, M±m (95% довірчий інтервал)

Показники, одиниці вимірювання	Групи хворих			Величина відмінностей
	Хворі на ГХ (n=33)	Хворі на ХОЗЛ (n=48)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні із ГХ (n=40)	
	1	2	3	
Активність ГТ, мкмоль/(хв*г білка)	2,57±0,32 (1,95-3,19)	2,15±0,12 (1,92-2,39)	1,38±0,15 (1,08-1,67)	P_{1-2} > 0,05 P_{1-3} <0,05 P_{2-3} <0,05
Активність ГР, мкмоль/(хв*г білка)	2,62±0,41 (1,82-3,42)	1,72±0,25 (1,24-2,21)	0,87±0,13 (0,62-1,12)	P_{1-2} <0,05 P_{1-3} <0,05 P_{2-3} <0,05
Активність ГПО, мкмоль/(хв*г білка)	9,5±1,05 (7,45-11,56)	6,62±0,87 (4,92-8,32)	4,25±0,63 (3,02-5,48)	P_{1-2} <0,05 P_{1-3} <0,05 P_{2-3} <0,05

(p <0,05) на 43,5% менше рівня ГР у групі хворих на ГХ. При коморбідному стані ХОЗЛ на тлі ГХ активність ГР становила 0,87±0,13 мкмоль/(хв*г білка), тобто менше аналогічного показника у пацієнтів першої групи на 123,53% (p <0,05) та на 55,76% відносно пацієнтів із ХОЗЛ другої групи (p <0,05).

Активність ГПО на фоні ГХ становила 9,50±1,05 мкмоль/(хв*г білка), на фоні ХОЗЛ даний показник фіксувався на рівні 6,62±0,87 мкмоль/(хв*г білка), будучи статистично достовірно нижче на 52,33% (p <0,05) порівняно з першою групою. При поєднаному перебігу ХОЗЛ та ГХ значення ензиму ГПО демонстрували найнижчу активність на рівні 4,25±0,63 мкмоль/(хв*г білка), що статистично значуще нижче аналогічного показника першої та другої груп хворих на 201,15% та 97,70% відповідно (p <0,05). Також слід зазначити, що активність ГТ, ГР та ГПО при ГХ виявилась достовірно нижче, ніж аналогічні показники групи контролю на 42,56%, 54,15% та 118,45%, відповідно (p <0,01).

Зміни тіол-дисульфідного балансу у відповідних групах наведено у **таблиці 3.**

Відновлений глутатіон (G-глутамініл-L-цистиніл-гліцин), маркер функціональної активності тіол-дисульфідної системи до відновлення витрачених ресурсів на фоні активації вільно-радикального пошкодження клітин, демонстрував найвищі значення при мононозологіях, зокрема при ГХ становив 8,89±1,36 мкмоль/(хв*г білка), а при ХОЗЛ – 6,14±1,01 мкмоль/(хв*г білка) з різницею між цими групами в 44,79%. При поєднанні ГХ та ХОЗЛ ми спостерігали найнижчі рівні відновленого глутатіону – 4,66±0,74 мкмоль/(хв*г білка), що статистично значуще (p <0,05) нижче від рівнів відновленого глутатіону в групі з ГХ на 90,77%,та на 31,76% нижче порівняно з групою хворих на ХОЗЛ (p <0,05).

Окислюваний глутатіон (з окисненим селеном Se-), як ознака функціональної декомпенсації антиоксидантної активності тіол-дисульфідної системи, навпаки, був максимальним при захворюванні на ГХ та ХОЗЛ – 1,99±0,51 мкмоль/(хв*г білка), перевищуючи аналогічний показник груп із монопатологією ГХ на 43,22% статистично достовірно (p <0,05) та з монопатологією ХОЗЛ на 37,69%. Окислюваний глутатіон визначався на рівні 1,13±0,18 мкмоль/(хв*г білка) при ГХ та 1,24±0,31 мкмоль/(хв*г білка) при ХОЗЛ, а різниця між групами складала 8,87% на користь ХОЗЛ, тобто реєструвалася лише недостовірна тенденція до зростання цього показника.

Співвідношення відновлених/окиснених форм глутатіону цілком відображає вищеозначену динаміку даних показників у групах, демонструючи найбільший потенціал тіол-дисульфідної системи при ГХ – 7,97±0,15 у.о., а найнижчі значення при коморбідності – 3,81±0,34 у.о., причому відсоткова різниця між трьома групами була статистично значущою у кожному випадку щодо даного співвідношення: ГХ vs. ХОЗЛ – 23,57% (p <0,05), ГХ vs. ГХ+ХОЗЛ – 109,19% (p <0,05), ХОЗЛ vs. ГХ+ХОЗЛ – 69,29% (p <0,05).

Значення SH-груп встановлено на рівні 74,67±14,42 мкмоль/(хв*г білка) при ГХ, що на 33,58% вище аналогічного показника в групі з ХОЗЛ (55,9±6,55 мкмоль/(хв*г білка)) та на 103,29% вище, статистично достовірно (p <0,05), в групі ХОЗЛ+ГХ (36,73±4,21 мкмоль/(хв*г білка)). Різниця між другою та третьою групами щодо значень SH-груп також була статистично значущою на рівні 52,19% (p <0,05).

В ході процедури однофакторного дисперсійного аналізу в якості групової ознаки розглядали деякі клініко-демографічні та лабораторно-інструментальні параметри, а в якості результативної змінної, схильної до впливу незалежної детермінанти,

Таблиця 3 – Показники тіол-дисульфідного балансу в обстежених осіб залежно від групи, M±m (95% довірчий інтервал)

Показники, одиниці вимірювання	Групи хворих			Величина відмінностей між групами
	Хворі на ГХ (n=33)	Хворі на ХОЗЛ (n=48)	Хворі на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ (n=40)	
	1	2	3	
Відновлений глутатіон, мкмоль/(хв*г білка)	8,89±1,36 (6,22-11,56)	6,14±1,01 (4,16-8,11)	4,66±0,74 (3,21-6,12)	P_{1-2} > 0,05 P_{1-3} <0,05 P_{2-3} <0,05
Окиснюваний глутатіон, мкмоль/(хв*г білка)	1,13±0,18 (0,78-1,49)	1,24±0,31 (0,64-1,84)	1,99±0,51 (0,98-3)	P_{1-2} > 0,05 P_{1-3} <0,05 P_{2-3} <0,05
Співвідношення від./окис. форм, у.о.	7,97±0,15 (7,68-8,25)	6,45±0,41 (5,66-7,25)	3,81±0,34 (3,15-4,47)	P_{1-2} <0,05 P_{1-3} <0,05 P_{2-3} <0,05
SH-групи, мкмоль/(хв*г білка)	74,67±14,42 (46,4-102,95)	55,9±6,55 (43,07-68,74)	36,73±4,21 (28,47-44,99)	P_{1-2} >0,05 P_{1-3} <0,05 P_{2-3} <0,05

розглядали загальний бальний показник, який відображає рівень ЯЖ за шкалою опитувальника лікарні Святого Георгія (St. George's Respiratory Questionnaire).

Для оцінки питомого значення впливу групуючого детермінанту серед сукупності інших факторів, які впливають на результативні параметри, проводили оцінку коефіцієнта детермінації (h^2), визначаючи, таким чином, в якому % випадків варіація залежної ознаки пояснюється критеріальними предикторами. Для визначення функціональної взаємозалежності між відповідними параметрами розраховували емпіричне кореляційне відношення (h_e).

Шляхом проведення дисперсійного аналізу за однофакторною схемою була оцінена значущість і достовірність потенційних прогностичних предикторів у хворих на ГХ та ХОЗЛ, що важливо для розробки індивідуальної тактики лікування з метою зменшення ризику розвитку зниження ЯЖ та ймовірності формування різних ускладнень.

Шляхом проведення дисперсійного аналізу за однофакторною схемою була оцінена значущість і достовірність потенційних прогностичних предикторів у хворих на ГХ та ХОЗЛ, що важливо для розробки індивідуальної тактики лікування з метою зменшення ризику розвитку зниження ЯЖ та ймовірності формування різних ускладнень.

Як свідчать отримані результати, найбільш клінічно важливими факторами, що визначають наявність і вираженість зниження підсумкової оцінки і всіх її доменів, є такі предиктори, як «Індекс пачко-років», «Тривалість ХОЗЛ» та «$ОФВ_1$», які, згідно з отриманим питомим значенням впливу факторів на залежну функцію, достовірно зумовлювали 45%, 42% і 39% сукупної варіації результативної ознаки ЯЖ при уніваріантному аналізі ($p<0,001$). Важливо підкреслити високе значення показника Фішера F-відношення (у всіх випадках більше 17, коливаючись до 22) та присутність тісного статистично значущого функціонального взаємозв'язку між цими параметрами і ризиком розвитку ускладнень при ХОЗЛ та ГХ, про що свідчить досить високий показник розрахованого емпіричного кореляційного відношення (0,63-0,67, відповідно).

Також достовірним виявився вплив таких детермінант як «Білок ST2», «Каспаза-7», «Співвідношення від./окис. форм глутатіону», «Вік», «Активність ГТ» на досліджувану результативну ознаку. У відповідному дисперсійному комплексі, згідно з отриманими даними, ці ознаки окремо статистично значуще визначали від 25 до 35% варіації показника наявності порушень ЯЖ в умовах коморбідності (емпіричне кореляційне відношення склало від 0,26 до 0,36), при цьому значення коефіцієнта Fisher коливалося в діапазоні від 8,6 до 14,42, вказуючи на явну спряженість між цими ознаками. Ці доволі прогнозовані чинники (порушення апоптотичних механізмів, інтенсифікація вільно-радикальних реакцій та порушення тіол-дисульфідного балансу, особливо в осіб похилого віку) можуть досить вірогідно сприяти зменшенню бальних характеристик складових параметрів анкети SGRQ (симптоми, активність та вплив захворювання), причому поява такого детермінанту як «Білок ST2» є досить новим об'єктивним фактом. Але, що важливо, більшість цих предикторів немодифіковані, а нормалізація порушень обміну глутатіону, корекція оксидативного стресу та зниження активації процесів апоптозу потенційно позитивно впливають на загальний стан ЯЖ і є важливою раціональною мішенню метаболічної стратегії у даної когорти хворих.

Менший вплив на залежну змінну мали такі фактори, як «ІМТ», «Тривалість ГХ», «Каспаза-9». Дослідження тісноти зв'язку результативної і групувальної ознак шляхом обчислення емпіричного кореляційного відношення (0,21-0,24) також вказує на наявність статистично значущого взаємозв'язку між досліджуваними параметрами, що дозволяє об'єктивно стверджувати, що близько 1/5 дисперсії регульованої ознаки визначається наявністю цих факторів при уніваріантному аналізі (F перевищував 6,5 у всіх випадках при $p<0,05$). Також, як випливає з представлених результатів таблиці, найменший вплив серед усіх оцінених факторіальних складових мав предиктор порушення симпато-вагального балансу «LF/HF», характеризуючись низьким впливом на загальний стан здоров'я (ЗСЗ), згідно з критерієм F (5,76) і визначаючи менше 20% варіації залежного параметра.

Виявлені потенційні предиктори можуть безпосередньо впливати на інтерпретацію статусу ЯЖ, що потрібно враховувати при оцінці впливу захворювання на стан хворого із ХОЗЛ на тлі ГХ.

Асоціативна взаємозалежність між вираженістю порушення тіол-дисульфідного балансу, оксидативним стресом та ступенем задишки за стандартизованою шкалою MRC у хворих на ГХ у комбінації із ХОЗЛ наведена на рис.

Наведена 3D-діаграма свідчить, що при ХОЗЛ із ГХ найбільш високі значення бального показника за MRC статистично значуще асоціюються як з низькими показниками відношення ГЛУв/ГЛУо, так і з дефіцитом SH-груп, тобто вираженість клінічних проявів ХОЗЛ була найбільша в умовах максимального дисбалансу в тіол-дисульфідній системі (**рисунок**).

За даними проведеного однофакторного дисперсійного аналізу, на ключову характеристику ЯЖ (бальний показник за шкалою SGRQ), найбільш впливали детермінанти «Індекс пачко-років»,

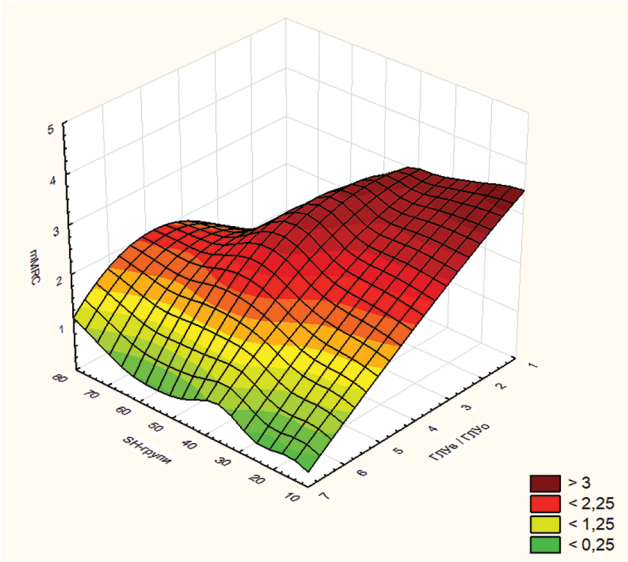

Рисунок – Взаємозалежність між вираженістю порушення тіол-дисульфідного балансу, оксидативним стресом та ступенем задишки за стандартизованою шкалою MRC у хворих на ХОЗЛ з ГХ

«Тривалість ХОЗЛ» та «$ОФВ_1$», а також активація апоптотичних механізмів, інтенсифікація вільнорадикальних реакцій та порушення тіол-дисульфідного балансу (особливо в осіб похилого віку), які теж можуть досить вірогідно сприяти зменшенню больових характеристик складових параметрів анкети SGRQ (симптоми, активність та вплив захворювання), причому поява такого детермінанту як «Білок ST2» є досить новим об'єктивним фактом. Більшість цих статистично обґрунтованих предикторів модифіковані, тому нормалізація порушень обміну глутатіону, корекція оксидативного стресу та зниження активації процесів апоптозу потенційно можуть позитивно впливати на загальний стан ЯЖ і є важливою раціональною мішенню метаболічної стратегії у даної когорти хворих.

Виявлені потенційні предиктори порушення ЯЖ дозволять оптимізувати лікувально-профілактичні заходи та розробити програму легеневої реабілітації з урахуванням зазначених детермінуючих факторів. Це в комплексі приведе до позитивних змін у клінічній симптоматиці, зменшить обмеження фізичної активності, поліпшить порушення бронхіальної прохідності, підвищить толерантність до фізичних навантажень і трудової діяльності, знизить емоційне сприйняття хвороби та психосоціальну дезадаптацію хворих.

Обговорення отриманих результатів. Хронічні захворювання є серйозною загрозою для глобального здоров'я: дві з трьох смертей у світі пов'язані з неінфекційними захворюваннями. Викликає тривогу те, що ХОЗЛ в даний час є третьою за значимістю причиною смерті в усьому світі. Хоча ХОЗЛ в першу чергу вражає легені, в даний час це також визнано складним багатокомпонентним захворюванням, що характеризується хронічним системним запаленням, яке часто співіснує з іншими станами, відомими як супутні захворювання [9]. Супутні захворювання при ХОЗЛ є загальними на будь-якій стадії захворювання, є важливими детермінантами результату хвороби і мають величезні економічні наслідки. Проте, стратегії ведення хвороб не містять чітких рекомендацій про те, як слід виявляти, оцінювати і лікувати супутні захворювання при наявності ХОЗЛ. Крім того, основні механізми, що зв'язують ХОЗЛ із його супутніми захворюваннями, зокрема, із АГ, до цих пір до кінця не з'ясовані [10].

Хоча механістичні зв'язки між ХОЗЛ і ГХ досі повністю не вивчені, був запропонований ряд потенційних детермінант. Наприклад, старіння тісно пов'язане з ймовірністю розвитку безлічі хронічних станів. Старіння характеризується хронічним системним запаленням слабкого ступеню (також називають запальним процесом), яке є загальним елементом більшості вікових захворювань, включаючи ХОЗЛ та ГХ. Генетичні передумови – ще один внутрішній фактор, який був описаний як потенційна детермінанта. Наприклад, повідомляється про негативний зв'язок між генотипами DD гена ангіотензинперетворюючого ферменту і розвитком гіпертрофії правого шлуночка у чоловіків з ХОЗЛ [11]. Аналогічним чином, повідомлялося про декілька генів-кандидатів, які могли б пояснити зв'язок між раком легенів і ХОЗЛ, окрім відомих ефектів куріння як загального фактору ризику. Гени-кандидати, пов'язані як з ХОЗЛ, так і з раком легенів (FAM13A, HHIP, ADAM19 і CHRNA), пов'язані з рецепторами епітелію дихальних шляхів, які беруть участь в опосередкуванні запалення дихальних шляхів і апоптозі. Інші можливі механізми, які були запропоновані для зв'язку ХОЗЛ із супутніми захворюваннями, включають загальні фактори ризику, такі як куріння і відсутність фізичної активності, а також спільні шляхи, такі як окиснювальний стрес і системне запалення [12].

З вищезгаданих механізмів найбільш імовірною ланкою патогенезу вважається системне запалення через його роль в патогенезі як ХОЗЛ, так і ГХ. Системне запалення класично визначається як дворазове або чотириразове підвищення циркулюючих рівнів прозапальних і протизапальних цитокінів (наприклад, інтерлейкінів 1β (IL-1β) та 6 (IL-6) і фактора некрозу пухлини-альфа (TNF-α)), антагоністів цитокінів і білків гострої фази (наприклад, С-реактивний білок (CRP), сироватковий амілоїд А). Багато супутніх захворювань, які супроводжують ХОЗЛ (такі як ГХ, остеопороз і метаболічний синдром), характеризуються системним запаленням слабкого ступеню. Також відомо, що підгрупа пацієнтів з ХОЗЛ має високі рівні

циркулюючого CRP, фібриногену, IL-6, лейкоцитів і TNF-α в стабільних умовах, що вказує на існування стійкого системного запалення. Взаємозв'язок між біомаркерами системного запалення, процесами апоптозу і наслідками ХОЗЛ, включаючи супутні захворювання – ГХ, добре задокументовані [13]. Наприклад, одне дослідження показало, що одночасно підвищені рівні CRP, фібриногену і лейкоцитів пов'язані з дворазовим або чотириразовим підвищенням ризику супутніх захворювань, включаючи ішемічну хворобу серця, інфаркт міокарда, серцеву недостатність, діабет II типу, рак легенів і пневмонію при ХОЗЛ. Точно так само в іншому дослідженні була ідентифікована підгрупа пацієнтів з ХОЗЛ з множинними серцево-судинними та родинними захворюваннями, високими циркулюючими рівнями лейкоцитів, фібриногену, сурфактантного білка-D, IL-6 і IL-8. Примітно, що ці «запальні коморбіди» мали гіршу виживаність протягом 3-річного періоду спостереження. Системне запалення також є важливим фактором ризику загострення ХОЗЛ та ГХ [14].

Проте, чи є системне запалення результатом «перетікання» запального процесу дихальних шляхів з легень у кровообіг або, як альтернатива, ХОЗЛ є наслідком системного запального стану, що зачіпає багато органів, ще належить визначити. Усунення цієї прогалини і встановлення механізмів асоціації між ХОЗЛ і її основними супутніми захворюваннями, зокрема ГХ, вважається вирішальним, оскільки поліпшене розуміння може допомогти ідентифікувати і охарактеризувати конкретні фенотип ХОЗЛ, вказати на конкретні шляхи лікування, які можуть бути корисні при лікуванні пацієнтів з множинними захворюваннями ХОЗЛ. Можливо, хорошим прикладом в цьому відношенні є потенційна роль Ряд досліджень свідчить про те, що в групі хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ, протизапальна і антиоксиданта терапія можуть змінити прогноз захворювання і поліпшити клінічні результати, включаючи якість життя, загострення і толерантність до фізичного навантаження, шляхом протизапальної дії, опосередкованої через нормалізацію тіол-дисульфідного балансу, пригнічення розвитку оксидативного та нітрозативного стресів, антиапоптотичну дію [15]. Проте, результати нещодавнього рандомізованого контрольованого дослідження свідчать, що позитивні ефекти антиоксидантних препаратів при ХОЗЛ можуть потребувати більш ретельного вивчення. Інші багатообіцяючі агенти, які в даний час досліджуються на предмет їх потенційного застосування при ХОЗЛ, включають сульфорафан (активатор NRF2 (ядерний еритроїд-2-пов'язаний фактор 2)), целастрол (інгібітор NADPH-оксидази (NOX)), інгібітори мітоген-активованої протеїнкінази p38 і фосфоінозитидів, інгібітори 3-кінази (P13K) [16].

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ встановлено достовірну елевацію проапоптотичного маркера каспази-7 порівняно з групою хворих на ізольовану ГХ та групою хворих на ХОЗЛ (у 3,73 та 2,16 раза, відповідно; p <0,05). Найвищий рівень каспази-9 відзначався у групі хворих із коморбідністю ХОЗЛ та ГХ і перевищував аналогічний показник у пацієнтів із ГХ на 60% та з ХОЗЛ на 85,83% (p <0,05).
2. Коморбідний перебіг ХОЗЛ та ГХ супроводжується порушенням тіол-дисульфідного балансу та антиоксидантних властивостей організму. Це підтверджується більш низькою активністю антиокисних глутатіон-залежних ензимів (ГТ, ГР та ГПО) у порівнянні з хворими з монопатологією (2,57±0,32, 0,87±0,13 та 4,25±0,63 мкмоль/(хв*г білка) відповідно; p <0,05), при зниженні співвідношення відновлених/окиснених форм глутатіону (3,81±0,34 у.о.; p <0,05). При цьому у хворих на ХОЗЛ з ГХ відмічено зниження потенціалу тіол-дисульфідної системи у 2 рази при порівнянні з хворими на ГХ та у 1,7 раза - при зіставленні з групою ХОЗЛ (p <0,05).
3. Згідно з результатами однофакторного дисперсійного аналізу, на ключову характеристику якості життя (за шкалою SGRQ) найбільш суттєво впливають такі фактори: індекс пачко-років (F=21,80; p <0,01), тривалість ХОЗЛ (F=19,35; p <0,01), ОФВ1 (F=21,80; p <0,01), похилий вік (F=9,49; p <0,01), а також активація апоптотичних механізмів (F=11,90; p <0,01), інтенсифікація вільно-радикальних реакцій (F=8,60; p <0,01), порушення тіол-дисульфідного балансу (F=10,69; p <0,01), рівень експресії білка ST2 (F=14,42; p <0,01).

Перспективи подальших досліджень. Дослідження прогностичної значимості біомаркера ST2 у пацієнтів із хронічним обструктивним захворюванням легень та гіпертонічною хворобою.

References

1. Vogelmeier CF, Román-Rodríguez M, Singh D, Han MK, Rodríguez-Roisin R, Ferguson GT. Goals of COPD treatment: Focus on symptoms and exacerbations. *Respir Med*. 2020 May;166:105938. PMID: 32250871. doi: 10.1016/j.rmed.2020.105938

2. Poh TY, Mac Aogáin M, Chan AK, Yii AC, Yong VF, Tiew PY, et al. Understanding COPD-overlap syndromes. *Expert Rev Respir Med*. 2017 Apr;11(4):285-298. PMID: 28282995. doi: 10.1080/17476348.2017.1305895
3. Soriano JB, Polverino F, Cosio BG. What is early COPD and why is it important? *Eur Respir J.* 2018 Dec 6;52(6):1801448. PMID: 30309976. doi: 10.1183/13993003.01448-2018
4. Zhu B, Wang Y, Ming J, Chen W, Zhang L. Disease burden of COPD in China: a systematic review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2018 Apr 27;13:1353-1364. PMID: 29731623. PMCID: PMC5927339. doi: 10.2147/COPD.S161555
5. Wouters EFM, Wouters BBREF, Augustin IML, Houben-Wilke S, Vanfleteren LEGW, Franssen FME. Personalised pulmonary rehabilitation in COPD. *Eur Respir Rev*. 2018 Mar 28;27(147):170125. PMID: 29592864. doi: 10.1183/16000617.0125-2017
6. Guerreiro I, Soccal PM. Les phénotypes de la BPCO [COPD and phenotypes]. *Rev Med Suisse*. 2019 Nov 13;15(671):2082-2086. [French]. PMID: 31742938
7. Lareau SC, Fahy B, Meek P, Wang A. Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jan 1;199(1):P1-P2. PMID: 30592446. doi: 10.1164/rccm.1991P1
8. Mouronte-Roibás C, Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A, Botana-Rial M, Ramos-Hernández C, Ruano-Ravina A. COPD, emphysema and the onset of lung cancer. A systematic review. *Cancer Lett*. 2016 Nov 28;382(2):240-244. PMID: 27666776. doi: 10.1016/j.canlet.2016.09.002.
9. O'Donnell DE, Milne KM, James MD, de Torres JP, Neder JA. Dyspnea in COPD: New Mechanistic Insights and Management Implications. *Adv Ther*. 2020 Jan;37(1):41-60. PMID: 31673990. PMCID: PMC6979461. doi: 10.1007/s12325-019-01128-9
10. Rogliani P, Ora J, Puxeddu E, Cazzola M. Airflow obstruction: is it asthma or is it COPD? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2016 Nov 30;11:3007-3013. PMID: 27942210. PMCID: PMC5137932. doi: 10.2147/COPD.S54927
11. Raskin J, Marks T, Miller A. Phenotypes and Characterization of COPD: a pulmonary rehabilitation perspective. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. 2018 Jan;38(1):43-48. PMID: 28727671. doi: 10.1097/HCR.0000000000000271
12. Rabe KF, Hurst JR, Suissa S. Cardiovascular disease and COPD: dangerous liaisons? *Eur Respir Rev*. 2018 Oct 3;27(149):180057. PMID: 30282634. doi: 10.1183/16000617.0057-2018
13. Cassady SJ, Reed RM. Pulmonary Hypertension in COPD: A Case Study and Review of the Literature. *Medicina (Kaunas).* 2019 Aug 2;55(8):432. PMID: 31382489. PMCID: PMC6723523. doi: 10.3390/medicina55080432
14. Morgan AD, Zakeri R, Quint JK. Defining the relationship between COPD and CVD: what are the implications for clinical practice? *Ther Adv Respir Dis.* 2018 Jan-Dec;12:1753465817750524. PMID: 29355081. PMCID: PMC5937157. doi: 10.1177/1753465817750524
15. Terry PD, Dhand R. Inhalation Therapy for Stable COPD: 20 Years of GOLD Reports. *Adv Ther*. 2020 May;37(5):1812-1828. doi: 10.1007/s12325-020-01289-y. Erratum in: Adv Ther. 2021 Sep;38(9):4986-4988. PMID: 32246264. PMCID: PMC7467472
16. Barnes PJ. COPD 2020: new directions needed. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2020 Nov 1;319(5):L884-L886. PMID: 33050739. doi: 10.1152/ajplung.00473.2020

УДК 616-08-059+616.12-008.331.1: 616.24-008.43

КАЧЕСТВО ЖИЗНИ И РЕСПИРАТОРНЫЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ И ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ: ВЗГЛЯД СКВОЗЬ ПРИЗМУ АПОПТОЗА И ТИОЛ-ДИСУЛЬФИДНОГО БАЛАНСА

Крайдашенко О. В., Тяглая О. С.

Резюме. *Целью* исследования была оценка качества жизни и респираторных нарушений у пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких и гипертонической болезнью в контексте исследования маркеров апоптоза и тиол-дисульфидного баланса.

Материал и методы. Результаты исследования базируются на данных комплексного обследования и динамического наблюдения за 121 больным обоих полов в возрасте от 30 до 67 лет, которые были обследованы в период 2016-2018 гг. и находились на стационарном лечении в КНП «Запорожская областная клиническая больница» ЗОС.

Результаты. У больных с хроническим обструктивным заболеванием легких в сочетании с гипертонической болезнью установлена достоверная элевация проапоптотического маркера каспазы-7 по сравнению с группой больных с изолированной гипертонической болезнью и группой больных с хроническим обструктивным заболеванием легких (в 3,73 и 2,16 раза, соответственно; p <0,05). Самый высокий уровень каспазы-9 отмечался в группе больных с коморбидностью хронического обструктивного заболевания легких и гипертонической болезнью, и превышал аналогичный показатель у пациентов с гипертонической болезнью на 60% и с хроническим обструктивным заболеванием легких на 85,83% (p <0,05).

Коморбидность течения хронического обструктивного заболевания легких и гипертонической болезни сопровождается нарушением тиол-дисульфидного баланса и антиоксидантных свойств организма. Это подтверждается более низкой активностью антиоксидантных глутатион-зависимых ферментов по сравнению с больными с монопатологией (2,57±0,32, 0,87±0,13 и 4,25±0,63 мкмоль/(мин*г белка) соответственно; p <0,05), при снижении соотношения восстановленных/окисленных форм глутатиона (3,81±0,34 у.е.; p <0,05). При этом у больных с хроническим обструктивным заболеванием легких с гипертонической болезнью отмечено снижение потенциала тиол-дисульфидной системы в 2 раза при сравнении с больными с гипертонической болезнью, и в 1,7 раза – при сопоставлении с группой с хроническим обструктивным заболеванием легких (p <0,05).

Выводы. Согласно результатам однофакторного дисперсионного анализа, на ключевую характеристику качества жизни (по шкале SGRQ) наиболее существенно влияют следующие факторы: индекс пачко-лет (F=21,80; p <0,01), продолжительность хронического обструктивного заболевания легких (F=19,35; p <0,01), ОФВ1 (F=21,80; p <0,01), пожилой возраст (F=9,49; p <0,01), а также активация апоптотических механизмов (F=11,90; p <0,01), интенсификация свободно-радикальных реакций (F=8,60; p <0,01), нарушение тиол-дисульфидного баланса (F=10,69; p <0,01), уровень экспрессии белка ST2 (F=14,42; p <0,01).

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь, апоптоз, тиол-дисульфидный баланс, качество жизни.

UDC 616-08-059+616.12-008.331.1: 616.24-008.43

Quality of Life and Respiratory Disorders in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Diseases and Essential Hypertension: Look through the Prism of Apoptosis and Thiol-Disulfide Balance

Kraidashenko O. V., Tiagla O. S.

Abstract. *The purpose of the study* was an assessment of the quality of life and respiratory disappearances in patients with chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension in the context of the study of apoptosis markers and a thiol-disulfide balance.

Materials and methods. The results of the study are based on the data of a comprehensive examination and dynamic observation of 121 patients of both sexes aged 30 to 67 years, who were examined in the period 2016-2018 and received inpatient treatment at the municipal non-profit enterprise «Zaporizhzhya Regional Clinical Hospital» of Zaporizhzhya regional council.

The patients were divided into 3 groups, comparable in age and sex: the main group included 40 patients with chronic obstructive pulmonary disease stage II-III (moderate) in combination with essential hypertension stage II of different cardiovascular risk (mean age 50.81±0.99 years); the 1st comparison group included 48 patients with chronic obstructive pulmonary disease stage II-III (mean age 50.7±1.53 years); the second comparison group consisted of 33 patients with essential hypertension stage II with different cardiovascular risk (mean age 51.68±1.22 years). To determine the reference values of the studied indicators, 20 healthy individuals were examined as a control group.

Results and discussion. In patients with chronic obstructive pulmonary disease, in combination with essential hypertension, a reliable element of the pro-apoptotic marker of Caspase-7 was established compared with the group of patients with an isolated essential hypertension and a group of patients with chronic obstructive pulmonary disease (by 3.73 and 2.16 times, respectively; p <0.05). The highest level of Caspase-9 was noted in the group of patients with the comorbidity of the chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension, and exceeded the same indicator in patients with essential hypertension by 60% and chronic obstructive pulmonary disease by 85.83% (p <0.05).

The comorbidity of the flow of chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension is accompanied by a violation of thiol-disulfide balance and the antioxidant properties of the body. This is confirmed by the lower activity of antioxidant glutathion-dependent enzymes (glutathione transferase, glutathione reductase and glutathione peroxidase) compared with patients with monopathology (2.57±0.32, 0.87±0.13 and 4.25±0.63 μmol/(min*g protein), respectively; p <0.05), with a decrease in the ratio of reduced/oxidized glutathione forms (3.81±0.34 conventional units; p <0.05). At the same time, in patients with chronic obstructive pulmonary disease and essential hypertension, a decrease in the potential of a thiol-disulfide system was noted by 2 times when compared with essential hypertension patients and 1.7 times – when compared with the chronic obstructive pulmonary disease group (p <0.05).

Conclusion. According to the results of single-factor dispersion analysis, the key characteristic of the quality of life (on the St. George's Respiratory Questionnaire scale) the following factors are most significantly

influenced: the index of patch-years (F = 21.80; p <0.01), the duration of the chronic obstructive pulmonary disease (f = 19.35; p <0.01), forced expiratory volume 1 (F = 21.80; p <0.01), elderly age (F = 9.49; p <0.01), as well as activation of apoptotic mechanisms (F = 11.90; p <0.01), the intensification of free-radical reactions (F = 8.60; p <0.01), a violation of a thiol-disulfide balance (F = 10.69; p <0.01), the expression level of the ST2 protein (F = 14.42; p <0.01).

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, essential hypertension, apoptosis, thiol-disulfide balance, quality of life.

ORCID and contributionship:
Oleksandr V. Kraidashenko : 0000-0002-8911-3292 [A,E,F]
Oksana S. Tiahla : 0000-0002-2807-6846 [B,C,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oksana S. Tiahla
Zaporizhzhia State Medical University,
Department of Internal Diseases № 3
26б Mayakovsky Ave., Zaporozhye 69000, Ukraine
tel: +380501893468, e-mail: oksana.tiagla@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.123
УДК 616.527.4:616.511.4: 616-08-039.34+616.591
Літвінов В. А.

ОСОБЛИВОСТІ ЯКОСТІ ЖИТТЯ У ХВОРИХ НА АКАНТОЛІТИЧНУ ПУХИРЧАТКУ ЗГІДНО РЕЗУЛЬТАТІВ АНАЛІЗУ ОПИТУВАЛЬНИКІВ SF-36V2 ТА ДЕРМАТОЛОГІЧНОГО ІНДЕКСУ ЯКОСТІ ЖИТТЯ НА ФОНІ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОЇДНОЇ ТЕРАПІЇ

**Запорізький державний медичний університет,
Україна**

Мета. Провести порівняльну оцінку параметрів якості життя у хворих на акантолітичну пухирчатку згідно результатів аналізу опитувальників SF-36V2 та дерматологічного індексу якості життя на фоні глюкокортикостероїдної терапії.

Матеріали і методи. Результати проведеного дослідження базуються на даних комплексного дослідження і подальшого динамічного спостереження за 47 пацієнтами з вульгарною пухирчаткою (з них 30 осіб – основна група та 17 – група порівняння), які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «ЗОШВКД ЗОР» м. Запоріжжя. На момент спостереження більшість хворих була віком 61-70 років. В якості контрольної групи було обстежено 20 практично здорових людей рандомізованих за віком та статтю.

Результати. Отримані результати анкетування пацієнтів опитувальниками SF-36V2 та дерматологічного індексу якості життя свідчать про значний негативний вплив акантолітичної пухирчатки на ключові параметри якості життя пацієнтів основної групи та групи порівняння до лікування – можливість якісно і повноцінно виконувати свої повсякденні обов'язки, працювати чи навчатися, мати особисті стосунки, а також на бажання лікуватися і дотримуватися усіх правил терапії.

Пацієнти із акантолітичною пухирчаткою групи монотерапії глюкокортикостероїдами мали статистично гірші показники якості життя після лікування, ніж пацієнти із додатковим застосуванням армадину, що характеризувалося низьким рівнем фізичної активності, зростанням ролі фізичних та психоемоційних проблем у повсякденній життєдіяльності, загальним дискомфортом та суб'єктивним станом здоров'я.

Висновок. Оцінка якості життя пацієнта дала змогу більш кваліфіковано вивчити порушення стану здоров'я пацієнтів із АП, побачити суть клінічної проблеми, підібрати кожному пацієнту оптимальну схему лікування, надати оцінку очікуваним результатам за параметрами, які перебувають на межі наукового підходу та доказової медицини з однієї сторони, а також суб'єктивної точки зору пацієнтів із акантолітичною пухирчаткою з іншої сторони.

Ключові слова: акантолітична пухирчатка, якість життя, опитувальник SF-36V2, дерматологічний індекс якості життя, армадин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри дерматовенерології та косметології з курсом дерматовенерології і естетичної медицини факультету післядипломної освіти ЗДМУ «Оптимізація показань та комплексної терапії хворих на хронічні рецидивуючі дерматози, ІППСШ, з урахуванням клінічних особливостей, стану регулюючих систем гомеостазу, супутньої патології, прогнозування, лікування та профілактика рецидивів», № державної реєстрації 0118U004256.

Вступ. Акантолітична пухирчатка (АП) – важкий системний дерматоз, який, за даними літератури, становить близько 1% в структурі дерматологічної патології, основною патоморфологічною ознакою якого є акантоліз [1]. Хоча частка АП в структурі дерматологічної патології складає 0,6 на 100 тис. населення в рік, тяжкість перебігу захворювання та його результат визначають актуальність подальшого вивчення патогенезу дерматозу та пошуку нових ефективних методів терапії. Етіологія істинної пухирчатки досі залишається нез'ясованою. Патогенез захворювання реалізується в розвитку аутоагресії, спрямованої проти міжклітинної субстанції, білків десмосом, клітин шипуватого шару епідермісу та багатошарового плоского епітелію слизових оболонок різної локалізації [2].

Основна сигнальна подія, що призводить до акантолізу, запускається через вплив антитіл на фізіологічний контроль виживання, форми і адгезії кератиноцитів. Наприклад, блокування AChR кератиноцитів заважає ауто / паракринному контролю збирання / розбирання міжклітинних з'єднань, форми клітин, рухливості, проліферації, апоптозу і диференціювання [3]. Було показано, що як мускаринові, так і нікотинові антагоністи розширюють міжклітинний простір в епідермісі та викликають явний акантоліз in vitro завдяки механізму, який може включати зміни як продукції, так і фосфорилювання молекул адгезії кератиноцитів. Добре

відомо, що фосфорилювання молекул адгезії грає важливу роль в збиранні / розбиранні міжклітинних з'єднань, і що фосфорилювання кадгеринів, γ-катеніну, десмоплакіну і Dsg пов'язане з втратою адгезії [4].

Пухирчатка відноситься до захворювань, при яких не існує абсолютних протипоказань до терапії кортикостероїдами, так як тільки ці препарати можуть запобігти смерті хворих. Високодозова тривала системна терапія глюкокортикоїдами залишається основою сучасної терапії пацієнтів з АП. Кортикостероїдні гормони необхідні для встановлення контролю над АП під час гострої стадії [5]. Оптимальне дозування виявилося змінним, і не може бути передбачене з самого початку у жодного пацієнта. Деякі пацієнти швидко і повністю реагують на лікування помірними дозами преднізону перорально (1 мг / кг / добу), інші досить рефрактерні та вимагають набагато більших доз. Якщо через 2-3 тижні відповіді немає, дозу збільшують на 50-100% [6]. Після досягнення контролю над захворюванням (відсутність нових уражень, епітелізація існуючих ерозій і негативна ознака Нікольського, дозування преднізону знижується «логарифмічним чином», тобто на 10-20% кожні 7-15 днів. Пацієнти з хронічним АП із загостренням захворювання лікують так само, як і нових пацієнтів, тобто дозу преднізону збільшують до досягнення контролю над захворюванням і потім знижують [7].

Існуючий сильний зв'язок між психологічними розладами у хворих на АП і зниженням показників якості життя (ЯЖ) призводить до зниження прихильності пацієнтів до медикаментозної терапії. Низька ЯЖ і низька комплаєнтність пацієнтів додатково погіршують прогноз аутоімунних бульозних дерматозів [8].

Пацієнти із АП визнають, що існуюча хвороба погіршує якість їх життя, обмежує професійну, навчальну та інші види активності. В той же час це поняття не має однозначного трактування. Існує твердження, що під якістю життя слід розуміти ступінь комфортності людини як всередині себе, так і в рамках суспільства. Згідно з медичним форматом – це сприйняття пацієнтом свого положення в залежності від хвороби в контексті його систем цінностей, планів, можливостей, психоемоційного статусу [9].

Необхідність оцінки якості життя у пацієнтів з патологією шкіри пояснюється цілою низкою чинників. Зокрема, дерматози формують такі її аспекти, які, у свою чергу, можуть погіршувати прогноз захворювання. Ці впливи мало відображені в існуючих критеріях оцінки тяжкості їх перебігу та можуть включати в себе психологічні стреси, дискомфорт, стан розгубленості, відчуття провини, сорому. З часом дія цих факторів може призвести до помітного порушення стабільності емоцій, соціального благополуччя, працездатності і успішності в навчанні та роботі, особистого життя [10].

Вказується на доцільність визначення вірогідності, надійності, специфічності та чутливості анкет з урахуванням обгрунтування та мети відібраного стандарту з приведеним форматом поняття «якість життя», відбору методу, валідності та чутливості до змін, доступності (легкості розуміння запитань), можливості використання для аналізу економічної ефективності.

Мета дослідження. Провести порівняльну оцінку параметрів якості життя у хворих на акантолітичну пухирчатку згідно результатів аналізу опитувальників SF-36V2 та дерматологічного індексу якості життя на фоні глюкокортикостероїдної терапії.

Матеріал та методи дослідження. Результати проведеного дослідження базуються на даних комплексного дослідження і подальшого динамічного спостереження за 47 пацієнтами з вульгарною пухирчаткою (з них 30 осіб – основна група та 17 – група порівняння), які перебували на стаціонарному лікуванні в КУ «ЗОШВКД ЗОР» м. Запоріжжя. На момент спостереження більшість хворих була віком 61-70 років. В якості контрольної групи було обстежено 20 практично здорових людей рандомізованих за віком та статтю. Серед пацієнтів основної групи переважали жінки – 26 пацієнток (86,67%), 4 пацієнти були чоловічої статі (13,33%). Серед пацієнтів групи порівняння також переважали жінки (12 жінок, 70,59%), пацієнти чоловічої статі були у кількості 5 чоловік (29,41%). В основній групі переважали пацієнти старшої вікової групи – 13 хворих (43,33%) були у віці 61-70 років; 8 чоловік (26,67%) – 51-60 років; 5 пацієнтів (16,67%) були у віці 41-50 років; 2 пацієнти (6,67%) – 31-40 років; та по одному хворому (3,33%) у наймолодшій та найстаршій вікових групах – 21-30 та більше 70 років. Пацієнти групи порівняння старшої вікової групи складали 52,94% (віком від 61 до 70 років – 9 чоловік) та 23,53% (віком 51-60 років – 4 людини); 3 пацієнти (17,65%) були у віці 41-50 років; 1 пацієнт (5,88%) – 31-40 років.

Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень (2000 рік, з поправками 2008 року), 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.

Проведені дослідження були чотирьохступінчасті: під час скринінгу до лікування та на трьох щабелях лікування – І з них – на 2 тижні прийому максимальних доз глюкокортикостероїдів, ІІ – через 1,5-2 місяці перед випискою зі стаціонару, коли хворому проводили поступове зниження дози системних глюкокортикостероїдів та підбір оптимальної добової дози і ІІІ щабель – через 5-6 місяців, коли дози гормонів були мінімальні (10-15 мг преднізолону на добу) при відсутності клінічних проявів пухирчатки. Загалом пацієнтів спостерігали протягом 3 років.

Традиційна терапія хворих на акантолітичну пухирчатку ґрунтувалась перш за все на призначенні на І щабелі високих доз системних кортикостероїдних гормонів з підрахунку 1 мг/кг/добу за преднізолоном. Після одержання виразного терапевтичного ефекту (відсутність свіжих пухирів, епітелізація ерозивних ділянок) на 2-3 тижні, знижували добову дозу преднізолону на 5 мг кожні 1-2 тижні, а у подальшому – на 2,5 мг кожні 3-4 тижні поки не сягали мінімальної підтримуючої ефективної дози (10-15 мг на добу), яка забезпечує ремісію захворювання протягом тривалого часу.

В запропонованій схемі терапії пацієнтам основної групи додатково рекомендовано антиоксидант армадин під час прийому високих доз глюкокортикостероїдів (ГКС) (І щабель) – по 2 мл внутрішньовенно щоденно протягом 10 днів, а потім (ІІ щабель) – армадин-лонг 500 мг per os щоденно протягом місяця.

З метою оцінки ЯЖ використовували опитувальники EQ-5D-5L, SF-36. За допомогою опитувальника SF-36 можна оцінити вплив на ЯЖ не тільки дерматологічного захворювання, але і в цілому коморбідних патологій на всі сфери життя, такі, як фізичне функціонування, рольове функціонування, емоційне функціонування, психічне здоров'я, загальне здоров'я, життєздатність і соціальне функціонування.

Опитувальник EuroQol (EQ-5D-5L) – валідований, генеричний інструмент для визначення параметрів ЯЖ. Адаптований для персонального заповнювання, включає п'ять пунктів, які описують рухливість, рівень самообслуговування, рутинну активність, біль або дискомфорт, тривожність/депресію. Він додатково містить ВАШ, що пропонує особам визначити стан їх самопочуття балами від 0 до 100.

Опитувальник SF-36 складається з 36 питань, згуртованих у вісім шкал: фізичне функціонування (ФФ), рольове функціонування, обумовлене фізичним станом (РФ), інтенсивність болю (ІБ), загальний стан здоров'я (ЗЗ), життєва активність (ЖА), соціальне функціонування (СФ), рольове функціонування, обумовлене емоційним станом (РЕ) та психічне здоров'я (ПЗ). Результати отримують у вигляді оцінок у балах по 8 шкалам та двом категоріям (фізичний компонент здоров'я (ФКЗ) та психічний (ПКЗ)). Показники кожної шкали змінюються від 1 до 100, де 100 представляє повне здоров'я.

У сучасній дерматології для оцінки якості життя найбільш широко використовується Dermatology Life Quality Index (ДІЯЖ-DLQI). В нього включені питання, умовно поділені на шість основних критеріїв якості життя: фізичний (біль, свербіж), повсякденна активність, суспільне життя, особисті взаємовідносини, працездатність, комплаєнтність (зручність) терапії, що призначається, котрі характеризують перебіг дерматозу за останні 7 днів. ДІЯЖ-DLQI виявився простим та інформативним методом обчислення показників якості життя у дерматологічних хворих. Його перевагою є можливість застосування при багатьох захворюваннях шкіри.

Показник ДІЯЖ розраховується шляхом підсумовування балів кожного питання, в результаті чого може бути набрано максимум 30 і мінімум 0 балів. Чим вище оцінка, тим більше погіршується ЯЖ. ДІЯЖ також може бути виражений у відсотках від максимально можливого рахунку 30.

Значення пунктів ДІЯЖ:

0-1 – практично взагалі немає впливу на життя пацієнта;

2-5 – невеликий вплив на життя пацієнта;

6-10 – помірний вплив на життя пацієнта;

11-20 – дуже великий вплив на життя пацієнта;

21-30 – надзвичайно великий вплив на життя пацієнта.

При статистичній обробці даних використовували ліцензійну програму «STATISTICA® for Windows 6.1» (StatSoft Inc., США, серійний номер RGXR412D674002FWC7). Дані представлені у вигляді середнього і стандартної помилки репрезентативності вибіркового середнього значення (95% довірчий інтервал (95% ДІ)). Порівняння груп за якісною ознакою, а також при дослідженні частот зустрічальності показників, проводили за допомогою критерію χ^2 з аналізом таблиць спряженості. Оцінка ступеня взаємозв'язку між парами незалежних ознак, виражених у кількісних шкалах, здійснювалася за допомогою коефіцієнта рангової кореляції Pearson (r) або P. Spearman (R), залежно від характеру розподілу змінних.

Результати дослідження. Відповідно до визначення ВООЗ, якість життя (ЯЖ) – це сукупність факторів, що визначають фізичний, психологічний, емоційний, соціальний стан хворого, які базуються на його суб'єктивному сприйнятті. Винятково важливим є те, що всі функції оцінюють пацієнти, і саме цей спосіб отримання інформації про стан хворих робить ці дані надзвичайно цінними.

Методи вивчення ЯЖ грунтуються на визначенні пацієнтом рівня свого фізичного, психічного, соціального та економічного благополуччя.

За допомогою опитувальника SF-36 можна оцінити вплив на ЯЖ не тільки дерматологічного захворювання, але і в цілому коморбідних патологій на всі сфери життя, такі, як фізичне функціонування, рольове функціонування, емоційне функціонування, психічне здоров'я, загальне здоров'я, життєздатність і соціальне функціонування.

Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника SF-36, у хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи до та після проведеного лікування системними ГКС у поєднанні з армадином, представлені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника SF-36, у хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи

Номер	Опитувальник SF-36	Пацієнти основної групи із АП до лікування (n=30)		Пацієнти основної групи із АП після лікування (n=30)	
		Абс	%	Абс	%
Показник фізичного здоров'я					
1	Низький	14	46,67*	5	16,67*
2	Понижений	9	30,0*	8	26,67*
3	Середній	7	23,33*	16	53,33*
4	Підвищений	-	-	1	3,33
5	Високий	-	-	-	-
Показник психічного здоров'я					
1	Низький	10	33,33*	4	13,33*
2	Понижений	11	36,67*	7	23,33*
3	Середній	9	30,0*	18	60,0*
4	Підвищений	-	-	1	3,33
5	Високий	-	-	-	-

Примітка: * – p<0,05 порівняно з групою контролю

Пацієнти відзначали, що наявність висипань на шкірі, больові відчуття в місцях локалізації ерозій, свербіж та інші симптоми дерматологічного захворювання істотно впливають на фізичну і психічну складову їх ЯЖ. Як видно із представлених даних, до початку лікування майже половина пацієнтів основної групи із АП скаржилася на низький рівень фізичної активності – 46,67% (p<0,05), а третина пацієнтів (30,0%) мала знижений рівень фізичної активності через дерматологічне захворювання (p<0,05). В той же час 7 пацієнтів основної групи (23,33%) відзначили, що показники їх фізичного здоров'я знаходяться на середньому рівні, що було статистично достовірним (p<0,05).

Після проведеного курсу лікування, котрий включав в себе три щабля введення препаратів, зокрема в основній групі додатково до системної ГКС терапії був доданий препарат армадин, ситуація із суб'єктивною оцінкою пацієнтами показників свого фізичного здоров'я значно покращилася. Так, низькі показники фізичної активності відзначали лише 5 пацієнтів (16,67%, (p<0,05)) основної групи, на понижену фізичну активність скаржилися 8 пацієнтів (26,67%, (p<0,05)). В той же час статистично достовірно більше половини респондентів основної групи пацієнтів із дерматозом перейшли в когорту середніх показників фізичної активності – 16 чоловік (53,33%, (p<0,05)), а один пацієнт навіть відзначив підвищену фізичну активність після проведеного курсу лікування.

До початку лікування основної групи пацієнтів із АП поряд із зниженням показників фізичного здоров'я, також відзначається зниження основних показників психічного здоров'я цих пацієнтів. Так, 10 пацієнтів (33,33%), що складають третину групи, поскаржилися на низькі показники психічного здоров'я, що було в межах статистичної значимості (p<0,05). Приблизно така ж кількість хворих основної групи до початку лікування відзначала понижений рівень психологічної складової ЯЖ – 11 пацієнтів (36,67%, (p<0,05)), та середній рівень стану психічного здоров'я – 9 пацієнтів (30,0%, (p<0,05)).

Проведене лікування пацієнтів основної групи препаратами ГКС+армадин сприяло також нормалізації психічного здоров'я пацієнтів та підвищенню їх ЯЖ. Статистично достовірно зменшилась кількість пацієнтів із суб'єктивним відчуттям низького психічного здоров'я до 4 чоловік (13,33%, (p<0,05)), понижені показники психічного здоров'я відзначали 7 пацієнтів (23,33%, (p<0,05)) основної групи. Основна частина пацієнтів основної групи після лікувальних щаблів перейшла в категорію середнього рівня психічного здоров'я – 18 чоловік (60,0%, (p<0,05)), а пацієнт, котрий відзначив зростання показників фізичного здоров'я до підвищеного рівня після терапії, також відзначив аналогічний рівень і свого стану психічного здоров'я (3,33%).

Були проаналізовані показники ЯЖ, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя (ДІЯЖ), у хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи до та після лікування (**табл. 2**).

Як випливає із отриманих даних, до початку терапії в основній групі хворих із АП не було жодного пацієнта, який би відзначив, що дерматоз не впливає або впливає незначно на ЯЖ в умовах нозології. В той же час 14 пацієнтів говорять про помірний вплив АП (46,67%, (p<0,05)), а 16 пацієнтів (53,33%) – про сильний вплив аутоімунного бульозного дерматозу на ЯЖ, що було статистично достовірним (p<0,05).

Таблиця 2 – Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя, у хворих на акантолітичну пухирчатку основної групи

Номер	Опитувальник ДІЯЖ	Пацієнти основної групи із АП до лікування (n=30)		Пацієнти основної групи із АП після лікування (n=30)	
		Абс	%	Абс	%
1	Не впливає	-	-	-	-
2	Незначно впливає	-	-	1	3,33
3	Впливає помірно	14	46,67*	22	73,33*
4	Впливає сильно	16	53,33*	8	26,67*

Примітка: * – p <0,05 порівняно з групою контролю.

Після проведеного лікування пацієнти основної групи АП відзначили також покращення стану їх психічного здоров'я. Так, 22 пацієнти (73,33%) із 30 свідчили про помірний вплив хвороби на своє повсякденне життя в стадії ремісії – зменшився психологічний дискомфорт від висипів, нормалізувалося самопочуття, збільшилася повсякденна активність, пацієнти повернулися до свого стандартного дозвілля, відвідували роботу або навчання, зменшилася кількість проблем психологічного плану в особистих стосунках. Зазначені зміни знаходилися в межах статистичної достовірності (p<0,05). Один пацієнт відзначив, що дерматоз незначно впливає на його психологічний комфорт і повсякденну фізичну активність після лікування. А 26,67% пацієнтів відповіли, що АП продовжує сильно впливати на ЯЖ (p<0,05).

Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника SF-36, у хворих на акантолітичну пухирчатку групи порівняння до та після проведеного лікування системними ГКС, представлені в **таблиці 3**.

Пацієнти групи порівняння також відзначали, що наявність висипань на шкірі, больові відчуття в місцях локалізації ерозій, свербіж та інші симптоми дерматологічного захворювання істотно впливають на фізичну і психічну складову їх ЯЖ. До початку лікування 58,82% або 10 пацієнтів групи порівняння із АП скаржилася на низький рівень фізичної активності (p<0,05), а третина пацієнтів (29,41%) або 5 чоловік мала знижений рівень фізичної активності через дерматологічне захворювання (p<0,05). 11,76% пацієнтів групи порівняння (2 хворих) відзначили, що показники їх фізичного здоров'я знаходяться на середньому рівні, що було статистично достовірним (p<0,05).

Після проведеного курсу лікування, котрий включав в себе три щабля введення ГКС, ситуація із суб'єктивною оцінкою пацієнтами показників

Таблиця 3 – Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника SF-36, у хворих на акантолітичну пухирчатку групи порівняння

Номер	Опитувальник SF-36	Пацієнти із АП групи порівняння до лікування (n=17)		Пацієнти із АП групи порівняння після лікування (n=17)	
		Абс	%	Абс	%
Показник фізичного здоров'я					
1	Низький	10	58,82*	4	23,53*
2	Понижений	5	29,41*	9	52,94*
3	Середній	2	11,76*	4	23,53*
4	Підвищений	-	-	-	-
5	Високий	-	-	-	-
Показник психічного здоров'я					
1	Низький	9	52,94*	3	17,65*
2	Понижений	5	29,41*	9	52,94*
3	Середній	3	17,65*	5	29,41*
4	Підвищений	-	-	-	-
5	Високий	-	-	-	-

Примітка: * – p<0,05 порівняно з групою контролю.

свого фізичного здоров'я значно покращилася. Так, низькі показники фізичної активності відзначали лише 4 пацієнти (23,53%, (p<0,05)) групи порівняння, на понижену фізичну активність скаржилися 9 пацієнтів (52,94%, (p<0,05)). Статистично достовірно більше респондентів групи порівняння пацієнтів із дерматозом перейшли в когорту середніх показників фізичної активності – 4 хворих (23,53%, (p<0,05)) після проведеного курсу лікування.

До початку лікування групи порівняння пацієнтів із АП поряд із зниженням показників фізичного здоров'я, також відзначається зниження основних показників психічного здоров'я цих пацієнтів. Так, 9 пацієнтів (52,94%) поскаржилися на низькі показники психічного здоров'я, що було в межах статистичної значимості (p<0,05). 5 хворих групи порівняння до початку лікування відзначала понижений рівень психологічної складової ЯЖ (29,41%, (p<0,05)), та середній рівень стану психічного здоров'я лише 3 пацієнти (17,65%, (p<0,05)).

Проведене лікування пацієнтів групи порівняння ГКС сприяло також нормалізації психічного здоров'я пацієнтів та підвищенню їх ЯЖ. Статистично достовірно зменшилась кількість пацієнтів із суб'єктивним відчуттям низького психічного здоров'я до 3 чоловік (17,65%, (p<0,05)), понижені показники психічного здоров'я відзначали 9 пацієнтів (52,94%, (p<0,05)) групи порівняння. Третина пацієнтів групи порівняння після лікувальних щаблів перейшла в категорію середнього рівня психічного здоров'я – 5 чоловік (29,41%, (p<0,05)).

Проаналізовані показники ЯЖ, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя, у хворих на акантолітичну пухирчатку групи порівняння до та після лікування (**табл. 4**).

Таблиця 4 – Показники якості життя, отримані за допомогою опитувальника дерматологічного індексу якості життя, у хворих на акантолітичну пухирчатку групи порівняння

Номер	Опитувальник ДІЯЖ	Пацієнти із АП групи порівняння до лікування (n=17)		Пацієнти із АП групи порівняння після лікування (n=17)	
		Абс	%	Абс	%
1	Не впливає	-	-	-	-
2	Незначно впливає	-	-	-	-
3	Впливає помірно	10	58,82*	13	76,47*
4	Впливає сильно	7	53,85*	4	23,53*

Примітка: * – p <0,05 порівняно з групою контролю

У **таблиці 5** наведено результати опитування пацієнтів основної та групи порівняння після лікування за допомогою SF-36v2. Сумарні показники, що характеризують як фізичний, так і ментальний стан обстежених осіб, були особливо найбільш зниженими після лікування саме у пацієнтів групи порівняння.

Як видно з наведених даних, у осіб групи порівняння було визначено зниження фізичного функціонування та рольового фізичного функціонування, показники яких становили (34,33±1,33) та (38,58±1,49) за шкалою SF-36v2. Відповідні показники у осіб 1 групи були нижче, ніж у 2 групі на 18,09 % та 3,33 % відповідно. У 2-й групі зниження було не таким вираженим – фізичне та рольове фізичне функціонування визначені на рівні (41,91±3,16) (p<0,05) та (39,91±2,85) за шкалою SF-36v2. Характерною рисою змін фізичної активності (ФА) було помірне зменшення мобільності в денній активності, а також складнощі в виконанні певних дій, таких як одягання, прибирання в приміщенні, приготування їжі. Також зафіксовано зменшення ефективності використання часу для запланованих видів діяльності, що може бути пов'язано як з труднощами фізичного характеру, так і емоційними відхиленнями.

Інтенсивність больових відчуттів у пацієнтів 1-ї групи була вищою, про що свідчать більш низькі показники в результаті опитування пацієнтів – (41,2±1,52), у пацієнтів 2-ї групи больові відчуття менш виражено обмежували повсякденну активність, результат за шкалою SF-36v2 становив

Таблиця 5 – Результати анкетування за допомогою опитувальника SF-36v2 пацієнтів основної та групи порівняння після лікування

Показники якості життя	Пацієнти із АП групи монотерапії ГКС після лікування (n=17)	Пацієнти групи із додатковим застосуванням армадину після лікування (n=30)
Фізичне функціонування (PF)	34,33±1,33*	41,91±3,16
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом (RP)	38,58±1,49	39,91±2,85
Інтенсивність болю (BP)	41,2±1,52	47,26±4,46
Загальний стан здоров'я (GH)	46,24±1,75*	55,91±5,1
Життєва активність (VT)	37,02±0,86*	42,99±1,74
Соціальне функціонування (SF)	39,55±0,98*	47,91±2,04
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом (RE)	39,52±0,91	42,74±1,84
Психічне здоров'я (MH)	44,74±1,24*	52,34±3,26

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні p<0,05 у порівнянні із 2 групою.

(47,26±4,46), відсоткова різниця між 1-ю та 2-ю групою була 12,82 %.

Загальний стан здоров'я в пацієнтів 2 групи був на 17,30 % кращим від пацієнтів 1 групи, даний показник у осіб 1-ї та 2-ї груп складав 46,24±1,75 та 55,91±5,1 (p<0,05). Життєва активність при наявності проблем із вагою для пацієнтів 1-ї групи також була нижчою на 13,89 % відносно 2-ї групи (p<0,05).

Що стосується емоційного стану пацієнтів обох груп відзначається знижене соціальне функціонування та рольове емоційне функціонування для пацієнтів 1-ї групи на рівні (39,55±0,98) та (39,52±0,91) за шкалою SF-36v2, в той час як у пацієнтів 2-ї групи дані показники становили (47,91±2,04) (p<0,05) та (42,74±1,84), а відсоткова різниця між групами складала 17,45 та 7,53 % відповідно для соціального функціонування та рольового емоційного функціонування за шкалою SF-36v2.

ПЗ погіршилося на 14,52 % при наявності в обстежених осіб 1-ї групи (44,74±1,24), а для

пацієнтів 2-ї групи ПЗ за шкалою SF-36v2 визначено на рівні показника (52,34±3,26) (p<0,05). Таким чином, у пацієнтів 1 групи за результатами оцінки опитувальника SF-36v2 визначено зменшення показників, що характеризують як фізичний, так і ментальний стан здоров'я.

Більш скороченою версією опитувальника, який характеризує інтегральний стан здоров'я пацієнтів, є анкета EQ-5D-5L. Результати опитування обстежених осіб наведені в **таблиці 6.**

Таблиця 6 – Результати анкетування обстежених осіб за допомогою опитувальника EQ-5D-5L

Показники якості життя	Пацієнти із АП групи монотерапії ГКС після лікування (n=17)	Пацієнти групи із додатковим застосуванням армадину після лікування (n=30)
Рухомість	1,51±0,08*	0,86±0,12
Догляд за собою	1,38±0,07*	0,91±0,14
Звичайна щоденна активність	1,72±0,08*	1,29±0,14
Біль/дискомфорт	1,74±0,07*	0,8±0,14
Тривога/агресія	1,4±0,11*	0,71±0,15
ВАШ, балів	60,24±1,34*	69,11±2,15
Загальний тестовий показник EQ-5D	1,55±0,08*	0,91±0,1

Примітка: * – статистично значні розбіжності при рівні p<0,05 у порівнянні із 2 групою

У пацієнтів 1 групи також фіксується значно нижча фізична активність. Про це свідчить більш високі значення показників, які характеризують рухомість та звичайну щоденну активність, різниця між відповідними показниками осіб 1-ї групи порівняно з даними 2-ї групи і склала 75,58 та 33,33 %. Для представників 1-ї групи показники рухомості та звичайної щоденної активності становили (1,51±0,08) та (1,72±0,08), а для 2-ї групи – (0,86±0,12) та (1,29±0,14) (p<0,05) відповідно статистично достовірно.

Також у пацієнтів 1-ї групи були певні труднощі щодо доглядом за собою, даний показник згідно анкети EQ-5D-5L був визначений на рівні (1,38±0,07), а в пацієнтів 2-ї групи – (0,91±0,14) (p<0,05) в межах статистичної значимості, у відсотках пацієнти 2 групи на 51,65 % краще виконували дії, пов'язані із доглядом за собою.

У той же час, відзначені статистично достовірні відмінності за показниками, що характеризують чутливі зміни (біль та дискомфорт), різниця між пацієнтами 1-ї та 2-ї груп становила 117,50 %, тобто більш виражені больові відчуття та стан дискомфорту були у 1 групі (1,74±0,07) порівняно із 2-ю (0,8±0,14) (p<0,05) згідно анкети EQ-5D-5L.

У пацієнтів 1-ї групи також були більш виражені ментальні розлади (тривога та агресія) – (1,4±0,11), ніж у пацієнтів 2-ї групи – (0,71±0,15) (p<0,05). Наявність, лікування без армадину сприяло більшому ступеню прояву ознак тривожності та агресивної поведінки у цих пацієнтів, а різниця між групами була 97,18 %.

Інтегральний показник ВАШ був достовірно нижче в 1-й групі (60,24±1,34), різниця в порівнянні з 2-ю групою склала 12,83 % відповідно. Для 2-ї групи інтегральний показник ВАШ становив (69,11±2,15) (p<0,05).

Загальний тестовий показник EQ-5D показав наступні результати в пацієнтів 1-ї групи – (1,55±0,08), 2-ї групи – (0,91±0,1) (p<0,05). В цілому, різниця між пацієнтами різних груп згідно тестового показника EQ-5D була 70,33 %. Отже, останній опитувальник підтвердив результати анкетування за більш розширеним опитувальником SF-36v2.

Таким чином можна зазначити, що пацієнти із АП групи монотерапії ГКС мали статистично гірші показники ЯЖ після лікування, ніж пацієнти із додатковим застосуванням армадину, що характеризувалося низьким рівнем ФА, зростанням ролі фізичних та психоемоційних проблем у повсякденній життєдіяльності, загальним дискомфортом та суб'єктивним станом здоров'я.

Як випливає із отриманих даних, до початку терапії в групі порівняння хворих із АП не було жодного пацієнта, який би відзначив, що дерматоз не впливає або впливає незначно на ЯЖ в умовах нозології. Далі 10 пацієнтів свідчать про помірний вплив АП (58,82%, (p<0,05)), а 7 пацієнтів (53,85%) – про сильний вплив аутоімунного бульозного дерматозу на ЯЖ, що було статистично достовірним (p<0,05).

Після проведеного лікування пацієнти групи порівняння із АП відзначили також покращення стану їх психічного здоров'я. Так, 13 пацієнтів (76,47%) із 17 свідчили про помірний вплив хвороби на своє повсякденне життя в стадії ремісії – зменшився психологічний дискомфорт від висипів, нормалізувалося самопочуття, збільшилася повсякденна активність, пацієнти повернулися до свого стандартного дозвілля, відвідували роботу або навчання, зменшилася кількість проблем психологічного плану в особистих стосунках. Зазначені зміни знаходилися в межах статистичної достовірності (p<0,05). 23,53% пацієнтів або 4 хворих відповіли, що АП продовжує сильно впливати на ЯЖ (p<0,05).

Обговорення отриманих результатів. Сучасними епідеміологічними характеристиками АП

є наступні: частота захворюваності чоловіків та жінок є приблизно однаковою, хоча раніше серед хворих переважали жінки. Є стійка тенденція до «омолодження» контингенту хворих АП. У клінічному перебігу АП відзначається така особливість: бульозні ураження шкіри в даний час частіше виникають на набряковому еритематозному тлі, при цьому відповідно підвищується частка пацієнтів, що мають скарги на біль і свербіж в місцях локалізації висипань. У початковій стадії захворювання в більшості випадків (як раніше, так і зараз) вражає шкіру (в основному – шкіру тулуба), і слизові оболонки ротової порожнини. При наступних рецидивах уражається переважно шкіра. Ураження слизових оболонок генітальної області не відзначалося, хоча в літературі ця проблема обговорюється [11].

Сверблячка при АП відзначається не часто, але останнім часом частота цього симптому має тенденцію до збільшення. Звичайно хворі скаржаться на незначну болючість в осередках ураження шкіри і «присихання» одягу до ерозійних поверхонь. При ураженні порожнини рота хворобливість, навпаки, може бути настільки виражена, що у хворих виникають труднощі при прийомі їжі; при ураженні гортані та глотки голос стає хриплим. До половини хворих, за даними літератури, знаходилися під спостереженням і лікуванням стоматологів, перш ніж їм було встановлено правильний діагноз [12].

Супутні захворювання в літературних джерелах не мають закономірної тенденції до «супроводу» АП. У літературі поєднання АП з іншими, переважно аутоімунними захворюваннями, також розглядається як досить рідкісний факт. Серед чинників, що провокують початок захворювання і рецидиви, частіше за інші пацієнти відзначали психоемоційні стреси, простудні та вірусні захворювання, тривалу інсоляцію, контакт з хімікатами, що використовуються в сільському господарстві, а також застосування хворими лікарських препаратів з приводу інтеркурентних захворювань. Перебіг хвороби багато в чому залежить від правильності тактики і своєчасності терапії – виникнення рецидивів в даний час можна безпосередньо пов'язати з помилками режиму підтримуючої ГКС терапії, що підтверджується даними літератури [13].

Необхідно відзначити, що в світовій дерматологічній літературі активно обговорюються питання поєднаної терапії АП: використання антибактеріально-кортикостероїдної комбінації препаратів, метаболічних стимуляторів, імуноглобулінів та імунодепресантів, а також дискутуються проблеми використання різних лікарських форм. В останні десятиліття для зменшення дози ГКС і, відповідно, побічних ефектів гормональної терапії, до неї додавали цитостатики, інтерферон, лазеротерапію [14].

Схеми лікування АП, в яких гормональна терапія поєднувалася з ад'ювантними засобами, дозволили в цілому досягти того, що частота деяких побічних ефектів залишилася на колишньому рівні (ускладнений остеопороз, катаральні та виразкові ураження шлунково-кишкового тракту), а за деякими видами ускладнень відзначено достовірне зниження: синдром Іценко-Кушинга з 23,5% до 10,2%; гіперглікемія з 25,5% до 7,7%; гостра серцево-судинна недостатність з 11,1% до 0%; психічні порушення з 11,8% до 2,6%; гнійно-септичні ураження шкіри і слизових з 27,5% до 2,6%; кандидозні ураження шкіри і слизових з 60,1% до 10,3%. Щодо деяких видів ускладнень була також виявлена тенденція до зниження (артеріальна гіпертензія, пневмонії) [15].

Висновки

1. Отримані результати анкетування пацієнтів опитувальниками SF-36v2 та дерматологічного індексу якості життя свідчать про значний негативний вплив АП на ключові параметри ЯЖ пацієнтів основної групи та групи порівняння до лікування – можливість якісно і повноцінно виконувати свої повсякденні обов'язки, працювати чи навчатися, мати особисті стосунки, а також на бажання лікуватися і дотримуватися усіх правил терапії.
2. Пацієнти із АП групи монотерапії ГКС мали статистично гірші показники ЯЖ після лікування, ніж пацієнти із додатковим застосуванням армадину, що характеризувалося низьким рівнем ФА, зростанням ролі фізичних та психоемоційних проблем у повсякденній життєдіяльності, загальним дискомфортом та суб'єктивним станом здоров'я.
3. Оцінка ЯЖ пацієнта дала змогу більш кваліфіковано вивчити порушення стану здоров'я пацієнтів із АП, побачити суть клінічної проблеми, підібрати кожному пацієнту оптимальну схему лікування, надати оцінку очікуваним результатам за параметрами, які перебувають на межі наукового підходу та доказової медицини з однієї сторони, а також суб'єктивної точки зору пацієнтів із АП з іншої сторони.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи отримані при проведенні досліджень хворих на АП дані, доцільним, поряд з традиційною терапією, є впровадження деяких нових адекватних терапевтичних засобів. Але призначення їх необхідно проводити тільки по показанням, в залежності від стану терапії, тобто прийому хворими різних доз ГКС і профілактики можливих ускладнень від основних препаратів.

References

1. Melchionda V, Harman KE. Pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus: an overview of the clinical presentation, investigations and management. *Clin Exp Dermatol*. 2019 Oct;44(7):740-746. PMID: 31378971. doi: 10.1111/ced.14041
2. Tavakolpour S. Pemphigus trigger factors: special focus on pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus. *Arch Dermatol Res*. 2018 Mar;310(2):95-106. PMID: 29110080. doi: 10.1007/s00403-017-1790-8
3. Schmidt E, Kasperkiewicz M, Joly P. Pemphigus. *Lancet.* 2019 Sep 7;394(10201):882-894. PMID: 31498102. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31778-7
4. Nayak V, Kini R, Rao PK, Shetty U. Pemphigus vulgaris. *BMJ Case Rep*. 2020 May 13;13(5):e235410. PMID: 32404374; PMCID: PMC7228447. doi: 10.1136/bcr-2020-235410
5. Fang H, Li Q, Wang G. The role of T cells in pemphigus vulgaris and bullous pemphigoid. *Autoimmun Rev*. 2020 Nov;19(11):102661. PMID: 32942041. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102661
6. Kridin K. Pemphigus group: overview, epidemiology, mortality, and comorbidities. *Immunol Res*. 2018 Apr;66(2):255-270. PMID: 29479654. doi: 10.1007/s12026-018-8986-7
7. Altman EM. Novel Therapies for Pemphigus Vulgaris. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Dec;21(6):765-782. PMID: 32860200. doi: 10.1007/s40257-020-00544-w
8. Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. Treatment of pemphigus vulgaris: part 1 - current therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Oct;15(10):1047-1060. PMID: 31566020. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672535
9. Yanovsky RL, McLeod M, Ahmed AR. Treatment of pemphigus vulgaris: part 2 - emerging therapies. *Expert Rev Clin Immunol*. 2019 Oct;15(10):1061-1071. PMID: 31575295. doi: 10.1080/1744666X.2020.1672539
10. Porro AM, Hans Filho G, Santi CG. Consensus on the treatment of autoimmune bullous dermatoses: pemphigus vulgaris and pemphigus foliaceus - Brazilian Society of Dermatology. *An Bras Dermatol*. 2019 Apr;94(2 Suppl 1): 20-32. PMID: 31166407; PMCID: PMC6544031. doi: 10.1590/abd1806-4841.2019940206
11. Cura MJ, Torre AC, Cueto Sarmiento KY, Bollea Garlatti ML, et al. Pemphigus Vulgaris: A Retrospective Cohort Study of Clinical Features, Treatments, and Outcomes. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*. 2020 Jun;111(5):398-407. [English, Spanish]. PMID: 32466985. doi: 10.1016/j.ad.2019.10.004
12. Silva SC, Nasser R, Payne AS, Stoopler ET. Pemphigus Vulgaris. *J Emerg Med*. 2019 Jan;56(1):102-104. PMID: 30503724. doi: 10.1016/j.jemermed.2018.10.028
13. Lee J, Lundgren DK, Mao X, Manfredo-Vieira S, Nunez-Cruz S, Williams EF, et al. Antigen-specific B cell depletion for precision therapy of mucosal pemphigus vulgaris. *J Clin Invest*. 2020 Dec 1;130(12):6317-6324. PMID: 32817591; PMCID: PMC7685721. doi: 10.1172/JCI138416
14. Amber KT, Valdebran M, Grando SA. Non-Desmoglein Antibodies in Patients With Pemphigus Vulgaris. *Front Immunol*. 2018 Jun 4;9:1190. PMID: 29915578; PMCID: PMC5994403. doi: 10.3389/fimmu.2018.01190
15. Harman KE, Brown D, Exton LS, Groves RW, Hampton PJ, Mohd Mustapa MF, et al. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of pemphigus vulgaris 2017. *Br J Dermatol*. 2017 Nov;177(5):1170-1201. PMID: 29192996. doi: 10.1111/bjd.15930

УДК 616.527.4:616.511.4: 616-08-039.34+616.591

ОСОБЕННОСТИ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У БОЛЬНЫХ АКАНТОЛИТИЧЕСКОЙ ПУЗЫРЧАТКОЙ СОГЛАСНО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ОПРОСНИКА SF-36V2 И ДЕРМАТОЛОГИЧЕСКОГО ИНДЕКСА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ НА ФОНЕ ТЕРАПИИ ГЛЮКОКОРТИКОСТЕРОИДАМИ

Литвинов В. А.

Резюме. *Цель исследования.* Провести сравнительную оценку параметров качества жизни у больных акантолитической пузырчаткой согласно результатам анализа опросников SF-36V2 и дерматологического индекса качества жизни на фоне глюкокортикостероидной терапии.

Материалы и методы. Результаты проведенного исследования базируются на данных комплексного исследования и дальнейшего динамического наблюдения за 47 пациентами с вульгарной пузырчаткой (из них 30 человек – основная группа и 17 – группа сравнения), находившихся на стационарном лечении в КУ «ЗОКВКД ЗОС» г. Запорожья. На момент наблюдения большинство больных было в возрасте 61-70 лет. В качестве контрольной группы были обследованы 20 практически здоровых людей рандомизированных по возрасту и полу.

Результаты. Полученные результаты анкетирования пациентов опросниками SF-36V2 и дерматологического индекса качества жизни свидетельствуют о значительном негативном влиянии акантолитической пузырчатки на ключевые параметры качества жизни пациентов основной группы и группы сравнения до лечения – возможность качественно и полноценно выполнять свои повседневные обязанности, работать или учиться, иметь личные отношения, а также на желание лечиться и придерживаться всех правил терапии.

Пациенты с акантолитической пузырчаткой группы монотерапии глюкокортикостероидами имели статистически худшие показатели качества жизни после лечения, чем пациенты с дополнительным применением армадина, что характеризовалось низким уровнем физической активности, ростом роли физических и психоэмоциональных проблем в повседневной жизнедеятельности, общим дискомфортом и субъективным состоянием здоровья.

Вывод. Оценка качества жизни пациентов позволила более квалифицированно изучить нарушения состояния здоровья пациентов с акантолитической пузырчаткой, увидеть суть клинической проблемы, подобрать каждому пациенту оптимальную схему лечения, дать оценку ожидаемым результатам по параметрам, которые находятся на грани научного подхода и доказательной медицины с одной стороны, а также субъективной точки зрения пациентов с акантолитической пузырчаткой с другой стороны.

Ключевые слова: акантолитическая пузырчатка, качество жизни, опросник SF-36V2, дерматологический индекс качества жизни, армадин.

UDC 616.527.4:616.511.4: 616-08-039.34+616.591

Peculiarities of Quality of Life in Patients with Pemphigus Vulgaris according to the Results of the Analysis of the SF-36V2 Questionnaires and Dermatological Index of Quality of Life in the Background of Glucocorticosteroid Therapy

Litvinov V. A.

Abstract. *The purpose of the study* was to carry out a comparative assessment of the parameters of the quality of life in patients with pemphigus vulgaris according to the results of the analysis of the SF-36V2 questionnaires and the dermatological index of the quality of life against the background of glucocorticosteroid therapy.

Materials and methods. The results of the study are based on the data of a comprehensive study and further follow-up of 47 patients with pemphigus vulgaris (of which 30 are the main group and 17 are the comparison group) who were hospitalized at the Zaporizhzhya Regional Skin and Venereal Clinical Dispensary, Zaporizhzhia. At the time of observation, the majority of patients were aged 61-70 years old. As a control group, 20 apparently healthy people were examined, randomized by age and sex.

Results and discussion. Pemphigus vulgaris is a severe systemic dermatosis, which, according to the literature, accounts for about 1% in the structure of dermatological pathology, the main pathomorphological sign of which is acantholysis. Although the share of pemphigus vulgaris in the structure of dermatological pathology is 0.6 per 100 thousand people per year, the severity of the disease and its outcome determine the relevance of further study of the pathogenesis of dermatosis and the search for new effective therapies. The etiology of true pemphigus still remains unclear.

The obtained results of questioning the patients with the SF-36V2 questionnaires and the dermatological index of quality of life indicate a significant negative impact of pemphigus vulgaris on the key parameters of the quality of life of patients in the main group and in the comparison group before treatment – the ability to perform their daily duties, work or study, have personal relationships, and also on the desire to be treated and adhere to all the rules of the therapy.

Patients with pemphigus vulgaris in the group of monotherapy with glucocorticosteroids had statistically worse indicators of the quality of life after treatment than patients with additional use of Armadin, which was characterized by a low level of physical activity, an increase in the role of physical and psychoemotional problems in everyday life, general discomfort and subjective health.

Conclusion. Evaluation of the quality of life of patients allowed for a more qualified study of the health disorders of patients with pemphigus vulgaris, to see the essence of the clinical problem, to select the most optimal treatment regimen for each patient, and also to assess the expected results in terms of parameters that are on the verge of a scientific approach and evidence-based medicine on the one hand, and also the subjective point of view of patients with pemphigus vulgaris on the other hand.

Keywords: pemphigus vulgaris, quality of life, SF-36V2 questionnaire, dermatological index of quality of life, armadin.

ORCID and contributionship:

Volodymyr A. Litvinov : 0000-0003-4802-9729 [A-F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Volodymyr A. Litvinov
Zaporozhye State Medical University,
Department of Dermatovenerology and Cosmetology with Course of FPE Aesthetic Medicine Dermatovenerology
26, Maiakovskyi Ave., Zaporizhzhia 69035, Ukraine
tel: +380969502822, e-mail: vlitvinov2008@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.134
УДК 616.831-006.5: 616.15:576.32/36
Маслак Г. С. [1], Черненко Г. П. [2],
Абрамов С. В. [2], Письменецька І. Ю. [2], Давиденко І. В. [2],
Лушня Л. М. [2], Макарець М. Ф. [2]

ДОСЛІДЖЕННЯ ГЛІКОБІОМУ ПОВЕХНІ ЛІМФОЦИТІВ ХВОРИХ НА В-КЛІТИННИЙ ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЛЕЙКОЗ

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

Мета. Дослідити у хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз інтенсивність експонування поверхневих гліканів лімфоцитів периферичної крові шляхом вимірювання щільності лектин- або антиген-позитивних епітопів за умов протипухлинної терапії з метою оцінки її ефективності.

Матеріал та методи. Об'єкт дослідження – лімфоцити крові хворих (n=15) у віці 58-66 років до та після проведення курсу COP-терапії, а також лімфоцити здорових волонтерів (n=15) у віці від 55 до 65 років. Виділення лімфоцитів проводили модифікованим методом A. Boyum. Для отримання В-лімфоцитів суспензію лімфоцитів розділяли на фракції Т- і В-клітин, використовуючи колонки із синтетичною ватою методом P. Terasaki. Життєздатність клітин визначали за допомогою триптанового синього (вона була понад 90%). Експонування α1-кислого глікопротеїну та фібронектину визначали з використанням поліклональних антитіл до α1-кислого глікопротеїну та вторинних антитіл кролика, мічених фікоеритрином. Експонування Tn-антигена та CD43 на лімфоцитах крові визначали за допомогою вторинних антитіл до імуноглобулінів миші, кон'югованих з ФІТЦ. Експонування гліканів на поверхні лімфоцитів вивчали з використанням набору із семи лектинів, мічених ФІТЦ. Дані реєстрували на проточному цитометрі Beckman Coulter EPICS.

Результати. Порівняно з контрольною групою у хворих на хронічний лімфолейкоз на поверхні лімфоцитів показано збільшення у 20 разів щільності експонування ConA-епітопів, у 10 разів - UEAI- та SNA-позитивних епітопів; щільності епітопів MAA II-, Tn- та CD43-антигенів були збільшені у 100 разів ($p<0,01$). Після COP-терапії щільність експонування MAA II-, Tn- та CD43-позитивних епітопів на плазматичних мембранах лімфоцитів хворих знижувалася у 10 разів відносно даних до лікування, однак перевищувала показники контрольної групи у 10 разів.

Висновки. На плазматичних мембранах лімфоцитів у хворих на хронічний лімфолейкоз достовірно збільшена щільність залишків маннози та нейрамінової кислоти. COP- терапія зменшила щільность цих епітопів до контрольних значень. На плазматичних мембранах лімфоцитів у хворих на хронічний лімфолейкоз показано значне достовірне підвищення щільності маркерів канцерогенезу **Tn-** та CD43-**антигенів.** COP-терапія зумовила часткове зменшення їх щільності, що свідчить тільки про часткову ефективність COP-терапії, її нездатність повністю зупинити онкопроцес у хворих на хронічний лімфолейкоз.

Ключові слова: В-клітинний хронічний лімфолейкоз, лектини, моно- та поліклональні антитіла, мембрани лімфоцитів, щільність експонування гліканових епітопів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом комплексних тем «Посттрансляційні зміни (модифікації) білків за умов патологічних процесів» (№ державної реєстрації 0114U001279), та «Структурно-функціональні зміни білків при оксидативно-карбонільному стресі та їх корекція під дією терапевтичних заходів» (№ державної реєстрації 0118U006025).

Вступ. В-клітинний хронічний лімфолейкоз (ХЛЛ) складає понад 30% всіх випадків онкогематологічних захворювань і продовжує залишатись невиліковним [1]. Протягом останніх років при дослідженні закономірностей онкогенезу було з'ясовано суттєву роль хромосомних аберацій, що ведуть до пошкодження нормальної експресії генів при гемобластозах, а також виявлені зміни на епігенетичному рівні, що накопичуються у соматичних клітинах і призводять до порушення в них нормальних процесів метаболізму а також їх взаємодії з оточуючими стромальними клітинами [2, 3]. Одним з важливих різновидів проявів таких порушень є зміни у складі гліканових детермінант глікопротеїнів, розташованих на поверхні клітин [3, 4], які впливають на специфічну поведінку пухлинних клітин - міграцію, інвазію, стійкість до широкого спектру цитотоксичних та апоптичних стимулів, гіпоксію [5]. Серед можливих причин перебудови гліканових профілів розглядаються зміни експресії білкових структур глікопротеїнів [6], активностей

глікозилтрансфераз та глікозидаз [4,7], порушення компонентів сигнальних шляхів дозрівання та функціонування В-лімфоцитів, зокрема, тирозинкінази Бутона [8, 9], зміни в співвідношенні у сироватці крові ростстимулюючих та ростінгібуючих факторів [10]. Лікування таких хворих довгий час проводилося з використанням алкілуючого препарату хлорамбуцилу, який забезпечував стримуючу терапію. Згодом з'явилися розширені схеми лікування також з включенням алкілуючих агентів – COP, CAP CHOP та інш. [1].

Наразі розробляються ефективні методи протипухлинної терапії, які розглядають глікани як нові терапевтичні мішені, наприклад, синтезуючи кон'югат антитіло-лікувальний засіб, націлений на вуглеводний антиген [11], створення глікомодифікованих терапевтичних моноклональних антитіл [12].

Мета дослідження. Дослідити у хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз інтенсивність експонування поверхневих гліканів лімфоцитів периферичної крові шляхом вимірювання щільності лектин- або антиген-позитивних епітопів за умов протипухлинної терапії з метою її оцінки для більш обґрунтованого підбору якісного та кількісного складу терапевтичних препаратів.

Матеріал та методи дослідження. Об'єктом дослідження були лімфоцити крові хворих на хронічний лімфолейкоз (n=15) у віці 58-66 років до та після проведення курсу стандартної хіміотерапії за схемою COP [1].

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

Експресія антигену $CD19^+$ за результатами імуногістологічного та цитологічного аналізів виявлена у 85-90% клітин. Контрольну групу становили здорові волонтери (n=15) у віці від 55 до 65 років. Виділення лімфоцитів з гепаринізованої крові (20-25 ОД гепарину на 1 мл крові) проводили за модифікованим методом A. Boyum [13]. Кількість клітин підраховували у камері Горяєва. В-лімфоцити відокремлювали в суспензії клітин від фракції Т-лімфоцитів використовуючи колонки з синтетичною ватою за методом P. Terasaki. Життєздатність визначали за допомогою триптанового синього (вона була більше 90%), та готували робочу концентрацію лімфоцитів (300 тисяч/мл у кожному зразку). Експонування α_1-кислого глікопротеїну (АГП) і фібронектину (ФН) визначали з використанням поліклональних антитіл до АГП (Life Span Biosciences, USA) та вторинних антитіл кролика, мічених фікоеритрином (Santa Cruz, USA), а також моноклональних антитіл до матриксного ФН (AbD Serotec, UK). Експонування **Tn-антигену та CD43 на лімфоцитах крові** визначали з використанням ФІТЦ-кон'югованих вторинних антитіл до імуноглобулінів миші (Millipore, USA). Для дослідження експонування гліканів на поверхні лімфоцитів використовували набор із семи лектинів, мічених ФІТЦ [14, 15]. Реєстрацію даних проводили на проточному цитометрі Beckman Coulter EPICS. Обробку результатів проводили за допомогою програми FCS3Express.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження інтенсивності експонування лектин-позитивних епітопів на плазматичній мембрані лімфоцитів хворих на ХЛЛ шляхом вимірювання щільності їх розташування показали зміни цього параметру порівняно з контрольною групою.

Виявлено збільшення у 20 разів щільності експонування ConA - епітопів (**рис. 1-1**), які представлені залишками α-манози. Можливою причиною цього феномену може бути висока швидкість проліферації лімфоцитів у хворих на ХЛЛ, що може сприяти появі незрілих високоманозних форм глікопротеїнів, які утворюються на ранній стадії глікозилювання [16], можливо через дефіцит ферментів глікозилтрансфераз [7]. У 10 разів підвищилась щільність SNA-позитивних епітопів, які презентують нейрамінову кислоту (**рис. 1-2**), що узгоджується з твердженням про більш високий рівень сіалових кислот у складі глікопротеїнів пухлин [12].

Лектини, що зв'язують термінальні α-2,3-сіалові кислоти, пригнічують пухлинний рост [17]. Дослідження щільності MAA II-епітопів, **Tn-** та CD43-**антигенів** на поверхні клітин при хронічному лімфолейкозі також показало достовірне підвищення цих параметрів у 100 разів ($p < 0,01$) порівняно до контрольної групи (**рис. 1-4**).

Відомо, що антиген CD43 це негативно заряджений трансмембранний сіалоглікопротеїн I типу, що експресується більшістю гематопоетичних клітин, але не зрілими В-лімфоцитами; проявляє антиадгезивну активність і є одним з маркерів канцерогенезу [18]. У свою чергу, Tn антиген це моносахарид N-ацетилгалактозамін (GalNAc), пов'язаний з серином або треоніном за допомогою глікозидного зв'язку. Він є пухлиноспецифічним антигеном, який з'являється на ракових клітинах в результаті аберантного О-глікозилювання [19, 20]. Інтенсивність експонування на плазматичній мембрані лімфоцитів епітопів PHA-L (зв'язує N-глікозідні ланцюги) та фукозоспецифічного лектіну LABA у хворих не відрізнялась від контрольних значень (**рис. 1-3**), а рівень фібронектину да АГП на поверхні цих клітин знижувався майже на

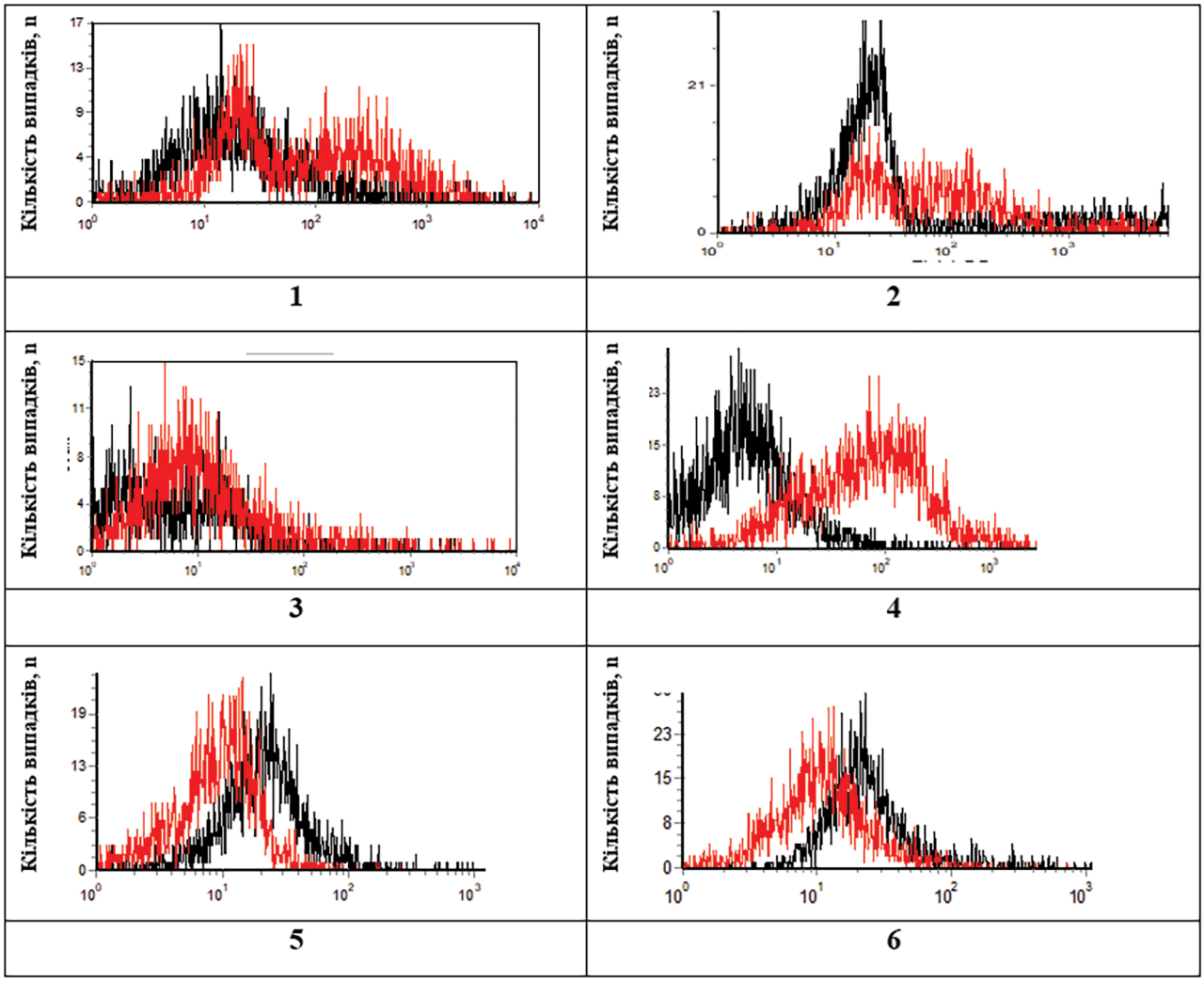

Рис 1 – Інтенсивність флуоресценції мВ ФІТЦ-Con A – 1, ФІТЦ- UEA – 2, ФІТЦ-LABA – 3, антитіл до CD43 – 4, до α_1-кислого глікопротеїну – 5, фібронектину – 6 лімфоцитів здорового донора (чорна лінія) та хворого на хронічний лімфолейкоз (червона лінія) за даними проточної цитометрії на Beckman Coulter EPICS

третину (**рис. 1-5;6**). Фібронектин є білком з групи інтегринів, які забезпечують ліганд-рецепторні взаємодії клітин ХЛЛ з ендотелієм судин і відіграє суттєву роль у метастазуванні тканинних пухлин [18].

Після проведення СОР-терапії щільність експонування лектин- або антиген-позитивних епітопів на поверхні лімфоцитів периферичної крові хворих на ХЛЛ змінювалась по-різному. Так, інтенсивності експонування PHA-L- та LABA-фукозоафінних епітопів під дією СОР-терапії залишалися незмінними (**рис. 2-1**). Зниження показників до контрольних значень було виявлено при використанні ФІТЦ- ConA, ФІТЦ-SNA та MAA II- (**рис. 2-2;3**) що свідчить про зменшення кількості маннозних та сіалових детермінант і вірогідно, про сповільнення проліферації лімфоцитів у хворих на ХЛЛ.

Показники щільності експонування Tn- та CD43-позитивних епітопів на плазматичній мембрані лімфоцитів у хворих на ХЛЛ, які отримували СОР-терапію, знижувалися у 10 разів відносно даних до лікування, однак залишалися вищими в 10 разів у порівнянні з групою здорових донорів (**рис. 2-4**). Достатньо висока щільність антигенів CD43 та Tn, що залишається на мембранах лімфоцитів хворих після СОР-терапії, поряд із позитивним зниженням щільності маннозних та сіалових детермінант, свідчить тільки про часткову ефективність цієї терапії, її нездатність повністю зупинити онкопроцес у хворих на ХЛЛ. Необхідна додаткова ефективна іммунотерапія, дія якої буде спрямована на вуглеводні епітопи, що презентують антигени Tn, CD43.

Висновки

1. На плазматичних мембранах лімфоцитів у хворих на ХЛЛ достовірно збільшена інтенсивність експонування гліканів, що містять залишки манози та нейрамінової кислоти (ConA- та SNA-позитивні епітопи). СОР- терапія зменшила щільность цих епітопів до контрольних значень.
2. На плазматичних мембранах лімфоцитів у хворих на ХЛЛ показано значне достовірне підвищення щільності маркерів

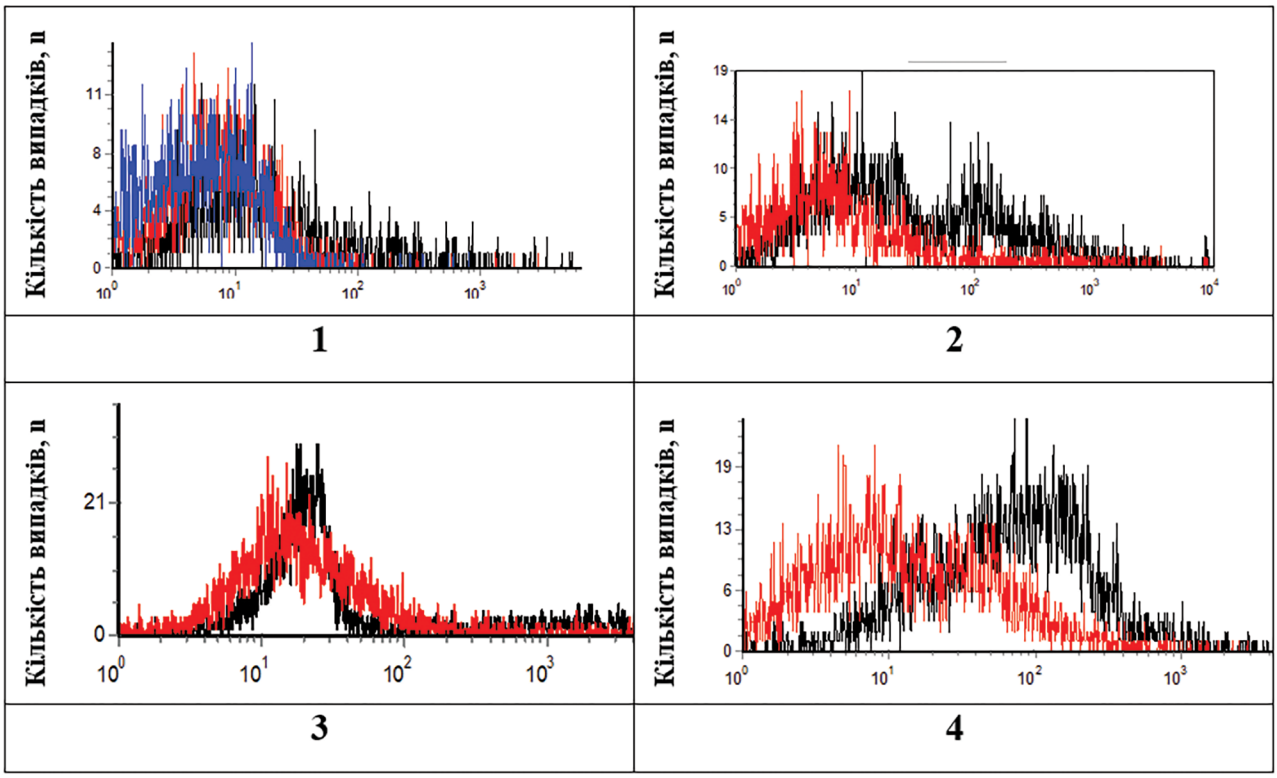

Рис. 2 – Інтенсивність флуоресценції мВ ФІТЦ-PHA-L – 1, ФІТЦ-Con A – 2, ФІТЦ-UEA – 3, антитіл до CD43 – 4 на лімфоцитах здорового донора (чорна лінія) та хворого на хронічний лімфолейкоз після проведення COP-терапії (червона лінія) за даними проточної цитометрії на Beckman Coulter EPICS

Примітка: на рисунку, який відповідає ФІТЦ-PHA-L синьою лінією позначено інтенсивність флуоресценції цього лектину на лімфоцитах хворого на хронічний лімфолейкоз до лікування.

канцерогенезу Tn- та CD43-антигенів. COP-терапія зумовила часткове зменшення їх щільності, що свідчить тільки про часткову ефективність COP-терапії, її нездатність повністю зупинити онкопроцес у хворих на ХЛЛ.

Перспективи подальших досліджень Проведене дослідження показало недостатню ефективність COP-терапії з використанням алкілуючих агентів, тому подальша робота буде присвячена пошуку і випробуванню таргетних терапевтичних та діагностичних препаратів – глюканів, лектинів, антитіл.

References

1. Kryachok YA Khronichnyy limfoleykoz: nove v likuvanni. Pidkhody do terapiyi pershoyi liniyi ta yikh evolyutsiya [Chronic lymphocytic leukemia: new in treatment. Approaches to first-line therapy and their evolution]. *Klinicheskaya onkologiya*. 2013;3(11):121-129. [Ukrainian]
2. Laird PW. Cancer epigenetic. *Hum Mol Genet.* 2005 Apr 15;14 Spec No 1:R65-76. PMID: 15809275. doi: 10.1093/hmg/ddi113
3. Altucci L, Clarke N, Nebbioso A, Scognamiglio A, Gronemeyer H. Acute myeloid leukemia: Theraputic impact of epigenetic drugs. *Int J Biochem Cell Biol*. 2005;37(9):1752-1762. PMID: 15964234. doi: 10.1016/j.biocel.2005.04.019
4. Jones RB, Dorsett CA, Hjelmeland AB, Bellis SL. Sialyltransferase ST6Gal-I protects tumor cells from hypoxia by enhancing HIF-1 alpha signaling. *J Biol Chem*. 2018 Apr 13;293(15):5659-5667. PMID: 29475939. PMCID: PMC5900773. doi: 10.1074/jbc.RA117.001194
5. Li F, Din J. .Sialation is involved in deciding the fate of cells during the development, reprogramming, and progression of cancer. *Protein cell.* 2019 Aug;10(8):550-565. PMID: 30478534. PMCID: PMC6626595. doi: 10.1007/s13238-018-0597-5
6. Thu CT, Mahal LK. Sweet Control: MicroRNA Glycome Regulation. *Biochemistry.* 2020 Sep 1;59(34):3098-3110. PMID: 31585501. doi: 10.1021/acs.biochem.9b00784

7. Dorsett KA, Marciel MP, Hwang J, Ankenbauer KE, Bhalerao N, Bellis SL. Regulation of sialyltransferase ST-6GAL1 expression in cancer cells. *Glycobiology*. 2021 Jun 3;31(5):530-539. PMID: 33320246. doi: 10.1093/glycob/cwaa110
8. Poddubnaya IV, Byalyk TO, Glonina NN. Rol' ingibitorov tirozinkinazy Brutona II pokoleniya v lechenii khronicheskogo limfoleykoza [The role of II generation Bruton tyrosine kinase inhibitors in the treatment of chronic lymphocytic leukemia]. *Sovr Onkologiya*. 2019;21(4):45-76. [Russian]. doi: 10.26442/18151434.2019.4.190725
9. Petrova AN, Ionova TI, Chelysheva EYu, Shukhov OA, Bykova AV, Nemchenko IS, et al. Kachestvo zhizni bol'nykh khronicheskim miyeloleykozom s glubokim molekulyarnym otvetom do i posle otmeny terapii ingibitorami tirozinkinaz [Quality of life in patients with chronic myeloid leukemia with a deep molecular response before and after discontinuation of therapy with tyrosine kinase inhibitors]. *Vestnik gematologii*. 2021;XVII(1):17-27. [Russian]
10. Zhevak TN, Chesnokova NP, Shelekhova TV, Ivanova SN, Shutova AS. Zakonomernosti izmeneniya soderzhaniya v syvorotke krovi roststimuliruyushchikh i rostingibiruyushchikh faktorov pri V-kletichnom khronicheskom limfoleykoze i ikh diagnosticheskoye znnacheniye [Regularities of changes in the content of growth-stimulating and growth-inhibiting factors in blood serum in B-cell chronic lymphocytic leukemia and their diagnostic significance]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2017;62(4):235-239. [Russian]
11. Sedlik C, Heitzmann A, Viel S, Ait Sarkouh R, Batisse C, Schmidt F, et al. Effective antitumor therapy based on a novel antibody-drug conjugate targeting the Tn carbohydrate antigen. *Oncoimmunology.* 2016 Apr 22;5(7):e1171434. PMID: 27622021. PMCID: PMC5006918. doi: 10.1080/2162402X.2016.1171434
12. Dorokhov YuL, Sheshukova EV, Kosobokova EN, Shindyapina AV, Kosorukov VS, Komarova TV. Rol' uglevodnykh ostatkov v funktsionirovanii immunoglobulina G cheloveka i terapevticheskikh monoklonal'nykh antitel [The role of carbohydrate residues in the functioning of human immunoglobulin G and therapeutic monoclonal antibodies]. *Biokhimiya.* 2016;81(8):1069-1090. [Russian]. PMID: 27677552. doi: 10.1134/S0006297916080058
13. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Investig*. 1968;21(97):1-9.
14. Lutsik MD, Kusen' SI. Issledovaniye membrannykh glikoproteinov eritrotsitov s primeneniyem lektinov [Study of erythrocyte membrane glycoproteins using lectins]. *Ukr Biokhim zhurn*. 1987;59(6):3-8. [Russian]
15. Netronina OV, Maslak AS, Novik EYu. Uroven' lektin-svyazyvayushchikh leykotsitov v krovi bol'nykh dobrokachestvennymi pervichnymi opukholyami [The level of lectin-binding leukocytes in the blood of patients with benign primary tumors]. *Materialy nauch-prakt konf k 60-letiyu Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. Grodno; 2018*. 2018. s. 570-572. [Russian]
16. Zalai D, Hever H, Lovasz K, Molnar D, Wechselberger P, Hofer A, et al. A control strategy to investigate the relationship between specific productivity and high mannose glycoforms in CHO cells. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016 Aug;100(16):7011-24. PMID: 26910040. PMCID: PMC4947490. doi: 10.1007/s00253-016-7380-4
17. Ochoa-Alvarez JA, Krishnan H, Shen Y, Acharya NK, Han M, McNulty DE, et al. Plant lectin can target receptors containing sialic acid exemplified by padoplanin to inhibit transformated cell growth and migration. *PLoS One*. 2012;7(7):e41845. PMID: 22844530. PMCID: PMC3402461. doi: 10.1371/journal.pone.0041845
18. Isacke CM, Horton MA. 2 - Adhesion Molecule Families. In: *The Adhesion Molecule Facts Book* (2nd Edition). Kindle Edition; 2000. 325 p. doi: 10.1016/B978-012356505-1/50003-4
19. Matsumoto Y, Kudelka MR, Hanes MS, Lehoux S, Dutta S, Jones MB, et al. Identification of Tn antigen O-GalNAc-expressing glycoproteins in human carcinomas using novel anti-Tn recombinant antibodies. *Glycobiology.* 2020 Apr 20;30(5):282-300. PMID: 32415964. PMCID: PMC7724743. doi: 10.1093/glycob/cwaa044
20. Shuvalova ML, Kopylov AT, Mazurov DV, Pichugin AV, Bovin NV, Filatov AV. Tn antigen v sostave molekuly CD44 kak novyy biomarker opukholevykh kletok s aberrantnym glikozilirovaniyem [Tn antigen in the CD44 molecule as a new biomarker of tumor cells with aberrant glycosylation]. *Biokhimiya*. 2020;85(9):1285-1293. [Russian]. PMID: 33050853. doi: 10.1134/S0006297920090060

УДК 616.831-006.5: 616.15:576.32/36

ИССЛЕДОВАНИЕ ГЛИКОБИОМА ПОВЕРХНОСТИ ЛИМФОЦИТОВ БОЛЬНЫХ В – КЛЕТОЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ

Маслак А. С., Черненко Г. П., Абрамов С. В., Письменецкая И. Ю., Давиденко И. В., Лушня Л. М., Макарец М. Ф.

Резюме. *Цель.* Исследовать у больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом интенсивность экспонирования поверхностных гликанов лимфоцитов периферической крови путем измерения плотности лектин- или антиген-положительных эпитопов в условиях противоопухолевой терапии с целью оценки ее эффективности.

Материал и методы. Объект исследования - лимфоциты крови больных (n=15) в возрасте 58-66 лет до и после проведения курса СОР-терапии, а также здоровых волонтеров (n=15) в возрасте от 55 до 65 лет. Выделение лимфоцитов проводили модифицированным методом А. Boyum.

Плотность экспонирования α1-кислого гликопротеина и фибронектина определяли с использованием поликлональных антител к α1-кислому гликопротеину и вторичных антител кролика, меченных фикоэритрином), Tn-антигена и CD43 определяли с помощью вторичных антител к иммуноглобулинам мыши, конъюгированных с ФИТЦ. Плотность гликанов изучали с использованием набора из семи лектинов, меченных ФИТЦ. Данные регистрировали на проточном цитометре Beckman Coulter EPICS.

Результаты. По сравнению с контрольной группой у больных хроническим лимфолейкозом на поверхности лимфоцитов в 20 раз увеличена плотность экспонирования ConA-эпитопов, в 10 раз - UEAI- и SNA-положительных эпитопов; плотности MAA II-эпитопов, Tn- и CD43-антигенов были увеличены в 100 раз ($p<0,01$). После COP-терапии плотность экспонирования MAA II-, Tn- и CD43-положительных эпитопов на плазматической мембране лимфоцитов больных хроническим лимфолейкозом снижалась в 10 раз относительно данных до лечения, однако превышала показатели контрольной группы в 10 раз.

Выводы. На плазматических мембранах лимфоцитов у больных хроническим лимфолейкозом достоверно увеличена плотность экспонирования остатков маннозы и нейраминовой кислоты. COP-терапия уменьшила плотность этих эпитопов до контрольных значений. Показано достоверное повышение плотности маркеров канцерогенеза - Tn- и CD43-антигенов на плазматических мембранах лимфоцитов больных хроническим лимфолейкозом. COP-терапия обеспечила лишь частичное уменьшение их плотности, что свидетельствует о недостаточной эффективности COP-терапии, ее неспособности полностью остановить онкопроцесс у больных хроническим лимфолейкозом.

Ключевые слова: В-клеточный хронический лимфолейкоз, лектины, моно- и поликлональные антитела, мембраны лимфоцитов, плотность экспонирования гликановых эпитопов.

UDC 616.831-006.5: 616.15:576.32/36

Glycobiom Lymphocytes Surface Study of Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia

Maslak G. S., Chernenko G. P., Abramov S. V., Pismenetska I. Yu., Davydenko I. V., Lushnya L. M., Makarets M. F.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the intensity of exposure of peripheral blood lymphocyte surface glycans in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia by measuring the density of lectin- or antigen-positive epitopes under antitumor therapy in order to evaluate it for a more reasonable selection of qualitative and quantitative composition of therapy.

Materials and methods. The objects of the study were blood lymphocytes of patients with chronic lymphocytic leukemia (n=15) aged 58-66 years before and after a course of standard chemotherapy according to the COP scheme. The control group consisted of healthy volunteers (n=15) aged 55 to 65 years. Isolation of lymphocytes was performed by a modified method of A. Boyum. Polyclonal antibodies to α1-acid glycoprotein and fibronectin were used. Exposure to Tn antigen and CD43 on blood lymphocytes was determined with secondary antibodies to mouse immunoglobulins conjugated to FITC (Millipore, USA). To study the exposure of glycans on the surface of lymphocytes, we used a set of seven lectins labeled with FITC. Data recording was performed on a Beckman Flower EPICS flow cytometer. Processing of the results was done using the program FCS3 Express.

Results and discussion. Compared with the group of hematologically healthy donors on the surface of lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia, a 20-fold increase in the density of exposure to ConA epitopes, 10 times – UEAI- and SNA-positive epitopes were shown; MAA II epitope, Tn, and CD43 antigen densities were increased 100-fold ($p <0.01$). Exposure densities of MAA II-, Tn-, and CD43-positive epitopes on the plasma membrane of lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia receiving alkylation therapy decreased 10-fold relative to treatment data, but remained 10-fold higher than in the group of healthy hematologists.

Conclusion. On the plasma membranes of lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia, the density of exposure of mannose and neuraminic acid residues was significantly increased. COP therapy reduced the density of these epitopes to control values.

A significant increase in the density of carcinogenesis markers – Tn- and CD43-antigens on the plasma membranes of lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia has been shown. COP therapy provided only a partial decrease in their density, which indicates the insufficient effectiveness of COP therapy, its inability to completely stop the oncological process in patients with chronic lymphocytic leukemia.

Keywords: B-cell chronic lymphocytic leukemia, lectins, mono- and polyclonal antibodies, lymphocyte membranes, exposure density of glycan epitopes.

ORCID and contributionship
Ganna S. Maslak : 0000-0003-3573-8606 [A,B,D,F]
Galina P. Chernenko : 0000-0001-9340-6269 [A,D,E,F]
Sergey V. Abramov : 0000-0002-7088-1865 [A,C]
Iryna Yu. Pismenetska : 0000-0002-5223-0903 [C,E]
Inna V. Davydenko : 0000-0002-9231-5194 [B,C,E]
Leonid M. Lushnya : 0000-0002-9058-5801 [C,E]
Nikolay F. Makarets : 0000-0002-5271-5791 [B,C]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Galina P. Chernenko
Dnipro Medical Institute Traditional and Non-traditonal Medicine
Department of Fundamental Disciplines
17, Sevastopolskaya St., Dnipro 49001, Ukraine
tel: +380968169694, e-mail: golem0104@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.141
УДК 612.017:577.112.577.15.616.15-07
Маслак Г. С. [1], Черненко Г. П. [2], Байбаков В. М. [2], Виселко А .Д. [2], Письменецька І. Ю. [2], Копацька М. В. [2], Коновалова О. С. [2]

ЗМІНИ ГЛІКАНОВИХ ДЕТЕРМІНАНТ МЕМБРАН ЛІМФОЦИТІВ ПЕРИФЕРИЧНОЇ КРОВІ ХВОРИХ НА В –КЛІТИННИЙ ХРОНІЧНИЙ ЛІМФОЛЕЙКОЗ ЗА УМОВ ПРОТИПУХЛИННОЇ ТЕРАПІЇ

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

Мета. Вивчити характер змін експонування поверхневих гліканів лімфоцитів периферичної крові хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз за умов протипухлинної терапії.

Матеріал та методи. Досліджували характер експонування поверхневих глікотопів лімфоцитів периферичної крові хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз за умов протипухлинної терапії з використанням набору з семи лектинів, мічених ФІТЦ та моноклональних антитіл до Tn-антигену та вторинних антитіл до імуноглобулінів миші, кон'югованих з ФІТЦ для виявлення експонування Tn-антигена та CD43 на лімфоцитах крові. Цитостатична (СОР-терапія) включала циклофосфамід, вінкристин (онковін), преднізолон. Реєстрацію даних проводили на проточному цитометрі Beckman Coulter EPICS.

Результати. Кількість лімфоцитів здорових донорів з позитивною реакцією на ConA, PHA-L, SNA, MAA-II та α1-кислий глікопротеїн склала 16,0±3,0%, 23,0±2,3%, 15,0±1,5%, 25,0±1,8% та 15,0±1,3% відповідно. Кількість LABA-, UEA I-позитивних становила 0,90±0,03% та 2,9±0,2%, відповідно, а зв'язування з антитілами до Tn- та CD43-антигенів було відсутнім. У крові хворих на хронічний лімфолейкоз рівні ConA-, SNA- та MAA-II-позитивних клітин щодо норми зростали відповідно у 2,2, 3,7 та 2,6 разів. Кількість LABA- та UEA I-позитивних клітин підвищувалася в 11 ($p<0,01$) та 23 ($p<0,001$) рази і становила 10,5±0,5% та 67,5±5,5 % відповідно. Кількість лімфоцитів у хворих, які виявили на своїй поверхні CD43-антиген, зростала у 72, а Tn-антиген – у 80 разів. Під дією СОР-терапії майже наполовину було знижено рівень LABA- та UEA I-позитивних лімфоцитів, на третину – MAA II-позитивних клітин та лімфоцитів, що взаємодіють з антитілами до CD43- та Tn антигену. Рівень PHA-L-позитивних лімфоцитів у крові хворих на хронічний лімфолейкоз після проходження СОР-терапії підвищився на 18,0±2,0% і майже не відрізнявся від отриманих у контрольній групі.

Висновки. У хворих на хронічний лімфолейкоз у лімфоцитах периферичної крові змінюється структура глікокон'югатів, що проявляється у посиленні експонування L-фукози, α-маннози та N-ацетилнейрамінової кислоти, що підтверджено значним зростанням відносно контролю кількості ConA-, SNA- , MAA-II-, LABA- та UEA I-позитивних клітин. У хворих на хронічний лімфолейкоз виявлено значне зростання кількості лімфоцитів, які виявляли на своїй поверхні маркери канцерогенезу CD43- та Tn-антигени. СОР-терапія достовірно знизила рівень LABA-, UEA I- та MAA II-позитивних клітин, а також частково Tn –та CD43-антиген-позитивних лімфоцитів, що свідчить про її позитивний вплив на лікування хронічного лімфолейкозу.

Ключові слова: В-клітинний хронічний лімфолейкоз, лектини, моно- та поліклональні антитіла, мембрани лімфоцитів, глікани, глікокон'югати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом комплексних тем «Посттрансляційні зміни (модифікації) білків за умов патологічних процесів» (№ державної реєстрації 0114U001279), та «Структурно-функціональні зміни білків при оксидативно-карбонільному стресі та їх корекція під дією терапевтичних заходів» (№ державної реєстрації 0118U006025).

Вступ. В-клітинний хронічний лімфолейкоз (В-ХЛЛ) є достатньо розповсюдженим різновидом злоякісних лімфом, які супроводжуються накопиченням зрілих злоякісних В-лімфоцитів у крові, кістковому мозку, лімфатичних вузлах, печінці та селезінці. Функціональна неповноцінність цих клітин з порушеним механізмом антитілоутворення спричиняє у таких хворих інфекційні ускладнення [1], які часто виступають у якості сигналу для медичного обстеження і виявлення хвороби. Сучасні уявлення про патогенез В-ХЛЛ обмежені, оскільки досі достовірно не відомі конкретні генетичні вади, що призводять до цих захворювань [2]. Однак безперечним є ствердження, що генетичні зміни, пов'язані із злоякісною трансформацією, неминуче супроводжуються зміною глікозилювання білків, про що свідчать змінені глікопрофілі багатьох маркерів раку. Відомо, що глікани відіграють суттєву

роль у проліферації пухлин, інвазії, гематогенному метастазуванні та ангіогенезі [3].

Епігенетична регуляція глікозилтрансфераз у ракових клітинах призводить до створення нових гліканових структур, які вірогідно є одним з механізмів, що використовуються раковими клітинами для ухилення від імунної відповіді господаря [4]. Інструментом дослідження гліканових структур глікопротеїнів є специфічні моно- та поліклональні антитіла та комплекс лектинів – білків рослинного походження, здатних високоспецифічно зв'язувати залишки вуглеводів [5].

Лікування В-ХЛЛ включає комбінації цитостатичної і променевої терапії, які спрямовані в першу чергу на зниження кількості лейкозних клітин [1]. Показанням до початку хіміотерапії є перехід захворювання в активну стадію (II-III, за класифікацією K.R. Rai), наростання лейкоцитозу (вище $50x10^9$/л) та інші клінічні та біохімічні показники, такі як аутоімунні цитопенії, прогресуючі спленомегалія та лімфоаденопатія, зміна форми лейкоцитів під час подвоєння [6].

Цитостатична терапія включала алкілуючі агенти (наприклад, хлорамбуцил) поодинці [7] або в комплексі з антрациклінами і алкалоїдами барвінку. Наприклад, сполучення циклофосфаміду, вінкристину та преднізолону відповідають COP-терапії, а долучення до цього комплексу препаратів доксорубіцину – CHOP-лікуванню [8, 9]. Основними шляхами цитостатичної дії препаратів на клітину є проникнення, активація, пошкодження мішені, загибель клітини (апоптоз), або перехід у функціонально неактивну субпопуляцію «дрімаючих» клітин [10]. Мішенню алкілуючих агентів є нуклеотиди, а антрациклінів і алкалоїдів барвінку – цитоплазматичні мікротрубочки та веретено поділу клітин [11]. Загальним результатом дії цитостатичної хіміотерапії на клітину є пошкодження ліпідних компонентів плазматичних мембран, ДНК, клітинних та поверхневих білків, що викликає дисбаланс клітинного гомеостазу – клітинний стрес, який ініціює дію складного каскаду стрес-індукованих сигнальних молекул для повернення клітини до свого попереднього стану рівноваги [12]. Клітинний стрес стимулює включення «відповіді на неправильно згорнуті протеїни» в ендоплазматичному ретикулумі [13], а оскільки N- та O-глікозилювання є важливою частиною системи контролю якості та сортування згорнутих білків [14], порушення цього процесу призводить до появи глікопулу білків та ліпідів із зміненою вуглеводною структурою [15]. Вони визначають здатність клітини до взаємодії з іншими клітинами та антигенами [16,17], її здатність до апоптозу [18] або резистентності до ліків [19].

Мета дослідження. Вивчення характеру змін експонування поверхневих гліканів лімфоцитів периферичної крові хворих на В-клітинний хронічний лімфолейкоз за умов протипухлинної терапії.

Матеріал та методи дослідження. Об'єктом дослідження були лімфоцити крові хворих на хронічний лімфолейкоз (n=15) у віці 58-66 років до та після проведення курсу стандартної поліхіміотерапії за схемою COP (циклофосфамід 750 мг/м^2 в/в у 1-й день, вінкристин (онковін) 1,4 мг/м^2 в/в у 1-й день, преднізолон у дозі 40 мг/м^2 протягом 5 днів). Експресія антигену CD19$^+$ за результатами імуногістологічного та цитологічного аналізів виявлена у 85-90% клітин.

Контрольну групу становили волонтери (n=15) у віці від 55 до 65 років. Лікування за програмою COP призначалось в якості першої лінії терапії хворим на хронічний лімфолейкоз виходячи з конкретних клініко-гематологічних показників. Всі пацієнти проходили лікування у спеціалізованому відділенні онкогематологічного центру КЗ міської багатопрофільної клінічної лікарні №4 ДОР м .Дніпро. Діагноз онкологічних захворювань крові у хворих був верифікованим згідно з загальноприйнятими клінічними та морфологічними критеріями, які закріплені Наказом МОЗ України № 554 від 17.09.2007р. «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «онкологія» із доповненнями згідно з Наказом МОЗ України № 645 від 30.07.2010р. Відбір біологічного матеріалу проводили згідно принципів біоетики та медичної деонтології. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали згоду щодо участі у ньому. Були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Виділення лімфоцитів з гепаринізованої крові (20-25 ОД гепарину на 1 мл крові) проводили за модифікованим методом A. Boyum [20]. Для отримання В-лімфоцитів у контрольній групі суспензію лімфоцитів поділяли на фракції Т- і В-клітин, використовуючи колонки з синтетичної ватою за методом P.Terasaki. Життєздатність клітин визначали за допомогою триптанового синього (вона була більше 90%).

Експонування α_1-кислого глікопротеїну (АГП) і фібронектину (ФН) визначали з використанням поліклональних антитіл до АГП (Life Span Biosciences, USA) та вторинних антитіл кролика, мічених фікоеритрином (Santa Cruz, USA), а також моноклональних антитіл до матриксного ФН (AbD Serotec, UK) та відповідних вторинних антитіл до імуноглобулінів миші, кон'югованих з флуоресцеїнізотіоціонатом – ФІТЦ (Millipore, USA). Експонування **Tn-антигену та CD43 на лімфоцитах крові** визначали з використанням моноклональних антитіл до **Tn-антигену** та вторинних антитіл до іму-

ноглобулінів миші, кон'югованих з ФІТЦ (Millipore, USA).

Для дослідження експонування гліканів на мембранах лімфоцитів використовували набор із семи лектинів, мічених ФІТЦ: ConA – лектин канавалії звичайної: *Canavalia ensiformis* (Лектинотест, Україна); PHA-L – фітогемаглютинин L: *Phytohemagglutinin L* (Лектинотест, Україна); LABA – лектин кори золотого дощу звичайного: *Laburnum anagiroidus* (Лектинотест, Україна); UEA I – лектин дроку англійського: *Ulex europaeus agglutinin* (Vector Laboratories, USA); MAA II – лектин маакії амурської: *Maackia amurensis* (Vector Laboratories, USA); SNA – лектин бузини чорної: *Sambucus nigra* (Лектинотест, Україна).

Реєстрацію даних проводили на проточному цитометрі Beckman Coulter EPICS. Обробку результатів робили за допомогою програми FCS3 Express.

Результати дослідження та їх обговорення. Дослідження гліканових профілів мембранних глікопротеїнів лімфоцитів показало, що кількість лімфоцитів з позитивною реакцією на ConA, PHA-L, SNA, MAA-II та α_1-кислий глікопротеїн, які циркулюють в кровообігу здорових донорів, коливалась в межах значень від 15 до 25 відсотків та становила 16,0±3,0%, 23,0±2,3%, 15,0±1,5%, 25,0±1,8% та 15,0±1,3%, відповідно. Досить високий показник рівню лімфоцитів, які взаємодіяли, був отриманий з використанням антитіл до фібронектину та становив майже 72,0±6,0 відсотків. Зв'язування з іншими ФІТЦ-кон'югатами лектинів або антитілами в групі контролю було незначним або практично відсутнім. Так, кількість LABA-, UEA I-позитивних становила 0,90±0,03% та 2,9±0,2%, відповідно, а зв'язування з антитілами до Tn- та CD43-антигенів було відсутнім (**рис. 1**).

У групі хворих на ХЛЛ спостерігався перерозподіл лектин-позитивних лімфоцитів: рівні ConA-, SNA- та MAA-II-позитивних клітин зростали щодо контролю відповідно у 2,2, 3,7 та 2,6 рази. Ці дані свідчать, що у глікановому профілі глікопротеїнів лімфоцитів хворих зросли рівні α-D- маннози та N-ацетілнейрамінової кислоти.

Відомо, що маннозозбагачені глікани входять до складу патоген-асоційованих молекул, які сигналізують про чужорідні антигени та ініціюють активацію макрофагів, виступаючи у якості мітки біологічної небезпеки для залучення імунних клітин [21]. Кількість LABA- та UEA I-позитивних клітин периферичної крові хворих на ХЛЛ підвищувалась в 11 ($p<0,01$) та 23 ($p<0,001$) рази і становила 10,5±0,5% та 67,5±5,5%, відповідно. Це свідчить про зростання в гліканових профілях лімфоцитів хворих залишків L-фукози та α-D галактози. Кількість PHA-L-позитивних лімфоцитів периферичної крові хворих на ХЛЛ знижувалась на 83% ($p<0,01$) порівняно з контролем, а рівень АГП-позитивних лімфоцитів був знижений на 62%. Щодо фібронектину у хворих кількість антиген-позитивних лімфоцитів не відрізнялась від контролю (**рис. 1**) .

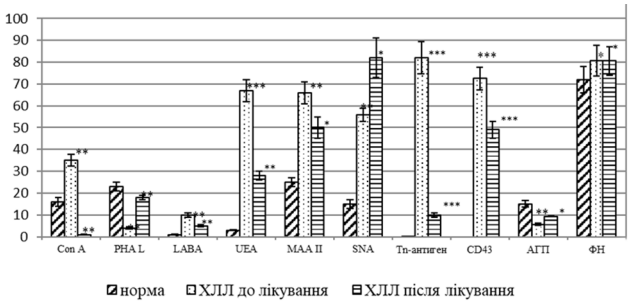

Рис. 1 – Кількість лімфоцитів із поверхневою локалізацією глікотопів до ФІТЦ-мічених лектинів та антитіл до Tn-антигену та CD43, АГП та фібронектину у периферичній крові хворих на хронічний лімфолейкоз до проведення та після проведення COP-терапії

Примітка: * – вірогідна різниця у порівнянні з контрольною групою норми при $p<0,05$; ** – $p<0,01$, *** – при $p<0,001$.

Найбільшу різницю між показниками в контрольній групі та групі хворих було відзначено при використанні антитіл до Tn- та CD43-антигенів. У хворих на хронічний лімфолейкоз кількість лімфоцитів, яка виявляла на своїй поверхні CD43-антиген, зростала у 72, а Tn-антиген – у 80 разів. Антиген Tn (GalNAcα1-Ser / Thr) являє собою неоантиген, який аномально експресується в багатьох карциномах людини. Його експресія корелює з метастазуванням і негативним прогнозом перебігу хвороби [22].

У свою чергу CD43-антиген це одноланцюговий мембранний глікопротеїн з високим ступенем О-глікозилювання та сіалізації. Слабка експресія CD43-антигену спостерігається на поверхні В-лімфоцитів, що покояться, але після їх активації відзначають підвищення його експресії. CD43 запобігає клітинній адгезії, приймає участь у ремоделюванні морфології Т-клітин та регулює міжклітинні взаємодії під час руху лімфоцитів. Експресія CD43 викликає індукцію функціонально активного білка-супресора пухлини p53, але у разі дефіциту p53 CD43 сприяє проліферації та життєздатності пухлини [23].

Значне зростання лімфоцитів, які виявляли на своїй поверхні ці антигени, свідчить про глибокі патологічні зміни у структурі глікобіому мембран лімфоцитів у хворих на ХЛЛ. Під дією COP-терапії майже наполовину був знижений рівень LABA- та UEA I-позитивних лімфоцитів, на третину – MAA II-позитивних клітин та лімфоцитів, які взаємодіяли з антитілами до CD43-антигену.

Слід однак відзначити, що жоден з цих параметрів не досягав контрольних значень. При використанні лектину канавалії звичайної зв'язування з ФІТЦ-міченим кон'югатом було зафіксовано лише у одного відсотка клітин, отже, було значно нижчим за норму. Дослідження рівню PHA-L-позитивних лімфоцитів у крові хворих на ХЛЛ після проходження алкілуючої терапії показали, що значення цього показнику підвищилося на 18,0±2,0% і майже не відрізнялось від отриманих в контрольній групі (**рис. 1**).

Після проведення COP-терапії кількість АГП- та SNA-позитивних лімфоцитів у хворих на ХЛЛ зростала приблизно в 1,5 рази. У випадку використання антитіл до АГП це зростання було пов'язано з наближенням значень цього показника до контрольних. Однак кількість SNA-позитивних лімфоцитів, які експресують N-ацетілнейрамінову кислоту, продовжувала збільшуватись навіть під дією COP-терапії. Зміни сіальованості термінальних гліканів клітинних мембран вважають одним із суттєвих факторів інвазійного зростання пухлин [24, 25].

Висновки

1. У хворих на ХЛЛ у лімфоцитах периферичної крові виявлені зміни структури глікокон'югатів, що проявляються у посиленні експонування L-фукози, α-маннози та N-ацетилнейрамінової кислоти, що підтверджено значним зростанням відносно контролю кількості ConA-, SNA- , MAA-II-, LABA- та UEA I-позитивних клітин.
2. У хворих на хронічний лімфолейкоз виявлено значне зростання кількості лімфоцитів, які виявляли на своїй поверхні маркери канцерогенезу CD43- та Tn-антигени.
3. COP-терапія достовірно знизила рівень LABA-, UEA I- та MAA II-позитивних клітин, а також частково Tn –та CD43-антиген-позитивних лімфоцитів, що свідчить про її позитивний вплив на лікування хронічного лімфолейкозу.

Перспективи подальших досліджень. Виявлені якісні зміни гліканових профілів глікокон'югатів мембран лімфоцитів хворих на ХЛЛ потребують подальшого дослідження їх кількісної презентації на мембранах клітин для розуміння ступеня їх пошкодження, створення профілів гліканових змін глікокон'югатів з метою уточнення діагнозу а також оцінки ефективності лікування. Для цього необхідне вивчення щільності розташування змінених глікотопів на мембранах досліджуваних клітин.

References

1. Lapovets LE, Swan GB, Yastremskaya OO. *Vibrani lekcії z laboratornoї medicini. Chastina I. Gematologichni doslidzhennya* [Selected lectures of Laboratory Medicine. Part I. Hematological study]. 2013. s. 192-193 [Ukrainian]
2. Mohr A, Cumin M, Bagacean C, Pochard P, Le Dantec C, Hillion S, et al. The regulatory capacity of B cells directs the aggressiveness of CLL. *Oncoimmunology*. 2018 Dec 12;8(3):1554968. PMID: 30723588. PMCID: PMC6350696. doi: 10.1080/2162402X.2018.1554968
3. Rodrigues Mantuano N, Natoli M, Zippelius A, Läubli H. Tumor-associated carbohydrates and immunomodulatory lectins as targets for cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2020 Oct;8(2):e001222. PMID: 33020245. PMCID: PMC7537339. doi: 10.1136/jitc-2020-001222
4. Yehuda S, Padler-Karavani V. Glycosylated Biotherapeutics: Immunological Effects of N-Glycolylneuraminic Acid. *Front Immunol*. 2020 Jan 23;11:21. PMID: 32038661. PMCID: PMC6989436. doi: 10.3389/fimmu.2020.00021
5. Lutsik MD, Kusen' SI. Issledovaniye membrannykh glikoproteinov eritrotsitov s primeneniyem lektinov [Study of erythrocyte membrane glycoproteins using lectins]. *Ukr Biokhim zhurn*. 1987;59(6):3-8. [Russian]
6. Hnatiuk OS, Tsymbal DO, Minchenko DO, Khita OO, Viletska YM, Rundytska OV, et al. Insulin receptor substrate 1 gene expression is strongly up-regulated by HSPB8 silencing in U87 glioma cells. *Endocrine Regulations.* 2020;54(4):231-243. PMID: 33885248. doi: 10.2478/enr-2020-0026
7. Lee Y. Roles of circadian clocks in cancer pathogenesis and treatment. *Exp Mol Med.* 2021;53:1529-1538. PMID: 34615982. PMCID: PMC8568965. doi: 10.1038/s12276-021-00681-0
8. Li HX. The role of circadian clock genes in tumors. *Onco Targets Ther.* 2019;12:3645-3660. PMID: 31190867. PMCID: PMC6526167. doi: 10.2147/OTT.S203144
9. Cheson BD, Bennett JM, Grever M, Kay N, Keating MJ, O'Brien S, et al. National Cancer Institute-sponsored Working Group guidelines for chronic lymphocytic leukemia: revised guidelines for diagnosis and treatment. *Blood.* 1996;87:4990-4907. PMID: 8652811. doi: 10.1182/blood.V87.12.4990.bloodjournal87124990
10. Wierda WG, O'Brien SM. Initial therapy for patients with chronic lymphocytic leukemia. *Semin Oncol*. 2006;33:202-209. PMID: 16616067. doi: 10.1053/j.seminoncol.2006.01.014
11. Moreton P, Kennedy B, Lucas G, Leach M, Rassam SM, Haynes A, et al. Eradication of minimal residual disease in B-cell chronic lymphocytic leukemia after alemtuzumab therapy is associated with prolonged survival. *J Clin Oncol.* 2005 May 1;23(13):2971-9. PMID: 15738539. doi: 10.1200/JCO.2005.04.021

12. Wierda WG. Current and investigational therapies for patients with CLL. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2006;285-294. PMID: 17124074. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.285
13. Hannun YA. Apoptosis and the dilemma of cancer chemotherapy. *Blood.* 1997 Mar 15;89(6):1845-53. PMID: 9058703. doi: 10.1182/blood.V89.6.1845
14. Stavrovskaya AA. Cellular mechanisms of multidrug resistance of tumor cells. *Biochemistry (Mosc).* 2000 Jan;65(1):95-106.
15. Samali A, Fulda S, Gorman AM, Hori O, Srinivasula SM. Cell Stress and Cell Death. *Int J Cell Biol.* 2010;2010:245803. PMID: 20339528. PMCID: PMC2843860. doi: 10.1155/2010/245803
16. Oslowski CM, Urano F. Measuring ER stress and the unfolded protein response using mammalian tissue culture system. *Methods Enzymol*. 2011;490:71-92. PMID: 21266244. PMCID: PMC3701721. doi: 10.1016/B978-0-12-385114-7.00004-0
17. Boscher C, Dennis JW, Nabi IR. Glycosylation, galectins and cellular signaling. *Curr Opin Cell Biol*. 2011;23(4):383-392. PMID: 21616652. doi: 10.1016/j.ceb.2011.05.001
18. Stanley P. Golgi Glycosylation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011 Apr 1;3(4):a005199. PMID: 21441588. PMCID: PMC3062213. doi: 10.1101/cshperspect.a005199
19. Häuselmann I, Borsig L. Altered tumor-cell glycosylation promotes metastasis. *Front Oncol*. 2014 Feb 13;4:28. PMID: 24592356. PMCID: PMC3923139. doi: 10.3389/fonc.2014.00028
20. Boyum A. Separation of leukocytes from blood and bone marrow. *Scand J Clin Lab Investig*. 1968;21(97):1-9.
21. Zyganshina MM, Dolgushin NV, Kulikova GV, Fayzullina NM, Dovgan' AA, Abdurakhmanova NF, et al. Otsenka ekspressii glikanov v epitelial'nykh strukturakh endometriya kak prediktivnyy faktor retseptivnosti endometriya [Evaluation of glycan expression in the epithelial structures of the endometrium as a predictive factor for endometrial receptivity]. *Ginekologiya.* 2020;22(6):38-43. [Russian]
22. Matsumoto Y, Kudelka MR, Hanes MS, Lehoux S, Dutta S, Jones MB, et al. Identification of Tn antigen O-GalNAc-expressing glycoproteins in human carcinomas using novel anti-Tn recombinant antibodies. *Glycobiology.* 2020 Apr 20;30(5):282-300. PMID: 32415964. PMCID: PMC7724743. doi: 10.1093/glycob/cwaa044
23. Gluzman DF, Sklyarenko LM, Ivanovskaya TS. Monoklonal'nyye antitela i immunotsitokhimicheskiye metody v diagnostike V-kletochnykh nekhodzhkinskikh limfom [Monoclonal antibodies and immunocytochemical methods in the diagnosis of B-cell non-Hodgkin's lymphomas]. Onkologíya. 2015;3(39). [Russian]. Available from: https://health-ua.com/article/6651-monoklonalnye-antitela-i-immunotcitohimicheskie-metody-v-diagnostike-vkleto
24. Gnedkova IA, Lisyaníy II, Stanetskaya DN. Lektinsvyazívayushchiye i tumorogenníe svoystva kletok gliomí S6 [Lectin-binding and tumorigenic properties of C6 glioma cells]. *Onkologiya*. 2015;17(1):4-11. [Russian]
25. Netronina O, Peleshenko H, Maslak H. Glycosylation of blood lymphocytes in inflammatory processes. *Aktual'ni problemy suchasnoyi biokhimiyi, klitynnoyi biolohiyi ta fiziolohiyi: materialy V Mizhnarodnoyi naukovoyi konferentsiyi m. Dnipro, 2020.* Dnipro: Vydavnytstvo «Lira»; 2020. p. 113.

УДК 612.017:577.112.577.15.616.15-07

ИЗМЕНЕНИЯ ГЛИКАНОВЫХ ДЕТЕРМИНАНТ МЕМБРАН ЛИМФОЦИТОВ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ КРОВИ БОЛЬНЫХ В –КЛЕТОЧНЫМ ХРОНИЧЕСКИМ ЛИМФОЛЕЙКОЗОМ В УСЛОВИЯХ ПРОТИВООПУХОЛЕВОЙ ТЕРАПИИ

Маслак А. С., Черненко Г. П., Байбаков В. М., Виселко А. Д., Письменецкая И. Ю., Копацкая М. В., Коновалова Е. С.

Резюме. *Цель.* Изучить характер изменений экспонирования поверхностных гликанов лимфоцитов периферической крови больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом в условиях противоопухолевой терапии.

Материал и методы. Исследовали особенности экспонирования поверхностных гликотопов лимфоцитов периферической крови больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом в условиях противоопухолевой терапии с использованием набора из семи лектинов, меченых ФИТЦ и антител к CD43 и Tn-антигенам. Цитостатическая терапия (СОР-терапия) включала циклофосфамид, винкристин (онковин), преднизолон. Регистрацию данных проводили на проточном цитометре Beckman Coulter EPICS.

Результаты. Количество лимфоцитов здоровых доноров с положительной реакцией на ConA, PHA-L, SNA, MAA-II и α1-кислый гликопротеин составило 16,0±3,0%, 23,0±2,3%, 15,0±1,5%, 25,0±1,8% и 15,0±1,3% соответственно. Количество LABA-, UEA I-положительных лимфоцитов составляло 0,90±0,03% и 2,9±0,2%, соответственно, а связывание с антителами к Tn- и CD43-антигенам отсутствовало. В крови больных хроническим лимфолейкозом уровни ConA-, SNA- и MAA-II-положительных лимфоцитов относительно контроля возрастали соответственно в 2,2, 3,7 и 2,6 раза. Количество LABA- и UEA I-положительных лимфоцитов повышалось в 11 ($p<0,01$) и 23 ($p<0,001$) раза и составило 10,5±0,5% и 67,5±5,5 % соответственно. Количество лимфоцитов у которых был обнаружен CD43-антиген,

возросло в 72, а Tn-антиген – в 80 раз. Под действием СОР-терапии почти наполовину был снижен уровень LABA- и UEA I-положительных лимфоцитов, на треть – MAA II-положительных клеток и лимфоцитов, взаимодействующих с антителами к CD43- и Tn антигену. Уровень PHA-L-положительных лимфоцитов в крови больных хроническим лимфолейкозом после прохождения алкилирующей терапии повысился на 18,0±2,0%, и почти не отличался от полученных в контрольной группе.

Выводы. У больных хроническим лимфолейкозом в лимфоцитах периферической крови изменяется структура гликоконъюгатов, проявляющаяся в усилении экспонирования L-фукози, α-маннози та N-ацетилнейрамінової кислоти кислоты, что подтверждено значительным ростом по отношению к контролю количества ConA-, SNA-, MAA-II-, LABA I-положительных клеток. У больных хроническим лимфолейкозом выявлен значительный рост количества лимфоцитов, у которых обнаружили маркеры канцерогенеза CD43- и Tn-антигены. СОР-терапия достоверно снизила уровень LABA-, UEA I- и MAA II-положительных клеток, а также частично Tn- и CD43-антиген-положительных лимфоцитов, что свидетельствует о ее положительном влиянии на лечение хронического лимфолейкоза.

Ключевые слова: В-клеточный хронический лимфолейкоз, лектины, моно- и поликлональные антитела, мембраны лимфоцитов, гликаны, гликоконъюгаты.

UDC 612.017: 577.112.577.15.616.15-07

Changes in Glycanic Determinants of Lymphocytes Membranes in Peripheral Blood in Patients with B-Cell Chronic Lymphocytic Leukemia under Antitumor Therapy

Maslak G. S., Chernenko G. P., Baibakov V. M., Viselko A. D., Pismenetska I. Yu., Kopatska M. V., Konovalova O. S.

Abstract. *The purpose of the study* was to study the nature of changes in the exposure of surface glycans of peripheral blood lymphocytes in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia under conditions of antitumor therapy.

Materials and methods. We studied the features of exposure of surface glycotopes of peripheral blood lymphocytes in patients with B-cell chronic lymphocytic leukemia under conditions of antitumor therapy using a set of seven lectins labeled with FITC and monoclonal antibodies to Tn-antigen- FITC for the detection of Tn antigen and CD43 exposure on blood lymphocytes. Cytostatic therapy included cyclophosphamide, vincristine (oncovin), prednisolone. Data were recorded on a Beckman Coulter EPICS flow cytometer. The results were processed using FCS3 Express.

Results and discussion. The number of lymphocytes of healthy donors with a positive reaction to ConA, PHA-L, SNA, MAA-II and α1-acid glycoprotein amounted to 16.0±3.0%, 23.0±2.3%, 15.0±1.5%, 25.0±1.8% and 15.0±1.3%, respectively. The number of LABA-, UEA I-positive lymphocytes was 0.90±0.03% and 2.9±0.2%, respectively, and there was no binding to antibodies to Tn- and CD43-antigens. In the blood of patients with chronic lymphocytic leukemia, the level of ConA-, SNA- and MAA-II-positive lymphocytes increased relative to control by 2.2, 3.7 and 2.6 times, respectively. The number of LABA- and UEA I-positive lymphocytes in patients with chronic lymphocytic leukemia increased by 11 ($p < 0.01$) and 23 ($p < 0.001$) times and amounted to 10.5±0.5% and 67.5±5.5% respectively. The number of lymphocytes with CD43 antigen on their surface increased by 72 times, and the Tn antigen increased by 80 times. Cytostatic therapy reduced the level of LABA- and UEA I-positive lymphocytes by almost half, and MAA II-positive cells and lymphocytes interacting with antibodies to CD43 and Tn antigen by a third. The level of PHA-L-positive lymphocytes in the blood of chronic lymphocytic leukemia patients after undergoing alkylating therapy increased by 18.0±2.0% and almost did not differ from those obtained in the control group.

Conclusion. 1. In chronic lymphocytic leukemia patients, the structure of glycoconjugates in peripheral blood lymphocytes changes, manifested in increased exposure of L-fucose, α-mannose and N-acetylneuraminic acid, which is confirmed by a significant increase in relation to the control of the number of ConA-, SNA-, MAA-II-, LABA I-positive cells.

2. Patients with chronic lymphocytic leukemia showed a significant increase in the number of lymphocytes, in which the markers of carcinogenesis CD43 and Tn antigens were found.

3. Cytostatic therapy significantly reduced the level of LABA-, UEA I- and MAA II-positive cells, as well as partially Tn- and CD43-antigen-positive lymphocytes, which indicates its positive effect on the treatment of chronic lymphocytic leukemia

Keywords: B-cell chronic lymphocytic leukemia, lectins, mono- and polyclonal antibodies, lymphocyte membranes, glycans, glycoconjugates.

ORCID and contributionship
Ganna S. Maslak : 0000-0003-3573-8606 A,B,D,F
Galina P. Chernenko : 0000-0001-9340-6269 A,D,E,F
Vladimir M. Baibakov : 0000-0001-8632-103X A,E
Andrey D. Viselko : 0000-0002-8347-4310 C,E
Iryna Yu. Pismenetska : 0000-0002-5223-0903 C,E
Mariya V. Kopatska : 0000-0003-1760-2617 C,D,E
Helena S. Konovalova : 0000-00017816-1320 B,C,D

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

CORRESPONDING AUTHOR
Galina P. Chernenko
Dnipro Medical Institute Traditional and Non-traditonal Medicine
Department of Fundamental Disciplines
17, Sevastopolskaya St., Dnipro 49001, Ukraine
tel: +380968169694, e-mail: golem0104@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.148
UDC 616.12–008.331.1–085
Meretskyi V., Meretska I.

COMPARATIVE PHARMACOTHERAPY OF HYPERTENSION

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University, Ukraine

The purpose of the study. This study aims to review the practice of the utilization of antihypertensive drugs of various pharmacological groups within the condition of the therapeutic hospital in Ukrainian and Egyptian patients, adherence to treatment in patients with hypertension in Ukraine and Egypt.

Materials and methods. A study of 120 patients who were treated for hypertension II stage in a therapeutic hospital in Ternopil and Cairo was conducted. All subjects completed a questionnaire that included personal, socio-demographic, and medical data. The number and type of hypotensive drugs or drug combinations were analyzed.

Results and discussion. Regarding the pharmacotherapy of hypertension the use of β-blockers among Ukrainian participants did not differ from Egyptian. The use of calcium channel antagonists was a little bit higher among Egyptians than Ukrainians. Diuretics were used more often by Ukrainians than by Egyptians. The use of ACEI/ARBs surpassed the use of all other classes of antihypertensives among both groups. Whereas the ACEI/ARBs use among Egyptians was lower than Ukrainians. In this study we conducted a determination of compliance which was defined as an act of adhering to the regimen of care recommended by the clinician and persisting with it over time. The majority of Ukrainian and Egyptian patients with hypertension do not always perform the doctor's prescription. The reason for the unfull implementation of medical prescriptions with the same frequency was called deficiency of funds and forgetfulness. Near 80% of Ukrainian respondents are ready to complete the prescription with understanding, however, 14% of the patients stated that they were not always ready to fulfill the prescription, and the smallest part of patients did not think it was necessary to follow the regularity of treatment and treatment regimen. We noted no significant difference in the adherence to antihypertensive therapy between Ukrainian and Egyptian participants.

Early discontinuation of treatment and suboptimal daily use of the prescribed regimens are the foremost common facets of poor adherence to treatment as well as non-adherence to antihypertensive therapy correlates with a better risk of cardiovascular events.

Conclusion. ACEI/ARBs are the most commonly used group of antihypertensive drugs among Ukrainian and Egyptian patients. The majority of Ukrainian and Egyptian participants with hypertension do not always perform the doctor's prescription. Only 50% had an objective reason for insufficient compliance.

Keywords: hypertension, antihypertensive drugs, pharmacotherapy, treatment regimen, compliance.

Introduction. Hypertension (HTN) is one of the foremost preventable causes of premature morbidity and mortality worldwide. The diagnosis, treatment, and follow-up of patients with hypertension are one of the most common interventions in primary care, accounting for approximately 12% of primary care consultation episodes and approximately £1 billion in drug costs [1, 2].

Hypertension is a common chronic disease amenable to regulate by appropriate medication or adopting relevant lifestyle modifications. The medication treatment of HTN is established on exceptionally strong prove, supported by the most important number of outcomebased RCTs in clinical pharmaceuticals. Meta-analyses of RCTs counting a couple of hundred thousand patients have appeared that a 10 mmHg decrease in systolic BP or a 5 mmHg decrease in diastolic BP is said with noteworthy diminishments altogether major CV events by 20%, all-cause mortality by 10-5%, stroke by 35%, coronary events by 20%, and coronary failure by 40% [3-6]. But early discontinuation of treatment and suboptimal daily use of the prescribed regimens are the foremost common facets of poor adherence to treatment as well as non-adherence to antihypertensive therapy correlates with a better risk of CV events [7]. Low adherence to the prescribed medications can affect near 50% of patients with apparently resistant hypertension, which poor adherence is strongly and inversely correlated with the number of pills prescribed. Early recognition of a scarcity of adherence might reduce the number of costly investigations and procedures (including interventional treatment), and avoid the prescription of unnecessary drugs [7, 8].

The purpose of the study. This study aims to review the practice of the utilization of antihypertensive drugs of various pharmacological groups within the condition of the therapeutic hospital in Ukrainian and Egyptian patients, adherence to treatment in patients with HTN in Ukraine and Egypt.

Materials and methods. This study was conducted on 60 patients attending hospital in Egypt for HTN management. The analysis of 60 cases of

hospital patients, who were treated in the Ternopil clinical 3rd hospital with a diagnosis of Hypertension disease was performed. Patients were homogeneous in age, stage of disease (Hypertension disease II stage) and duration of illness (8.7±2.6 years). Hypertension diagnostics was performed according to 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines [8]. The study protocol conformed to the ethical guidelines of Helsinki's Declaration and was approved by the Bioethics Commission of I. Horbachevsky Ternopil State Medical University (Protocol 24, dated 27.08.2014). Each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

All subjects completed a questionnaire that included personal, socio-demographic, and medical data. The number and type of hypotensive drugs or drug combinations were analyzed. The socio-demographic profile of Egyptian participants shows that the mean age was 57.3±9.8 years. Considering gender 56.7% of the participants were females, while 43.3% were males. Among Ukrainian participants, there were 53.3% of male and 46.7% of female. The mean age was 59.4±8.8 years.

The present study possesses the characteristics of an observational, retrospective research, performance based on the information obtained by analyzing the observation sheets of patients diagnosed with HTN. Descriptive results were expressed as frequency, percentage, and mean±SD.

Results and discussion. The most important aspect of the pharmacological treatment of HTN is the achievement and maintenance of optimal BP numbers which requires long-term and regular administration of drugs. The proportion of Ukrainian patients treated with ACEI/ARBs was 75.1%, β-blockers – 25%, the number of patients receiving diuretics was 48.4%, calcium channel blockers – 26.7%, drug combinations – 31.3%. Regarding the pharmacotherapy of HTN in Egyptian patients, 32% of Egyptians were treated with diuretics; β-blockers, calcium channel blockers and ACEI/ARBs were used in 25%, 33%, 53%, respectively; taking 3 or more of the above classes of drugs – 14%.

The use of β-blockers among Ukrainian participants did not differ from Egyptian. The use of calcium channel antagonists was a little bit higher among Egyptians than Ukrainians. Diuretics were used more often by Ukrainians than by Egyptians. The use of ACEI/ARBs surpassed the use of all other classes of antihypertensives among both groups. Whereas the ACEI/ARBs use among Egyptians was lower than among Ukrainians.

In this study we conducted a determination of compliance which was defined as an act of adhering to the regimen of care recommended by the clinician and persisting with it over time.

The majority of Ukrainian patients with HTN do not always perform the doctor's prescription. The reason for the unfull implementation of medical prescriptions with the same frequency was called deficiency of funds and forgetfulness. Near 80% of respondents are ready to complete the prescription with understanding, however, 14% of the patients stated that they were not always ready to fulfill the prescription, and the smallest part did not think it was necessary to follow the regularity of treatment and treatment regimen. Although all 100% of those respondents wanted the most modern treatment for hypertension, in almost half of the cases, they asked for cheaper medications. At this point of the analysis of adults with HTN, we noted no significant difference in the adherence to antihypertensive therapy between Ukrainian and Egyptian participants.

There is a possibility of reducing blood pressure to optimal rates in most patients with hypertension, which requires long-term and regular administration of drugs. Current ECS guidelines suggest there is no evidence that the BP response to treatment in ethnic groups differs significantly from that reported in the general population in Europe [5]. Hypertensive black patients show a reduced antihypertensive response to RAS-blocker monotherapy, whereas they usually respond more effectively to thiazide or thiazide-like diuretics and CCBs, which in black patients may be combined with each other or with a RAS blocker, making the latter more effective [5, 9]. There is growing evidence that poor adherence to treatment – in addition to physician inertia – is the foremost important explanation for poor BP control and risk of CV events [7]. Consequently today we are talking about a "low pandemic adherence to treatment" [7, 10], and this factor can offset all efforts of doctors prescribing rational therapy. Patients with low adherence to AHT are those patients who do not attach much importance to their HTN, not fully understanding the threats of this disease, who, when well-being, refuse to take the drugs. Special technologies for improving medical literacy are needed, including outreach by counselors to improve patients' adherence to treatment.

Conclusion. ACEI/ARBs are the most commonly used group of antihypertensive drugs among Ukrainian and Egyptian patients (the frequency of use by the Egyptians was lower). The majority of Ukrainian and Egyptian participants with HTN do not always perform the doctor's prescription. Only 50% had an objective reason for insufficient compliance. Improving adherence could have significant public health implications and could improve outcomes specific to hypertension.

Perspectives of further research. Assess the control of hypertension in patients, including adherence to antihypertensive therapy for 6 and 12 months of outpatient care.

References

1. Huffman MD, Lloyd-Jones DM. Global burden of raised blood pressure: Coming into focus. *JAMA*. 2017 Jan 10; 317: 142. PMid: 28097343. doi: 10.1001/jama.2016.19685
2. Effect of intensive versus standard clinic-based hypertension management on ambulatory blood pressure (SPRINT Study Research Group). *Hypertension*. 2017; 69: 42-50. PMid: 27849563. PMCid: PMC5145774. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.08076
3. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *J Hypertens.* 2018; 36: 1953-2041.
4. GBD 2016 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioral, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet*. 2017; 390: 1345-1422. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32366-8
5. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39: 3021-3104. PMid: 30165516. doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
6. Assaad-Khalil SH, Nashaat N. Real-life effectiveness and safety of amlodipine/valsartan single-pill combination in patients with hypertension in Egypt: results from the EXCITE study. *Drugs - Real World Outcomes*. 2016; 3: 307-315. PMid: 27747834. PMCid: PMC5042938. doi: 10.1007/s40801-016-0082-5
7. Awad EY, Gwaied BE, Fouda LM, El-Gamelen HA. Compliance of hypertensive patients with treatment regimen and its effect on their quality of life. *J Nurs Health Sci*. 2015 Mar.-Apr.; 4 (2): 26-36.
8. Unger T, Borghi C, Charchar F, et al. 2020 International Society of Hypertension Global Hypertension Practice Guidelines. *Hypertension*. 2020; 75:1334-1357. PMid: 32370572. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026
9. Hardy S, Chen L, Cherrington A, et al. Racial and ethnic differences in blood pressure among US adults, 1999-2018. *Hypertension.* 2021; 78: 1730-1741. PMid: 34719937. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.18086
10. Guirguis-Blake J, Evans C, Webber E, Coppola EL, Perdue LA, Weyrich MS. Screening for hypertension in adults. Updated evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA*. 2021; 325(16): 1657-1669. PMid: 33904862. doi: 10.1001/jama.2020.21669

УДК 616.12–008.331.1–085

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ФАРМАКОТЕРАПИЯ ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ

Мерецкий В. Н., Мерецкая И. В.

Резюме. *Цель работы* – проанализировать практику применения антигипертензивных препаратов различных фармакологических групп в условиях терапевтического стационара у пациентов в Украине и Египте, приверженность к лечению у пациентов с гипертонией.

Материал и методы. Проведено исследование 120 пациентов, находившихся на лечении по поводу гипертонической болезни в терапевтическом стационаре больниц Тернополя и Каира. Все больные были проанализированы в зависимости от длительности применения гипотензивной терапии, спектра фармакологических групп антигипертензивных лекарственных средств и соблюдения режима фармакотерапии.

Результаты. Частота применения β-адреноблокаторов при лечении гипертонии среди украинских пациентов не отличалась от такой у пациентов из Египта. При лечении египтян антагонисты кальциевых каналов использовались несколько чаще, чем украинцев. Диуретики чаще использовали украинские больные, чем египтяне. Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента / блокаторов рецепторов ангиотензина превзошло использование всех других классов антигипертензивных средств в обеих группах обследованных пациентов.

В данном исследовании проанализирована приверженность лечению в обеспечении эффективного контроля артериальной гипертензии, которая определялась как прием препаратов согласно назначения врача в течение соответствующего срока. Около 80% как украинских, так и египетских респондентов с пониманием отнеслись к необходимости регулярного лечения и готовности следовать схеме, назначенной врачом. Однако большинство пациентов из обеих стран не всегда придерживались назначенной фармакотерапии.

Вывод. ИАПФ/БРА – группа антигипертензивных препаратов, которая наиболее часто применялась обследованными пациентами. Большинство больных обеих стран не всегда придерживались рекомендованных схем терапии. Важным резервом повышения эффективности лечения артериальной гипертензии является улучшение приверженности терапии, особенно в условиях необходимости длительного приема препаратов.

Ключевые слова: гипертония, антигипертензивные препараты, фармакотерапия, режим, приверженность лечению.

УДК 616.12–008.331.1–085

ПОРІВНЯЛЬНА ФАРМАКОТЕРАПІЯ ГІПЕРТОНІЧНОЇ ХВОРОБИ

Мерецький В. М., Мерецька І. В.

Резюме. *Мета роботи* – проаналізувати практику застосування антигіпертензивних препаратів різних фармакологічних груп в умовах терапевтичного стаціонару у пацієнтів в Україні та Єгипті, прихильність до лікування у пацієнтів з гіпертонією.

Матеріал та методи. Проведено дослідження 120 пацієнтів, які знаходились на лікуванні з приводу гіпертонічної хвороби у терапевтичних відділеннях лікарень Тернополя та Каїру. Усі хворі були проаналізовані щодо тривалості застосування гіпотензивної терапії, спектру фармакологічних груп антигіпертензивних лікарських засобів та дотримання режиму фармакотерапії.

Результати. Частота застосування β-адреноблокаторів при лікуванні гіпертонії серед українських пацієнтів не відрізнялася від пацієнтів з Єгипту. Серед єгиптян використання антагоністів кальцієвих каналів було дещо частішим, ніж в українців. Діуретики частіше використовували українські хворі, ніж єгиптяни. Застосування інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту/блокаторів рецептора до ангіотензину перевершило використання всіх інших класів антигіпертензивних засобів серед обох груп обстежених пацієнтів.

У даному дослідженні проаналізована прихильність до лікування у забезпеченні ефективного контролю артеріальної гіпертензії, яка визначалась як прийом препаратів згідно з призначенням лікаря протягом відповідного терміну. З розумінням до необхідності регулярного лікування та готовності дотримуватися схеми, призначеної лікарем, поставилися близько 80% як українських, так і єгипетських респондентів. Проте більшість пацієнтів з обох країн не завжди дотримувались призначеної фармакотерапії.

Висновок. ІАПФ/БРА – групи антигіпертензивних препаратів, що найбільш часто застосовувалися обстеженими пацієнтами. Більшість хворих обох країн не завжди дотримувались рекомендованих схем терапії. Важливим резервом підвищення ефективності лікування артеріальної гіпертнзії є покращення прихильності до терапії, особливо в умовах необхідності тривалого прийому препаратів.

Ключові слова: гіпертонія, антигіпертензивні препарати, фармакотерапія, режим, прихильність до лікування.

ORCID and contributionship:

Viktor M. Meretskyi : 0000-0002-6358-6884 [A,E,F]

Iryna V. Meretska : 0000-0002-2953-903X [B,C,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Viktor M. Meretskyi

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University,
Pharmacology with Clinical Pharmacology Department
1, Maidan Voli, Ternopil 46001, Ukraine

tel: +380689983652, mail: meretskyy@tdmu.edu.ua

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.152
УДК 616.831-002-005.1-073.7-08
Філюк І. О. [1,2], Кальбус О. І. [1,2], Шастун Н. П. [1,2], Андрейченко Д. І. [2]

ГЕМОРАГІЧНИЙ ЕНЦЕФАЛІТ ВНАСЛІДОК ПЕРЕНЕСЕНОЇ ХВОРОБИ COVID -19 (КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК)

[1]Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна
[2]КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. І.І. Мечникова» ДОР, Дніпро, Україна

COVID-19 - актуальна проблема в усьому світі, яка вражає як дихальну систему, а й викликає безліч неврологічних розладів. У зв'язку з клінічними проявами COVID-19 потрібно подальше детальне вивчення неврологічних ускладнень, таких як ішемічний та геморагічний інсульти, ураження периферичної нервової системи, запальні захворювання головного мозку. Деякі неврологічні симптоми після хвороби можуть зберігатися протягом кількох тижнів і навіть місяців. Геморагічний енцефаліт – одне з таких ускладнень COVID-19. Враховуючи зростання COVID-19 та часті неврологічні ускладнення після перенесеного захворювання, все частіше пацієнти звертаються за медичною допомогою до фахівця, наприклад, невролога, психолога, психіатра.

Мета роботи полягала в висвітленні рідкісного випадку геморагічного енцефаліту, що розвинувся на тлі перенесеної хвороби COVID-19.

Матеріал та методи. В основу роботи було покладено опис клінічного випадку геморагічного енцефаліту у хворого, який переніс COVID-19. Наведено сучасні літературні дані щодо клініко-діагностичних особливостей та лікувальних можливостей геморагічного енцефаліту.

Результати. У статті розглянуто дані про клінічні прояви COVID-19, які можуть протікати, як у легкій, так і у тяжкій формі, відображено діагностичні критерії даного захворювання, висвітлено підходи до лікування, детально розглянуто та наведено дані про основні аспекти патогенетичних механізмів, що лежать в основі. розвитку захворювання. Описані ускладнення COVID-19, як з боку центральної і периферичної нервової системи, а й із боку інших систем. Друга частина статті представлена, як клінічний випадок геморагічного енцефаліту на тлі перенесеного COVID-19, який був зафіксований у нашій лікарні. У цій частині статті докладно описуються скарги та анамнестичні дані пацієнта, дані соматичного та неврологічного огляду на момент надходження до стаціонару та в динаміці, описана тактика лікування. Особливо акцентовано увагу на когнітивних функціях у даного пацієнта, що і стане надалі приводом звернення до психіатра.

Висновки. Неврологічні ускладнення COVID-19 реєструються все частіше, що потребують пильної уваги з боку неврологів. Геморагічний енцефаліт може бути одним з таких ускладнень.

Ключові слова: COVID-19, ускладнення, геморагічний енцефаліт, нервова система.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри неврології Дніпровського державного медичного університету «Порушення нервової системи при пароксизмальних, нейроімунологічних та цереброваскулярних захворюваннях», № державної реєстрації 0119U000001.

Вступ. Інфекція COVID-19 вражає в першу чергу дихальні шляхи і легені, викликаючи гострий респіраторний синдром, для позначення якого з лютого 2020 р використовується термін «важкий гострий респіраторний синдром» (Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2, SARS-CoV-2), у подальшому ВООЗ офіційно перейменувала цей синдром в COVID-19 (коронавірусна інфекція 2019), у березні оголосила про наявність пандемії [1]. Вперше в грудні 2019 року в Ухані були виявлені випадки пневмонії і SARS-CoV-2 неясної етіології, які швидко поширилися в інших провінціях Китаю, а потім в Європі, Північній Америці та Азії. Було підтверджено, що спалах захворювання викликаний новим вірусом. Коронавірусна хвороба 2019 (COVID-19)-це нещодавно виявлена респіраторна хвороба, спричинена новим коронавірусом (SARS-CoV-2). COVID-19 переріс у глобальну пандемію і на даний час став найбільшою проблемою для суспільства [2]. Геморагічний енцефаліт при вірусних захворюваннях носить аутоімунний характер. Картина геморагічного енцефаліту, пов'язаного з COVID-19, може проявлятися різноманітними неврологічними проявами, а саме порушенням свідомості, когнітивними порушеннями, вогнищевою симптоматикою, що потребує подальшого неврологічного обстеження та нейровізуалізацію [3].

На сьогоднішній день дані досліджень дозволяють припустити можливість ураження при COVID-19 як центральної, так і периферичної нервової системи. Найбільш типовим проявом є

ішемічний інсульт, особливо у пацієнтів з важким і середньотяжким перебігом захворювання і супутньої серцево-судинною патологією. Геморагічний інсульт у пацієнтів, інфікованих SARS-CoV-2, зустрічається значно рідше, ніж гостре порушення мозкового кровообігу за ішемічним типом [3]. Всесвітня організація боротьби з інсультом (World Sroke Organization, WSO) проголошує надзвичайну важливість проблеми гострого порушення мозкового кровообігу під час пандемії COVID-19 у країнах, що розвиваються [4]. Для них характерний не лише низький рівень розвитку медицини невідкладних станів, а й загальний низький соціально-економічний рівень, що утруднює проведення карантинних заходів. Крім того, особливості етнічного складу також можуть впливати на сприйнятливість до інфекції та на тяжкість її клінічних проявів. Так, за даними літератури, перебіг захворювання є тяжчим у представників негроїдної раси [5, 6]. Наявність генетичної схильності може обумовлювати й ризик виникнення ГПМК у хворих на COVID-19. Це обумовило запуск таких наукових проектів, як COVID-19 Host Genetics [6].

Патогенез. Зв'язування SARS-Cov2 з ангіотензинперетворювальним ферментом 2 типу (АПФ2) на поверхні клітин вважається критичним етапом у патогенезі COVID-19. АПФ2 зумовлює перетворення вазоконстрикторного ангіотензину II на вазопротективний ангіотензин. Високий рівень ангіотензину II пов'язаний зі звуженням судин, захворюванням серця, нирковою дисфункцією, апоптозом та посиленням окислювальних процесів, які прискорюють старіння і сприяють нейродегенерації.

Після зв'язування з АПФ2 на поверхні респіраторного епітелію і потім на ендотеліоцитах судин вірус SARS-Cov2 викликає «цитокіновий шторм» – бурхливе вивільнення прозапальних медіаторів, таких як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин [4, 6]. Високий рівень зазначених цитокінів підвищує проникність судинної стінки, спричиняє набряк та поширення реакції запалення з наступним ураженням органів. Пряме проникнення вірусу SARS-Cov2 до головного мозку може впливати на процеси демієлінізації та нейродегенерації. За даними літератури у пацієнтів після перенесеного COVID -19 зберігалися тривалий час когнітивні порушення [4, 6].

Клініка. Енцефаліт – це гостре дифузне запальне ураження головного мозку інфекційного (рідше неінфекційного) характеру. Гостре ураження нервової системи з утворенням множинних дрібноточкових крововиливів прийнято називати геморагічним енцефалітом. Захворювання виникає гостро і частіше вражає молодих людей. Іноді йому передує респіраторна інфекція. Гістологічні зміни при енцефалітах неспецифічні, розвиваються як універсальна реакція мозку на патологічний чинник незалежно від його природи. Тканинні реакції при енцефалітах у гострий період хвороби проявляється набряком, геморагіями, проліферацією мікроглії, дегенерацією нейронів і нервових волокон. Відмічається дифузна інфільтрація нервової тканини, особливо периваскулярних просторів, мононуклеарами, плазматичними клітинами та полінуклеарами. У гострій стадії інфекції з'являються зміни судинної стінки у вигляді проліферативного ендартеріїту [6]. Симптоми енцефаліту різні залежно від збудника, локалізації процесу, перебігу хвороби. Однак спостерігаються загальні клінічні симптоми. Продромальний період триває від кількох годин до кількох днів і проявляється підвищенням температури тіла до фебрильних цифр, симптомами подразнення верхніх дихальних шляхів або травного тракту, загальномозковими симптомами (головний біль, блювання, світлобоязнь, епілептичні напади), порушення свідомості, психомоторним збудженням або психосенсорними розладами. Вогнищева симптоматика залежить від локалізації патологічного процесу і форми енцефаліту та включає симптоми випадіння (парези кінцівок, афазія) та подразнення (епілептичні напади) [6, 7].

*Діагностика***.** Діагностично цінним при енцефаліті є дослідження ліквору. Визначається лімфоцитарний плеоцитоз (від 20 до 100 клітин в 1 мкл), помірний рівень білка, підвищений тиск. В загальному аналізі крові відзначається лейкоцитоз, збільшення ШОЕ. При огляді очного дна можуть бути застійні диски зорових нервів. При проведенні ЕЕГ реєструються дифузні неспецифічні зміни, може домінувати повільна активність (тета-і дельта-хвилі). При проведенні нейровізуалізації, а саме МРТ головного мозку, зміни можна побачити вже на початку хвороби, а їх локалізація та характер можуть вказати на можливу етіологію захворювання або ж допомогти виключити інші причини неврологічних симптомів. У гострому періоді можуть бути ознаки набряку мозку [8, 9].

Принципи лікування. Розрізняють загальне і специфічне лікування енцефаліту. Загальні принципи лікування включають невідкладну терапію, тобто усунення набряку мозку та протисудомну терапію, кортикостероїди. Специфічне лікування полягає у проведенні емпіричної противірусної терапії, яка включає внутрішньовенне введення ацикловіру (до встановлення етіологічного чинника) [8, 9].

Мета роботи полягала в висвітленні рідкісного випадку геморагічного енцефаліту, що розвинувся на тлі перенесеної хвороби COVID-19.

Матеріал та методи. В основу роботи покладено опис клінічного випадку геморагічного енцефаліту у хворого, що переніс COVID-19. Наведено сучасні літературні дані щодо клініко-діагностичних особливостей та лікувальних можливостей геморагічного енцефаліту.

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. Рідні учасника дослідження були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнта.

Результати. Клінічний випадок

Представлено клінічний випадок хворого 60 років, який був ургентно госпіталізований до неврологічного відділення КП «Дніпропетровська обласна клінічна лікарня ім. Мечникова» ДОР» 19.11.2020 року. При госпіталізації контакт з пацієнтом був обмежений, відмічалась дезорієнтація в часі, місці, власній особистості.

Згідно анамнезу, зі слів родини, протягом 1 місяця періодично відмічав підвищення температури тіла 37,5º С - 39,0º С, періодичний головний біль, сухий кашель, самостійно приймав мефенамінову кислоту, за медичною допомогою звернувся не відразу. Пацієнт був консультований сімейним лікарем за місцем проживання, де було проведено рентгенографія органів грудної клітини - патології не виявлено, а також проведені лабораторні обстеження, а саме загальний аналіз крові (ознак запального процесу не виявлено). З огляду на проведене обстеження та підвищення температури тіла до 37,5º С - 39,0º С було призначено антибіотикотерапію (цефтриаксон 1 г 1 раз на день внутрішньом'язово, протягом 7 днів). Після проведеного лікування стан здоров'я пацієнта поліпшився, температура тіла нормалізувалася. Через 4 тижні у хворого знову з'явилося підвищення температури до 39º С, дезорієнтація в місці, часі, побуті, зниження повсякденної активності.

***Об'єктивно**:* АТ 120/80 мм.рт.ст., пульс 71 за хвилину. Температура 37.9º С. При аускультації у легенях дихання везикулярне, ЧД 18 за хв., тони серця приглушені, ритмічні. Живіт м'який, безболісний. В неврологічному статусі: В свідомості, частково дезорієнтований в місці, часі, просторі, власній особистості. MoCA test – 15 балів. Амнестична, семантична афазія. Менінгеальні знаки не викликаються. Зіниці D=S, фотореакції збережені. Рухи очима у повному обсязі. Лице симетричне. Мова, ковтання не порушені. Сухожильні рефлекси з рук D=S, з ніг D=S, живі. Патологічні стопні знаки – Бабінський з 2х сторін. Патологічні кістьові знаки – Россолімо з 2х сторін. М'язова сила у верхніх та нижніх кінцівках 5 балів. Координаторні проби виконує невпевнено. У позі Ромберга похитування. ФТО контролює.

Додаткові обстеження. На момент госпіталізації до неврологічного стаціонару проведено ПЛР-тест на SARS-CoV-2 (позитивний). Виконано спіральну комп'ютерну томографію органів грудної порожнини – двобічна інтерстиціальна пневмонія – об'єм ураження 55-60%. Для уточнення діагнозу проведено магнітно-резонансну томографію головного мозку (виявлено МР картину мультифокальних геморагічних вогнищ суб-супратенторіальної локалізації, множинних вогнищ гліозу). Також для уточнення когнітивних порушень проведена Монреальська когнітивна шкала-результат 15 балів.

Проведено лабораторні дослідження: Загальний аналіз крові: лейкоцити $8.19*/10^9$ л, еритроцити $5.29* 10^{12}$ л , гемоглобін 138г/л, тромбоцити $304*10^9$ л, ШОЕ 2 мм/год. Коагулограма: протромбіновий індекс 108%, МНВ 0.91.

На **рисунку** представлена картина геморагічного енцефаліту з підтвердженим COVID-19, за даними магнітно-резонансної томографії головного мозку (МРТ) картина мультифокальних геморагічних вогнищ суб-супратенторіальної локалізації, множинних вогнищ гліозу.

Враховуючи анамнестичні дані, результати соматичного та неврологічного оглядів, результати допоміжних методів дослідження був встановлений заключний діагноз «Геморагічний енцефаліт внаслідок перенесеної хвороби COVID -19».

В динаміці на фоні проведеного лікування відзначалася позитивна динаміка, покращилося загальне самопочуття, регресували когнітивні порушення (MoCA тест – 23 бали), покращилась пам'ять, пацієнт здатний до самообслуговування. По закінченню стаціонарного лікування пацієнт направлений до невропатолога, психіатра амбулаторно за місцем мешкання для подальшого нагляду та лікування.

Обговорення отриманих результатів. Згідно літературних даних, пандемія COVID-19 на сьогодні є глобальною медико-соціальною проблемою. COVID-19 насамперед уражає органи дихання, але у більшості пацієнтів у подальшому відмічаються ускладнення, так званий термін «постковідний синдром», який може тривати протягом декількох місяців, що і є приводом до звернення лікарів різних спеціальностей. Неврологічні ускладнення при COVID-19 можуть з'явитися на різних етапах даного захворювання, як на ранніх, так і пізніх, як зазначалося, головним механізмом

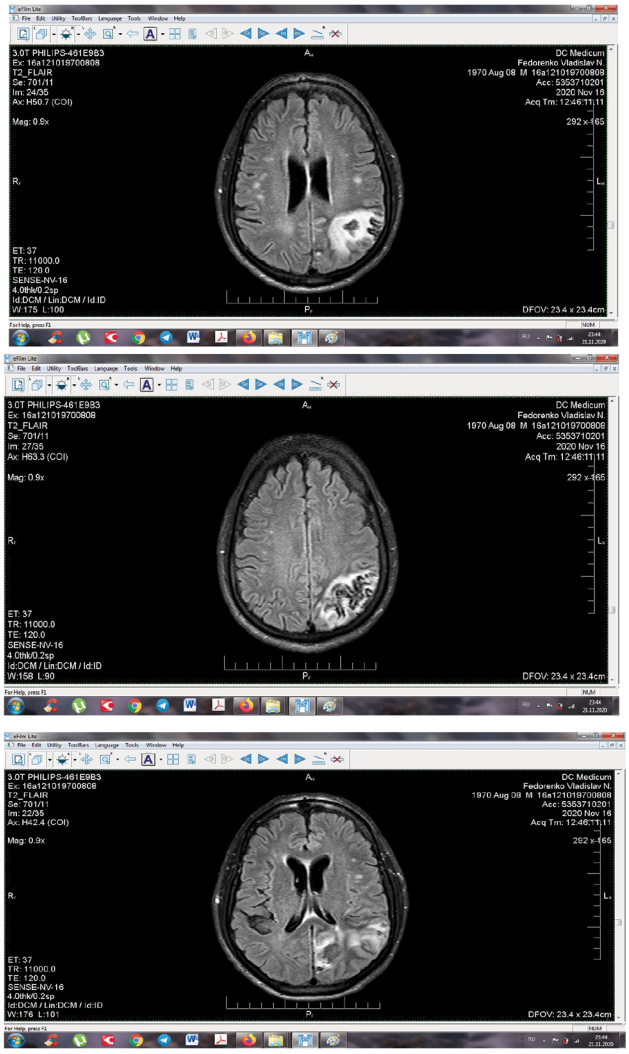

Рисунок – представлена МРТ картина головного мозку пацієнта Ф. у режимі Т2 FLAIR: гіперінтенсивний сигнал в лівій потиличній області, мультифокальні геморагічні вогнища суб-супратенторіальної локалізації

при ураженні нервової системи являється «цитокіновий шторм» – бурхливе вивільнення прозапальних медіаторів, таких як інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлин. Високий рівень зазначених цитокінів підвищує проникність судинної стінки, спричиняє набряк та поширення реакції запалення з наступним ураженням органів. Пряме проникнення вірусу SARS-Cov2 до головного мозку може впливати на процеси демієлінізації та нейродегенерації [10]. У пацієнтів, які перехворіли на COVID-19 відмічаються тривалий час такі скарги, як головний біль, головокружіння, порушення сну, зниження працездатності, зниження когнітивних функцій. COVID-19 на сьогоднішній день став причиною багатьох неврологічних розладів, ураження черепних нервів, судинних захворювань головного мозку а саме (транзиторні ішемічні атаки, гострі порушення мозкового кровообігу, PRES синдром), запальні захворювання головного мозку (енцефаліт), аутоімунні захворювання нервової системи [10]. Діагностика геморагічного енцефаліту внаслідок COVID-19 базується на анамнестичних даних, неврологічного та соматичного оглядів, оцінки когнітивних функцій та нейровізуалізації (магнітно-резонансну томографію головного мозку).

Усе вищезазначене ще раз акцентує увагу на проблемі не лише самого захворювання, але також і неврологічних ускладнень, які виникають після перенесеного захворювання. Це все спонукає пацієнтів, а також родичів пацієнтів, які перехворіли на COVID-19, звертатися до інших спеціалістів, а саме до невролога та психіатра. З огляду на численні неврологічні прояви ці самі симптоми нерідко зумовлені не інфекцією, а й іншими гострими чи хронічними неврологічними станами. Дебют однобічної слабкості, судом або диплопії може мати некоронавірусну етіологію, навіть якщо пацієнт нещодавно переніс інфекцію SARS-Cov2. COVID-19 вже сьогодні слід додати до переліку диференційної діагностики у неврологічній практиці [5].

Висновок. Представлений клінічний випадок демонструє один з варіантів перебігу енцефаліта внаслідок COVID-19 не тільки в практиці сімейного лікаря, а також і невропатолога, а саме ураження центральної нервової системи, методи діагностики та принципи лікування. З огляду на вищезазначене можна сказати, що коронавірус SARS-CoV-2 у першу чергу уражає не тільки дихальні шляхи, але і також органи мішені, такі як мозок, м'язова і імунна системи.

Перспективи подальших досліджень будуть присвячені вивченню уражень центральної нервової системи при COVID-19 у віддаленому періоді.

References

1. Belyakov NA, Rassokhin VV, Yastrebova EB. Coronavirus infectious disease COVID-19: nature of virus, pathogenesis, clinical manifestations, report 1. *HIV Infection and Immunosuppressive Disorders.* 2020;12(1):7-21. [Russian]. doi: 10.22328/2077-9828-2020-12-1-7-21
2. Carod-Artal FJ. Neurological complications of coronavirus and COVID-19. *Rev Neurol.* 2020;70(09):311–22. PMID: 32329044. doi: 10.33588/rn.7009.2020179
3. Acharya A, Kevadiya BD, Gendelman HE, Byrareddy SN. SARS-CoV-2 infection leads to neurological dysfunction. *J NeuroImmune Pharmacol.* 2020;15(2):167–73. PMID: 32447746. PMCID: PMC7244399. doi: 10.1007/s11481-020-09924-9

4. Markus HS. EXPRESS: COVID-19 and Stroke - A Global World Stroke Organisation perspective. *Int J Stroke*. 2020;15(4):361-364. PMID: 32310017. doi: 10.1177/1747493020923472
5. Li X, Zai J, Zhao Q, Nie Q, Li Y, Foley BT, et al. Evolutionary history, potential intermediate animal host, and cross-species analyses of SARS-CoV-2. *J Med Virol*. 2020;92(6):602-611. PMID: 32104911. PMCID: PMC7228310. doi: 10.1002/jmv.25731
6. Price-Haywood EG, Burton J, Fort D, Seo AL. Hospitalization and mortality among black patients and white patients with Covid-19. *N Engl J Med.* 2020;382(26):2534-2543. PMID: 32459916. PMCID: PMC7269015. doi: 10.1056/NEJMsa2011686
7. COVID-19 Host Genetics Initiative. The COVID-19 Host Genetics Initiative, a global initiative to elucidate the role of host genetic factors in susceptibility and severity of the SARS-CoV-2 virus pandemic. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(6):715-718. PMID: 32404885 PMCID: PMC7220587. doi: 10.1038/s41431-020-0636-6
8. Gates P. *Clinical Neurology. A Primer*. Elsevier; 2010. 425 p.
9. Josephson S, Hauser S. *Harrison's Neurology in Clinical Medicine*. 4th ed. NY: McGraw-Hill Education LLC; 2017. 994 p.
10. Guerrero J, Barragán L, Martínez J, Montoya J, Peña A, Sobrino F, et al. Central and peripheral nervous system involvement by COVID-19: a systematic review of the pathophysiology, clinical manifestations, neuropathology, neuroimaging, electrophysiology, and cerebrospinal fluid findings. *BMC Inf Dis*. 2021;21(1). PMID: 34078305. PMCID: PMC8170436. doi: 10.1186/s12879-021-06185-6

УДК 616.831-002-005.1-073.7-08

ГЕМОРРАГИЧЕСКИЙ ЭНЦЕФАЛИТ В РЕЗУЛЬТАТЕ ПЕРЕНЕСЕННОЙ БОЛЕЗНИ COVID -19 (КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ)

Филюк И. А., Кальбус А. И., Шастун Н. П., Андрейченко Д. И.

Резюме. COVID-19 - актуальная проблема во всем мире, которая поражает не только дыхательную систему, но и вызывает множество неврологических расстройств. В связи с клиническими проявлениями COVID-19 требуется дальнейшее детальное изучение неврологических осложнений, таких как ишемический и геморрагический инсульты, поражение периферической нервной системы, воспалительные заболевания головного мозга. Некоторые неврологические симптомы после болезни могут сохраняться в течение нескольких недель или даже месяцев. Геморрагический энцефалит - одно из таких осложнений COVID-19. Учитывая рост COVID-19 и частые неврологические осложнения после перенесенного заболевания, все чаще пациенты обращаются за медицинской помощью к специалисту, например, неврологу, психологу, психиатру. Единственная защита от COVID-19, вызывающего серьезные осложнения - вакцинация.

Цель работы заключалась в освещении редкого случая геморрагического энцефалита, развившегося на фоне перенесенной болезни COVID-19.

Материал и методы. В основу работы было положено описание клинического случая геморрагического энцефалита у больного, перенесшего COVID-19. Приведены современные литературные данные по клинико-диагностическим особенностям и лечебным возможностям геморрагического энцефалита.

Результаты. В статье рассмотрены данные о клинических проявлениях COVID-19, которые могут протекать, как в легкой, так и в тяжелой форме, отражены диагностические критерии данного заболевания, освещены подходы к лечению, подробно рассмотрены и приведены данные об основных аспектах патогенетических механизмов, лежащих в основе развития заболевания. Описаны осложнения COVID-19, не только со стороны центральной и периферической нервной системы, но и со стороны других систем. Вторая часть статьи представлена в виде клинического случая геморрагического энцефалита на фоне перенесенного COVID-19, который был зафиксирован в нашей больнице. В данной части статьи подробно описываются жалобы и анамнестические данные пациента, данные соматического и неврологического осмотра на момент поступления в стационар и в динамике, описана тактика лечения. Особенно акцентировано внимание на когнитивные функции у данного пациента, что и станет в дальнейшем поводом обращения к психиатру.

Выводы. Неврологические осложнения COVID-19 регистрируются все чаще, требующие пристального внимания со стороны неврологов. Геморрагический энцефалит может являться одним из таких осложнений.

Ключевые слова: COVID-19, осложнения, геморрагический энцефалит, нервная система.

UDC 616.831-002-005.1-073.7-08

Hemorrhagic Encephalitis after COVID-19 (Clinical Case)

Filiuk I. O., Kalbus O. I. Shastun N. P., Andreichenko D. I.

Abstract. COVID-19 is an urgent problem all over the world that affects not only the respiratory system, but also causes many neurological disorders. In connection with the clinical manifestations of COVID-19, further detailed study of neurological complications is required, such as ischemic and hemorrhagic strokes, damage to the peripheral nervous system, and inflammatory diseases of the brain. Some neurological symptoms after an illness may persist for several weeks or even months. Hemorrhagic encephalitis is one such complication of COVID-19. Taking into account the growth of COVID-19 and frequent neurological complications after a previous illness, more and more often patients will seek medical help from a specialist, such as a neurologist, psychologist, psychiatrist. The only protection against COVID-19, which causes serious complications, is vaccination.

The purpose of the study was to highlight a rare case of hemorrhagic encephalitis, which developed against the background of the previous COVID-19 disease.

Materials and methods. The work is based on a description of a clinical case of hemorrhagic encephalitis in a patient who has undergone COVID-19. The modern literature data on the clinical and diagnostic features and therapeutic possibilities of hemorrhagic encephalitis are presented.

Results and discussion. The article examines data on the clinical manifestations of COVID-19, which can occur in both mild and severe forms, reflects the diagnostic criteria of this disease, highlights treatment approaches, discusses in detail and provides data on the main aspects of the pathogenetic mechanisms underlying development of the disease. Complications of COVID-19 have been described, not only from the central and peripheral nervous system, but also from other systems. The second part of the article is presented in the form of a clinical case of hemorrhagic encephalitis against the background of the undergone COVID-19, which was recorded in our hospital. This part of the article describes in detail the patient's complaints and anamnestic data, the data of the somatic and neurological examination at the time of admission to the hospital and in dynamics, and describes the treatment tactics. Attention is especially focused on the cognitive functions of this patient, which will become the reason for seeing a psychiatrist in the future.

Conclusion. Neurological complications of COVID-19 are increasingly registered, requiring close attention from neurologists. Hemorrhagic encephalitis can be one of these complications.

Keywords: COVID-19, complication, hemorrhagic encephalitis, nervous system.

ORCID and contributionship:

Iryna Filiuk : 0000-0002-4247-3485 [A,B,C,D]
Oleksandr Kalbus : 0000-0003-0796-4825 [A,C,D,E,F]
Natalia Shastun : 0000-0002-5206-2065 [A,B]
Dmytro Andreychenko : 0000-0002-4804-0891 [B]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Iryna Filiuk

Dnipro State Medical University,
Neurology Department
14, Soborna Sq. Dnipro 49000, Ukraine
tel: +380993667503, e-mail: ifiliuk7@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.158
УДК 616.24-007.272-036.1-08-035
Шумко Г. І.[1], Рева Т. В.[1], Шупер В. О.[1],
Шумко М. І.[2], Полатайчук В. П.[3]

ВПЛИВ КЛІНІКО-АНАМНЕСТИЧНИХ ТА ПСИХОЛОГІЧНИХ ФАКТОРІВ НА ПРИХИЛЬНІСТЬ ДО ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ОБСТРУКТИВНИМ ЗАХВОРЮВАННЯМ ЛЕГЕНЬ

[1] Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
[2] ОКНП «Чернівецький обласний центр екстреної медичної допомоги та медицини катастроф», Чернівці, Україна
[3] ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», Чернівці, Україна

Метою дослідження було визначити вплив клініко-анамнестичних та психологічних факторів на рівень прихильності до лікування у пацієнтів, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень.

Матеріал та методи. Було обстежено 75 осіб, хворих хронічне обструктивне захворювання легень віком від 45 до 65 років. В дослідженні було використано клінічне обстеження пацієнтів, лабораторні, інструментальні методи дослідження, аналіз медичної документації, статистично-аналітичні, а також клініко-психопатологічний та психодіагностичний методи (шкала прихильності до лікування Morisky Medication Adherence Scale, визначення рівня суб'єктивного контролю, тривожності за допомогою методики Спілбергера–Ханіна, рівня депресії за опитувальником Бека).

Результати. За результатами проведеного тестування було виділено три групи пацієнтів: 24% пацієнтів з високим, 32% середнім та 44% низьким рівнем прихильності до призначеного їм лікування. Пацієнти з високим рівнем прихильності до лікування переважно знаходилися у шлюбі (61,11%) та мали вищу освіту (50%). Вони належали до групи С (50%) з III тяжким ступенем обмеження прохідності дихальних шляхів (50%), з високою задоволеністю інгалятором (61,11%) та регулярною комунікацією з лікарем (72,22%) ($p < 0,05$). Дані пацієнти мали екстернальний тип суб'єктивного контрою (66,67%), високий рівень особистісної тривожності (50,0%) та виражений рівень депресії (38,89%) ($p < 0,05$). Пацієнти з низьким рівнем прихильності до лікування мали труднощі з використанням інгалятора (60,61%) та недостатню комунікацію з лікарем (69,70%) ($p < 0,05$). Також вони мали інтернальний тип суб'єктивного контролю (57,58%), низький рівень особистісної тривожності (42,42%), виражений (45,46%) та помірно виражений рівні депресії (42,42%) ($p < 0,05$).

Висновки. Встановлено, що рівень прихильності до лікування в обстежених пацієнтів, хворих на хронічне обструктивне захворювання легень є досить низьким. На це впливає велика кількість соціально-демографічних, клініко-анамнестичних та психологічних факторів.

Ключові слова: хронічне обструктивне захворювання легень, прихильність до лікування, фактори впливу на прихильність до лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота є фрагментом НДР «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № державної реєстрації 0114U002475.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ) чимало років поспіль залишається однією з найважливіших проблем охорони здоров'я. ХОЗЛ займає четверту лідируючу сходинку серед причин смерті в світі, є головним чинником хронічної захворюваності та смертності. Пацієнти страждають на ХОЗЛ роками та помирають, в першу чергу, від його ускладнень. Досить песимістичним є те, що доки поширеність куріння серед населення планети лишатиметься високою, слід очікувати зростання захворюваності на ХОЗЛ [1-3].

ХОЗЛ створює значний як моральний так і матеріальний збиток самим хворим, членам їх родин, а також економікам країн в усьому світі. Причому, зважаючи на зростаюче розповсюдження факторів ризику та загальне старіння населення передбачається збільшення соціально-економічного збитку від ХОЗЛ [1, 2].

Хоча в останні роки ХОЗЛ привертає все більшу увагу з боку медичної спільноти, розкриті механізми розвитку ХОЗЛ, є значний прогрес у клінічній фармакології бронхолітиків та протизапальних препаратів, однак це захворювання залишається маловідомим для широких верств населення [1, 2].

При веденні пацієнта з будь-якими захворюваннями існує ряд важливих моментів, виконання яких здатне забезпечити успіх. Вирішальними з них є діагностика захворювання, рекомендації щодо лікування, забезпечення високої прихильності до нього та реабілітація [4, 5].

Особливу увагу привертає саме проблема прихильності до лікування, оскільки вона настільки важлива, що може знівелювати навіть високу якість та правильну схему лікування [6].

Прихильність до лікування – це готовність пацієнта жорстко дотримуватися вказівок лікаря щодо модифікації способу життя, рекомендацій щодо тривалості обов'язкового регулярного прийому ліків та самоконтролю їх ефективності Причини неприхильності до лікування досить різноманітні: соціально-економічні, медичні та індивідуальні [7].

Визначальна роль в успішності ведення хворих з ХОЗЛ безперечно належить високій прихильності пацієнтів до базисної терапії. Саме висока прихильності до лікування здатна стримувати його прогресування, зменшити кількість та тяжкість загострень хвороби, забезпечити кращу якість життя [4, 5].

Існує велика кількість досліджень, в яких вивчалася прихильність пацієнтів до лікування та роль різних факторів, які здатні вплинути на неї. Як правило, прихильність відображає складні взаємозв'язки між різними факторами, які можуть суттєво змінюватися в динаміці захворювання [7, 8].

Глобальна проблема недостатньої прихильності пацієнтів до лікування особливо актуальна при ХОЗЛ.

Мета дослідження. Визначити вплив клініко-анамнестичних та психологічних факторів на рівень прихильності до лікування у пацієнтів, хворих на ХОЗЛ.

Матеріал та методи дослідження. Відбір пацієнтів та постановка діагнозу проводились відповідно до Адаптованої клінічної настанови заснованій на доказах: хронічне обструктивне захворювання легень 2020 року. Було обстежено 75 осіб, хворих на ХОЗЛ віком від 45 до 65 років, які були під спостереженням у терапевтичному відділенні ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни». Пацієнтів чоловічої статі було 47 (62,67%), а жіночої статі відповідно 28 (37,33%). Серед обстежених пацієнтів ХОЗЛ групи В було у 26 (34,67%) осіб, групи С – у 24 (32,0%) осіб, а групи D – у 25 (33,33%) осіб. Згідно класифікації тяжкості обмеження прохідності дихальних шляхів пацієнтів з II помірним ступенем було 24 (32,0%), з III тяжким ступенем – 27 (36,0%), а з IV дуже тяжким ступенем – 24 (32,0%).

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.

Комплекс використаних методів дослідження включав: клінічне обстеження пацієнтів (із детальним аналізом анамнестичних даних, суб'єктивним та об'єктивним обстеженням), лабораторні, інструментальні методи дослідження, аналіз медичної документації, статистично-аналітичні. А також клініко-психопатологічний та психодіагностичний методи.

Для визначення прихильності пацієнтів до лікування використовували 8-пунктову Шкалу прихильності до лікування Morisky Medication Adherence Scale (MMAS). Дана шкала включає 8 запитань, які стосуються ставлення хворого до прийому призначених медикаментів. Відповіді на запитання 1 - 7 даються у форматі «так/ні». На восьме запитання є 5 варіантів відповіді: ніколи/дуже рідко; час від часу; деколи; переважно; завжди. За кожне «ні» (або «ніколи») пацієнт отримує 1 бал. Висока прихильність до лікування вважається у пацієнтів, які отримали 8 балів, середня – 6 - 7,75 балів, низька – 0 - 5 балів.

При опитуванні за методикою «Рівень суб'єктивного контролю» використовувалася тільки Шкала інтернальності стосовно здоров'я і хвороб (питання 3, 13, 23, 34). Визначення тривожності проводили за допомогою тестування із використанням методики Спілбергера-Ханіна (до 30 балів – низька тривожність; 31 - 45 балів – помірна тривожність; 46 балів і більше – висока тривожність). Дослідження рівня депресії проводили за опитувальником Бека.

Статистичний аналіз здійснили за допомогою програми MS Excel for Windows XP, використовували методи клінічної, описової та математичної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Було проведено визначення рівня прихильності до лікування у 75 осіб хворих на ХОЗЛ, які були під спостереженням у терапевтичному відділенні ОКНП «Чернівецький обласний госпіталь ветеранів війни», за шкалою прихильності до лікування MMAS. За результатами проведеного оцінювання результатів тестування було сформовано три групи пацієнтів. Перша група становила 18 пацієнтів (24%) у яких рівень прихильності до призначеної терапії був високим. Друга група пацієнтів налічувала 24 пацієнтів (32%) з середнім рівнем прихильності до лікування. Найчисельнішою виявилася третя група пацієнтів – 33 особи (44%) з низьким рівнем прихильності. Порівнюючи отримані в даному дослідженні результати з даними літератури, можно підтвердити дані про досить низький рівень прихильності до лікування серед пацієнтів, хворих на хронічні захворювання, зокрема на ХОЗЛ [3-7].

Соціальна характеристика осіб, хворих на ХОЗЛ залежно від рівня прихильності до лікування представлена в **таблиці 1**.

Аналізуючи дані характеристики, можна відмітити, що серед всіх обстежених чоловіків

Таблиця 1 – Соціальна характеристика осіб, хворих на ХОЗЛ залежно від рівня прихильності до лікування

Характеристика	Високий рівень прихильності (n = 18)	Середній рівень прихильності (n = 24)	Низький рівень прихильності (n = 33)
Чоловіки (n = 47)	11 (23,40%)	14 (29,79%)	22 (46,81%)
Жінки (n = 28)	7 (25%)	10 (35,71%)	11 (39,29%)
У шлюбі	11 (61,11%)	15 (62,5%)	16 (48,48%)
Не у шлюбі	7 (38,89%)	9 (37,5%)	17 (51,52%)
Вища освіта	9 (50%)	9 (37,5%)	8 (24,25%)
Середньо-спеціальна освіта	5 (27,78%)	7 (29,17%)	11 (33,33%)
Середня освіта	4 (22,22%)	8 (33,33%)	14 (42,42%)

високий рівень прихильності до лікування був тільки у 11 (23,40%) осіб, в той же час низький рівень прихильності був у значно більшої кількості пацієнтів – у 22 (46,81%). Дивлячись на показники обстежених жінок, спостерігається дещо інша картина. Так, високий рівень прихильності до лікування був у 7 (25%) жінок, що майже не відрізняється від такого у чоловіків. А от низький рівень прихильності був що дещо менше ніж у чоловіків, а саме у 11 (39,29%) жінок.

Серед пацієнтів з високим рівнем прихильності до призначеного лікування переважали ті, які знаходилися у шлюбі – це 11 (61,11%) осіб. Також у цій групі пацієнтів більшість, а це 9 (50%) осіб, мали вищу освіту. В групі з низьким рівнем прихильності до призначеної терапії переважно були пацієнти з середньою освітою – 14 осіб (42,42%), хоча ця перевага була не значною.

Аналізуючи результати даного дослідження щодо соціальної характеристики пацієнтів хворих на ХОЗЛ, можна помітити, що вони цілком співпадають з деякими результатами, які отримували науковці в раніше проведених дослідженнях, зокрема щодо рівня освіти та сімейного стану [3, 4].

Також було виявлено та проаналізовано вплив деяких клініко-анамнестичних факторів на рівень прихильності до лікування обстежених пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, які висвітлені в **таблиці 2.**

У ході дослідження впливу клініко-анамнестичних факторів на пацієнтів було відмічено, що високий рівень прихильності до лікування вірогідно частіше спостерігався серед осіб з III тяжким ступенем обмеження прохідності дихальних шляхів (9 осіб (50,00%)) (p <0,05) та значно менше серед осіб з II помірної тяжкості (5 осіб (27,78%)) та IV дуже тяжким ступенями (4 особи (22,22%)).

Також, слід зазначити, що серед осіб, хворих на ХОЗЛ з високою прихильністю до лікування переважали пацієнти групи С (9 осіб (50,00%)) (p <0,05). У свою чергу, в групі з низьким рівнем прихильності до призначеної терапії переважно були пацієнти, хворі на ХОЗЛ з IV дуже тяжким ступенем обмеження прохідності дихальних шляхів (14 осіб (42,42%)), а також пацієнти групи В (15 осіб (45,45%)) (p <0,05).

Аналізуючи особливості лікування пацієнтів, хворих на ХОЗЛ, виявлено, що у групі осіб з високою прихильністю до лікування переважно були пацієнти з високою задоволеністю інгалятором (11 осіб (61,11%)) (p <0,05) та регулярною комунікацією з лікарем (13 осіб (72,22%)) (p <0,05). У групі ж пацієнтів з низькою прихильністю до лікування, навпаки, більшість мала труднощі з використанням інгалятора (20 осіб (60,61%)) (p <0,05) та у них була недостатня комунікація з лікарем (23 особи (69,70%)) (p <0,05).

Таблиця 2 – Клініко-анамнестичні фактори осіб, хворих на ХОЗЛ залежно від рівня прихильності до лікування

Фактори	Рівень прихильності до лікування		
	Високий (n = 18)	Середній (n = 24)	Низький (n = 33)
Ступінь тяжкості обмеження прохідності дихальних шляхів			
II помірний ступінь (n = 24)	5 (27,78%)	7 (29,17%)	12 (36,36%)
III тяжкий ступінь (n = 27)	9 (50,0%)	11 (45,83%)	7 (21,21%)
IV дуже тяжкий ступінь (n = 24)	4 (22,22%)	6 (25,0%)	14 (42,42%)
Група пацієнтів			
Група В (n = 26)	4 (22,22%)	7 (29,17%)	15 (45,45%)
Група С (n = 24)	9 (50,0%)	9 (37,5%)	6 (18,18%)
Група D (n = 25)	5 (27,78%)	8 (33,33%)	12 (36,37%)
Особливості лікування			
Висока задоволеність інгалятором	11 (61,11%)	15 (62,5%)	13 (39,39%)
Труднощі з використанням інгалятора	7 (38,89%)	9 (37,5%)	20 (60,61%)
Недостатня комунікація з лікарем	5 (27,78%)	10 (41,67%)	23 (69,70%)
Регулярна комунікація з лікарем	13 (72,22%)	14 (58,33%)	10 (30,30%)

Порівнюючи отримані в результаті дослідження результати з даними літературних джерел, можно з впевненістю стверджувати, що надзвичайно суттєвий вплив на рівень прихильності до лікування має саме регулярна комунікація пацієнта з лікарем та задоволеність його інгалятором [3, 4, 6, 7].

Аналізуючи психологічні фактори, брали до уваги такі основні показники як визначення типу суб'єктивного контролю, рівня особистісної тривожності, а також рівня депресії. Існує досить суттєва різниця за вищеперерахованими показниками залежно від рівня прихильності до лікування (**табл. 3**).

У групі пацієнтів, хворих на ХОЗЛ із високим рівнем прихильності до лікування найбільшу кількість складали особи з екстернальним типом суб'єктивного контрою (12 осіб (66,67%)) (p <0,05) та значно менше було пацієнтів з інтернальним типом (6 осіб (33,33%)). Переважна більшість обстежених цієї групи мали високий рівень особистісної тривожності (9 осіб (50,0%)) (p <0,05) та переважно виражений (7 осіб (38,89%)) (p <0,05) рівень депресії.

Дещо інші психологічні фактори були виявлені у групі обстежених з низьким рівнем прихильності до лікування. Так, значна кількість пацієнтів даної групи мала інтернальний тип суб'єктивного контролю (19 осіб (57,58%)) (p <0,05) та низький рівень особистісної тривожності (14 осіб (42,42%)) (p <0,05). Окрім того, даній групі обстежених пацієнтів притаманний переважно виражений (15 осіб (45,46%)) (p <0,05) та помірно виражений (14 осіб (42,42%)) (p <0,05) рівень депресії. Тяжкий рівень депресії виявлено лише у 4 пацієнтів (12,12%) з низьким рівнем прихильності до лікування.

Численні наукові роботи щодо вивчення впливу на рівень прихильності пацієнтів до лікування психологічних факторів, особливо рівня особистісної тривожності та рівня депресії містять досить різноманітні дані, що може свідчити про надзвичайно складну природу кожної особистості [3, 9].

Таблиця 3 – Психологічні фактори осіб, хворих на ХОЗЛ залежно від рівня прихильності до лікування

Фактори	Рівень прихильності до лікування		
	Високий (n = 18)	Середній (n = 24)	Низький (n = 33)
Тип суб'єктивного контролю			
Екстернальний	12 (66,67%)	14 (58,33%)	14 (42,42%)
Інтернальний	6 (33,33%)	10 (41,67%)	19 (57,58%)
Рівень особистісної тривожності			
Високий	9 (50,0%)	8 (33,33%)	8 (24,25%)
Помірний	5 (27,78%)	9 (37,5%)	11 (33,33%)
Низький	4 (22,22%)	7 (29,17%)	14 (42,42%)
Рівень депресії			
Тяжкий	6 (33,33%)	5 (20,83%)	4 (12,12%)
Виражений	7 (38,89%)	9 (37,5%)	15 (45,46%)
Помірно виражений	5 (27,78%)	10 (41,67%)	14 (42,42%)

Висновки. Рівень прихильності до лікування в обстежених пацієнтів, хворих на ХОЗЛ є досить низьким, на що впливає велика кількість соціально-демографічних, клініко-анамнестичних та психологічних факторів. Наявність низького рівня прихильності до лікування особливо пов'язана з недостатньою комунікацією пацієнта з лікарем, труднощами з використанням інгалятора, інтернальним типом суб'єктивного контролю, низьким рівнем особистісної тривожності, а також вираженим та помірно вираженим рівнями депресії.

Перспективи подальших досліджень. Доцільно буде розробити заходи для підвищення рівня прихильності до лікування у пацієнтів з ХОЗЛ, рекомендувати лікарям налагодити регулярну комунікацію з пацієнтами щодо роз'яснення важливості базисного лікування, а також визначення психологічних чинників, які можуть суттєво вплинути на рівень комплаєнсу пацієнтів з подальшим повторним визначенням рівня прихильності до лікування даних пацієнтів.

References

1. Feshchenko YuI, Gavrysyuk VK, Dzyublyk OYa, Mostovoy YuM, Pertseva TO, Polyanska MO, ta in. Adaptovana klinichna nastanova: khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen [Adapted clinical guidelines: chronic obstructive pulmonary disease]. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal.* 2020;3:5-36. [Ukrainian]. doi: 10.31215/2306-4927-2020-109-3-5-36
2. *Adaptovana klinichna nastanova zasnovana na dokazakh: khronichne obstruktyvne zakhvoryuvannya legen* [Adapted evidence-based clinical guidelines: chronic obstructive pulmonary disease]. Kyiv: NAMN Ukrayiny; 2020. 70 s. [Ukrainian]
3. Potabashniy VA, Knyazyeva OV, Markova OYa. Problemy diagnostyky ta likuvannya khronichnoyi ishemichnoyi khvoroby sertsya v poyednanni z khronichnym obstruktyvnym zakhvoryuvannyam legen za danymy retrospektyvnogo analizu [Problems of diagnosis and treatment of chronic ischemic heart disease in combination with chronic obstructive pulmonary disease according to retrospective analysis]. *Medychni perspektyvy*. 2021;XXVI(2):72-79. [Ukrainian]

4. Mostovoy YuM, Sidorov AA. Prykhylnist do likuvannya KhOZL: yak dosyagty i shcho v rezultati? [Adherence to COPD treatment: how to achieve and what is the result?]. *Ukrayinskyy pulmonologichnyy zhurnal*. 2020;4:21-23. [Ukrainian]. doi: 10.31215/2306-4927-2020-110-4-21-23
5. Mostovoy YuM, Sidorov AA, Slepchenko NS. Prykhylnist do likuvannya KhOZL: chy diysno tse krytychno vazhlyvo? [Adherence to COPD treatment: is it really critical?]. *Astma i alergiya*. 2019;3:56-60. [Ukrainian]. doi: 10.31655/2307-3373-2019-3-56-60
6. Humenberger M, Horner A, Labek A, Kaiser B, Frechinger R, Brock C, et al. Adherence to inhaled therapy and its impact on chronic obstructive pulmonary disease. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(163):1–6. PMID: 30340565. PMCID: PMC6194635. doi: 10.1186/s12890-018-0724-3
7. Lopez-Campos JL, Gallego E, Hernandez L. Status of and strategies for improving adherence to COPD treatment. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2019;14:1503-1515. PMID: 31371936. PMCID: PMC6628097. doi: 10.2147/COPD.S170848
8. Lukyna YuV, Kutyshenko NP, Martsevych SYu, Drapkyna OM. Oprosnyky y shkaly dlya otsenky pryverzhennosty k lechenyyu – preymushchestva y nedostatky dyagnostycheskogo metoda v nauchnykh yssledovanyyakh y realnoy klynycheskoy praktyke [Questionnaires and scales for assessing adherence to treatment - the advantages and disadvantages of the diagnostic method in research and real clinical practice]. *Kardyovaskulyarnaya terapyya y profylaktyka.* 2020;19(3): 232-239. [Russian]
9. Trachuk LYe. Optymizatsiya komplayensu iz zastosuvannyam psykhokorektsiynoyi programy – novyy krok do pidvyshchennya efektyvnosti likuvannya arterialnoyi gipertenziya [Optimization of compliance with the use of psycho-correctional program - a new step towards improving the effectiveness of treatment of hypertension]. *Medytsyna transportu Ukrayiny*. 2013;4:33-39. [Ukrainian]

УДК 616.24-007.272-036.1-08-035

ВЛИЯНИЕ КЛИНИКО-АНАМНЕСТИЧЕСКИХ И ПСИХОЛОГИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ НА ПРИВЕРЖЕННОСТЬ К ЛЕЧЕНИЮ ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ ЛЕГКИХ

Шумко Г. И., Рева Т. В., Шупер В. А., Шумко М. И., Полатайчук В. П.

Резюме. *Целью исследования* было определить влияние клинико-анамнестических и психологических факторов на уровень приверженности к лечению у пациентов хроническим обструктивным заболеванием легких.

Материал и методы. Было обследовано 75 человек, больных хроническим обструктивным заболеванием легких в возрасте от 45 до 65 лет. В исследовании были использованы: клиническое обследование пациентов, лабораторные, инструментальные методы исследования, анализ медицинской документации, статистические, аналитические, а также клинико-психопатологический и психодиагностические методы (шкала приверженности к лечению Morisky Medication Adherence Scale, определение уровня субъективного контроля, тревожности с помощью методики Спилбергера-Ханина, уровня депрессии по опроснику Бека).

Результаты. По результатам проведенного тестирования было выделено три группы пациентов: 24% пациентов с высоким, 32% средним и 44% низким уровнем приверженности к назначенному им лечению. Пациенты с высоким уровнем приверженности к лечению преимущественно состояли в браке (61,11%) и имели высшее образование (50%). Они принадлежали к группе С (50%) с III тяжелой степенью ограничения проходимости дыхательных путей (50%), с высокой удовлетворенностью ингалятором (61,11%) и регулярной коммуникацией с врачом (72,22%) (p <0,05). Эти пациенты имели экстернальный тип субъективного контроля (66,67%), высокий уровень личностной тревожности (50,0%) и выраженный уровень депрессии (38,89%) (p <0,05). Пациенты с низким уровнем приверженности к лечению испытывали трудности с использованием ингалятора (60,61%) и недостаточную коммуникацию с врачом (69,70%) (p <0,05). Также они имели интернальный тип субъективного контроля (57,58%), низкий уровень личностной тревожности (42,42%), выраженный (45,46%) и умеренно выраженный уровень депрессии (42,42%) (p <0, 05).

Выводы. Установлено, что уровень приверженности к лечению у обследованных пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких является довольно низким. На это влияет множество социально-демографических, клинико-анамнестических и психологических факторов.

Ключевые слова: хроническое обструктивное заболевание легких, приверженность к лечению, факторы влияния на приверженность к лечению.

UDC 616.24-007.272-036.1-08-035

Influence of Clinical Anamnestic and Psychological Factors on Adherence to Treatment of Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease

Shumko H. I., Reva T. V., Shuper V. O., Shumko M. I., Polataichuk V. P.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the influence of clinical anamnestic and psychological factors on the level of adherence to treatment in patients with chronic obstructive pulmonary disease.

Materials and methods. We examined 75 people with chronic obstructive pulmonary disease aged 45 to 65 years. In the study we used clinical examination of patients, laboratory, instrumental research methods, analysis of medical records, statistical-analytical, as well as clinical-psychopathological and psychodiagnostic methods (Morisky Medication Adherence Scale, determination of the level of subjective control, anxiety with Spielberger-Khanin method, the level of depression in the Beck questionnaire).

Results and discussion. According to the results of the testing, three groups of patients were identified: 24% of patients with high, 32% of medium and 44% of low adherence to the treatment. Comparing our results with the literature, we can confirm data on a relatively low level of adherence to treatment among patients with chronic diseases, in particular chronic obstructive pulmonary disease. According to anamnestic data, patients with a high level of adherence to treatment were mostly married (61.11%) and had higher education (50%). Clinically, they belonged to group C (50%) with severe III airway obstruction (50%). These patients expressed high satisfaction with the inhaler (61.11%) and regularly communicated with the doctor (72.22%) ($p < 0.05$). Regular communication of the patient with the doctor and satisfaction with their inhaler has an extremely significant impact on the level of adherence to treatment. According to a psychological study, these patients had an external type of subjective control (66.67%), a high level of personal anxiety (50%) and a pronounced level of depression (38.89%) ($p < 0.05$). Numerous scientific studies on the impact of patients' commitment to the treatment of psychological factors, especially the level of personal anxiety and depression, contain a wide variety of data, which may indicate the extremely complex nature of each individual. Patients with a low level of adherence to treatment had difficulty using an inhaler (60.61%) and insufficient communication with a physician (69.70%) ($p < 0.05$). In addition, according to psychological research, they had an internal type of subjective control (57.58%), low levels of personal anxiety (42.42%), severe (45.46%) and moderate levels of depression (42.42%) ($p < 0.05$).

Conclusion. Thus, the level of adherence to treatment in the examined patients with chronic obstructive pulmonary disease is low. This is influenced by a large number of socio-demographic, clinical-anamnestic and psychological factors.

Keywords: chronic obstructive pulmonary disease, adherence to treatment, factors affecting adherence to treatment.

ORCID and contributionship:

Halyna I. Shumko : 0000-0002-2087-9396 [A,B,C,D,E,F]
Tetiana V. Reva : 0000-0003-0035-1655 [A,E.F]
Vira O. Shuper : 0000-0001-9881-1757 [A,E.F]
Mykhailo I. Shumko : [A,E.F]
Vitalii P. Polataichuk : [A,E.F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Halyna I. Shumko
Chernivtsi, Bukovinian State Medical University,
Department of internal medicine, clinical pharmacology and occupations diseases
90-G, Prospekt Nezaleznosti, apt. 4, Chernivtsi 58029, Ukraine
tel: +38050-884-52-53, e-mail: galadok@ukr.net

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.164
УДК 614.2+352.075

Лехан В. М.[1], Надутий К. О.[2], Гриценко Л. О.[1]

ХАРАКТЕРИСТИКА СТОСУНКІВ ОРГАНІВ МІСЦЕВОГО САМОВРЯДУВАННЯ ІЗ ЗАКЛАДАМИ ПЕРВИННОЇ МЕДИЧНОЇ ДОПОМОГИ

**[1]Дніпровський державний медичний університет,
Дніпро, Україна
[2]Громадська організація «Українська медична експертна спільнота»,
Буча Київської області, Україна**

Мета дослідження - характеристика керівниками закладів первинної медичної допомоги стосунків з органами місцевого самоврядування в умовах реформування системи охорони здоров'я в Україні та виявлення в них проблемних зон, потребуючих удосконалення.

Матеріали та методи. Дослідження проводилось у два етапи: фокус інтерв'ювання керівників закладів первинної медичної допомоги з високим рівнем компетентності для визначення набору характеристик, що формують відносини органів місцевого самоврядування із закладами первинної медичної допомоги; опитування 100 керівників закладів первинної медичної допомоги за анкетою, складеною за результатами першого етапу дослідження.

Результати дослідження. Було виділено 12 основних характеристик стосунків ОМС з системою первинної медичної допомоги громади. З загального числа опитаних не задовільно оцінили компетентність представників органів місцевого самоврядування з питань: організації медичного обслуговування - 72%; ставлення органів місцевого самоврядування до закладу первинної медичної допомоги - 36%; реагування органів місцевого самоврядування на потреби закладу – 32%; розуміння власником внеску первинної медичної допомоги у процвітання громади - 78%; пріоритетність для громади розвитку охорони здоров'я – 52%; 12% опитаних зазначили, що їх заклади не отримували додаткового фінансування з місцевих бюджетів на розвиток закладу та поліпшення якості медичного обслуговування. Загалом стосунки з громадою-власником позитивно оцінили 68% опитаних керівників первинної медичної допомоги; негативно – 19%.

Висновки. Дослідженням встановлено проблеми в стосунках органів місцевого самоврядування та закладів первинної медичної допомоги при реформуванні системи охорони здоров'я, які потребують вирішення. Виявлено, що провідною проблемою є недостатнє усвідомлення органами місцевого самоврядування значення первинної медичної допомоги для громади, що насамперед зумовлено низькою компетентністю представників органів місцевої влади з питань охорони здоров'я.

Ключові слова первинна медична допомога, органи місцевого самоврядування, керівники закладів первинної медичної допомоги.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми кафедри соціальної медицини, громадського здоров'я та управління охороною здоров'я «Наукове обґрунтування організаційно-методичних основ системи безперервного підвищення якості надання медичної допомоги», № державної реєстрації 0119U101403.

Вступ На сучасному етапі розвитку систем охорони здоров'я вважається, що органи місцевого самоврядування (ОМС) повинні бути включеними до будь-яких планів впровадження реформ. В доповіді ВООЗ «Сьогодні актуальніше, ніж будь-коли» [1], підкреслюється важлива роль місцевих органів влади в реформуванні первинної медичної допомоги (ПМД) при збереженні основної відповідальності за формування національних систем охорони здоров'я центральних урядів. Роль громад набуває дедалі більшого значення в політиці і практиці охорони здоров'я, оскільки вони працюючи на місцевому рівні, де зв'язок з громадами найбільш сильний, можуть істотно впливати на поліпшення здоров'я і благополуччя членів громади [2].

В Україні з 2014р. стартувала реформа територіальної організації влади на засадах децентралізації та субсидіарності [3], в рамках якої місцеве

самоврядування отримало більшу фінансову самостійність, зокрема, для здійснення повноважень у сфері охорони здоров'я. Можливості для повноцінної реалізації повноважень органів місцевого самоврядування були доповнені впровадженням з 2017р. нової моделі фінансування системи охорони здоров'я [4]. В результаті реформ кардинально змінився розподіл повноважень між центральною та місцевою владою. Уряд за кошти податкових надходжень через Національну службу здоров'я купує для громадян медичні послуг, включаючи послуги з ПМД. ОМС є власниками закладів охорони здоров'я. розташованих на території громади, і зобов'язані їх утримувати, оплачуючи витрати на комунальні послуги. Відповідно до законодавства, ОМС в межах своєї компетенції управляють закладами охорони здоров'я, забезпечують розвиток їх мережі, організують матеріально-технічне, фінансове та кадрове забезпечення закладів, забезпечують доступність та безоплатність медичного обслуговування, сприяють підготовці та підвищенню кваліфікації спеціалістів, можуть здійснювати заходи щодо підвищення оплати праці медичних працівників (програми «місцевих стимулів»), а також місцеві цільові програми з охорони здоров'я тощо [5].

Попередній аналіз реформ свідчить про наявність низки недоліків, зокрема відсутність у місцевої влади стратегічного бачення розвитку сфери охорони здоров'я в цілому та ПМД зокрема, брак підзвітності і прозорості під час впровадження відповідної політики [6, 7], що характерно для початкового етапу перетворень. Аналогічні проблеми виявляються в інших країнах, що розвиваються [8], що пов'язано з відсутністю відпрацьованих надійних механізмів роботи в нових умовах. Проте детального дослідження проблем пов'язаних з реформою ОМС, які проявляються в тому числі й в стосунках місцевої влади з закладами охорони здоров'я не проводилося.

Мета дослідження - характеристика керівниками закладів ПМД стосунків з органами місцевого самоврядування в умовах реформування системи охорони здоров'я в Україні та виявлення в них проблемних зон, потребуючих удосконалення.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося у два етапи. На першому етапі визначався набір характеристик, що визначають взаємовідносини ОМС (Власника) із закладами ПМД, на другому – проводилася їх оцінка. Перший етап реалізовувався з застосуванням методу фокус інтерв'ю. За даними соціологічних опитувань, які проводилися Українською асоціацією сімейної медицини (УАСМ), виявлялися характеристики Власника закладу ПМД, на які звертали увагу члени асоціації. Далі було проведено 2-х турове інтерв'ювання дистанційної фокус-групи чисельністю 10 осіб, сформованої з числа керівників закладів ПМД з високим рівнем компетентності, за даними якого було визначено кінцевий перелік характеристик Власника стосовно стосунків з ПМД та розроблено у вигляді Google форми анкету для опитування керівників закладів ПМД. На другому етапі у дистанційному режимі через УАСМ проводилося анкетування. Всього в опитуванні прийняло участь 100 керівників закладів ПМСД, що при чисельності генеральної сукупності 1057 закладів ПМД, є репрезентативною вибіркою (необхідна розрахункова чисельність вибірки 89 одиниць).

Більшість опитаних була в віці до 60 років (91%, 95% ДІ 85-97), зі стажем роботи на керівній посаді до 10 років 69% (95% ДІ 60-78); в закладах, розташованих в сільській місцевості, працює 40% (95% ДІ 30,0-50,0), в містах - 60% (95% ДІ 50-70). Статистичну обробку результатів проводили за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA). Для оцінки результатів дослідження використовувалися методи описової та аналітичної статистики. Для відносних величин розраховувалися 95,0% довірчі інтервали (95% ДІ) за відкоригованим методом Вальда. Оцінку достовірності відмінностей відносних показників проводили за критерієм Хі-квадрат Пірсона (Chi-square test – χ^2). Оцінку зв'язків між змінними проводили за допомогою рангового кореляційного аналізу з розрахунком коефіцієнтів кореляції Спірмена (r_s), множинного кореляційного аналізу (R). Критичне значення рівня статистичної значущості для всіх видів аналізу приймалося на рівні *p<0,05*. Для зменшення числа незалежних змінних, що впливають на стосунки власника з системою ПМД, застосовувався метод факторного аналізу.

Результати дослідження та їх обговорення Загалом для характеристики стосунків ОМС з системою ПМД громади на першому етапі було виділено 16 змінних (**табл. 1**). Проте застосування кореляційного аналізу дозволило виявити, що частина з них (V_1 Чисельність представників закладу в ОМС; V_2 Представництво керівника закладу ПМСД у місцевій раді; V_8 Участь ОМС у плануванні стратегії розвитку закладу; V_9 Участь ОМС у розвитку комунікаційної стратегії закладу) не має достовірних зав'язків з загальною оцінкою стосунків системи ПМД з громадою – власником. Тому для подальшого аналізу було залишено 12 змінних (**рис. 1**), коефіцієнт множинної кореляції яких складає R=0,87 (p= 0,0000) і які, виходячи з коефіцієнта детермінації (R^2 = 0,76), на 76% визначають оцінку діяльності Власника (ОМС). Узгодженість думок опитаних задовільна (коефіцієнт конкордації Кенделла W = 0,46; p<0,000).

Таблиця 1 – Характеристики стосунків власника (ОМС) з системою ПМД громади

Найменування	Тип змінної	Умовна позначка
Чисельність представників закладу в ОМС	не залежна	V_1
Представництво керівника закладу ПМД у місцевій раді	не залежна	V_2
Частота розгляду питань з охорони здоров'я на засіданнях місцевої ради	не залежна	V_3
Участь керівника у сесіях ОМС	не залежна	V_4
Залученість керівника до підготовки проектів рішень ОМС з питань охорони здоров'я	не залежна	V_5
Достатність фінансування з місцевих бюджетів витрат на утримання закладу	не залежна	V_6
Фінансування з місцевих бюджетів витрат на розвиток закладу та поліпшення якості медичного обслуговування	не залежна	V_7
Участь ОМС у плануванні стратегії розвитку закладу	не залежна	V_8
Участь ОМС у розвитку комунікаційної стратегії закладу	не залежна	V_9
Ставлення ОМС до закладу ПМД	не залежна	V_{10}
Реагування ОМС на потреби закладу	не залежна	V_{11}
Компетентність представників ОМС в питаннях організації медичного обслуговування	не залежна	V_{12}
Розуміння власником внеску ПМД у процвітання громади	не залежна	V_{13}
Пріоритетність для громади розвитку охорони здоров'я	не залежна	V_{14}
Втручання власника у діяльність закладу	не залежна	V_{15}
Наявність вимог власника виконувати роботи не пов'язані з наданням послуг за договором із Замовником та затвердженими місцевими програмами	не залежна	V_{16}
Загальна оцінка стосунків з громадою – власником	залежна (результуюча)	V_{17}

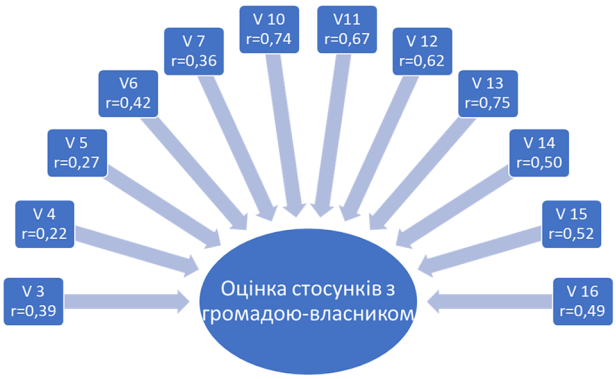

Рис. 1 - Кореляційні зв'язки між окремими характеристиками та загальною оцінкою діяльності органів місцевого самоврядування стосовно ПМСД

Примітки: V_3 – частота розгляду питань з охорони здоров'я на засіданнях місцевої ради V_4 – участь керівника у сесіях ОМС; V_5 – залученість керівника до підготовки проектів рішень ОМС з питань охорони здоров'я; V_6 – достатність фінансування з місцевих бюджетів витрат на утримання закладу; V_7 – фінансування з місцевих бюджетів витрат на розвиток закладу та поліпшення якості медичного обслуговування; V_{10} – ставлення ОМС до закладу ПМД; V_{11} – реагування ОМС на потреби закладу; V_{12} – компетентність представників ОМС в питаннях організації медичного обслуговування; V_{13} – розуміння власником внеску ПМД у процвітання громади; V_{14} – пріоритетність для громади розвитку охорони здоров'я; V_{15} – втручання власника у діяльність закладу; V_{16} – Наявність вимог власника виконувати роботи не пов'язані з наданням послуг за договором із Замовником та затвердженими місцевими програмами

Деталізований аналіз характеристик діяльності Власника (органів місцевого самоврядування) керівниками закладів ПМД наведено на **рис. 2**.

Частота розгляду питань з охорони здоров'я на засіданнях місцевих рад та роль у цих засіданнях керівництва закладами ПМД є певним свідченням уваги ОМС до діяльності галузі в цілому і ПМД зокрема на території громади. З загального числа опитаних більшість - практично ⅔ (63%; 95% ДІ 43-53) вказали, що питання охорони здоров'я часто (декілька разів на рік) виносяться на порядок денний сесій місцевих рад, ⅓ (32%; 95% ДІ 23-41) - рідко та дуже рідко (V_3) . До участі у сесіях при розгляді дотичних до охорони здоров'я питань (V_4) запрошували 80% (95% ДІ 72-88) опитаних керівників, в тому числі у якості доповідачів 72% (95% ДІ 63-81), слухачів 8% (95% ДІ 3-13). Водночас кожен п'ятий респондент (19%; 95% ДІ 11-27) відмічав, що його на такі засідання не запрошують. До підготовки рішень органів місцевого самоврядування з питань охорони здоров'я (V_5) залучали 78% (95% ДІ 70-86) керівників закладів ПМСД (завжди – 43%, 95% ДІ 33-53;, іноді – 35%, 95% ДІ 26-44), але 22 % (95% ДІ 14-30) не залучали зовсім.

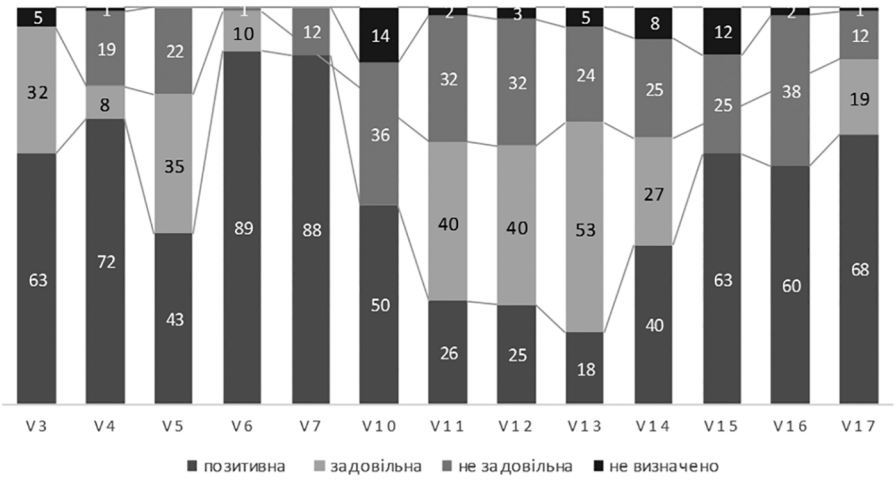

Рис. 2 – Узагальнена оцінка характеристик діяльності ОМС (за результатами опитування керівників закладів ПМД)

Примітки: V_3 – частота розгляду питань з охорони здоров'я на засіданнях місцевої ради V_4 – участь керівника у сесіях ОМС; V_5 – залученість керівника до підготовки проектів рішень ОМС з питань охорони здоров'я; V_6 – достатність фінансування з місцевих бюджетів витрат на утримання закладу; V_7 – фінансування з місцевих бюджетів витрат на розвиток закладу та поліпшення якості медичного обслуговування; V_{10} – ставлення ОМС до закладу ПМД; V_{11} – реагування ОМС на потреби закладу; V_{12} – компетентність представників ОМС в питаннях організації медичного обслуговування; V_{13} – розуміння власником внеску ПМД у процвітання громади; V_{14} – пріоритетність для громади розвитку охорони здоров'я; V_{15} – втручання власника у діяльність закладу; V_{16} – Наявність вимог власника виконувати роботи не пов'язані з наданням послуг за договором із Замовником та затвердженими місцевими програмами; V_{17} – загальна оцінка стосунків з громадою – власником.

Фінансова складова у стосунках між ОМС та системою ПМД має велике значення. Про фінансування з місцевих бюджетів витрат на утримання закладу (комунальні видатки і енергоносії) (V_6) в повному обсязі заявила переважна кількість опитаних (89%; 95% ДІ 83-95), в неповному обсязі – 10% (95% ДІ 4-16) і лише 1% зазначив, що такі витрати не покриваються зовсім. Про додаткове фінансування з місцевих бюджетів витрат на розвиток закладу та поліпшення якості медичного обслуговування (V_7) повідомили 88% (95% ДІ 82-94) респондентів, але спектр таких витрат в різних громадах істотно відрізнявся. Так, дві третини респондентів (65%; 95% ДІ 56-74) зазначили, що органи місцевого самоврядування фінансують місцеві цільові програми з охорони здоров'я; 15% (95% ДІ 8-22) - що виділяють кошти на розвиток матеріально-технічної бази закладів; в поодиноких випадках місцеві громади долучалися до економічного стимулювання якості та ефективності роботи персоналу закладів ПМСД (8,0%; 95% ДІ 91-99), виділення коштів на підвищення кваліфікації працівників (3,0%; 95% ДІ 0-6) та на пільгове забезпечення медикаментами (3,0%; 95% ДІ 0-6). Водночас 12% (95% ДІ 6-18) опитаних зазначили, що їх заклади взагалі не отримували додаткового фінансування.

У формуванні стосунків між ОМС та закладами ПМД важливу роль відіграє розуміння громадою ролі та значення первинної допомоги для розвитку громади, що потребує певного рівня підготовки представників ОМС з питань охорони здоров'я. Керівники закладів ПМД досить суворо оцінили компетентність посадовців ОМС з питань організації медичного обслуговування (V_{12}): як достатню її охарактеризували лише 25% (95% ДІ 17-33), а більшість (72%; 95% ДІ 63-81) респондентів кваліфікувала компетентність місцевої влади в питаннях охорони здоров'я як недостатню, низьку або вкрай низьку. Такий рівень підготовленості природно впливає на низку характеристик Власника: ставлення ОМС до закладу ПМД (V_{10}), реагування ОМС на потреби закладу (V_{11}), розуміння Власником внеску ПМД у процвітання громади (V_{13}), пріоритетність для громади розвитку охорони здоров'я (V_{14}). Ставлення ОМС до закладу ПМД (V_{10}) як турботливе та зацікавлене оцінили 50% (95% ДІ 40 -60) керівників, як байдуже та не зацікавлене – 36% (95% ДІ 27-45). Вважають, що громада власник прагне задовольнити всі обґрунтовані потреби та забезпечити процвітання закладу (V_{11}) лише чверть (26%; 95% ДІ 17-35) опитаних, при цьому 40% (95% ДІ 30-50) зазначили, що вона реагує лише на найгостріші проблеми закладу, а 32% (95% ДІ 23-41) респондентів вказали, що їх громади практично не реагують на проблеми закладу і покладаються на забезпечення всіх його потреб з державного бюджету. Розуміння Власником внеску ПМД у процвітання громади (V_{13}) оцінили як недостатнє або погане 78% (95% ДІ 70-68) опитаних і лише 18% (95% ДІ 10-26) охарактеризували його як глибоке. З точки зору керівників первинну і інші види медичної допомоги до числа пріоритетів громади місцева влада відносять лише в 40% (95% ДІ 30-50), а в 52% (95% ДІ 42-62) вважає проблему розвитку ПМД другочерговою або зовсім не актуальною для громади.

Одним з елементів реформи системи охорони здоров'я в Україні стала зміна організаційно-правової форми закладів охорони здоров'я комунальної

власності з перетворенням їх на комунальні некомерційні підприємства [9], що передбачає набуття ними управлінської та фінансової автономії, коли керівник закладу отримує значно більшу свободу у розпорядженні активами, фінансами, формуванні кадрової політики та визначенні внутрішньої організаційної структури закладу. Тому оцінка реальної автономії закладу є однією з характеристик його взаємовідносин з Власником. Про те, що Власник не втручається або втручається у діяльність закладу з урахуванням позицій керівника закладу (V_{15}) заявили 63% (95% ДІ 54-72) опитаних, водночас 25% (95% ДІ 17-33) вказали, що Власник втручається, не рахуючись з думкою керівництва. Також громада – власник, за оцінками 38% (95% ДІ 28-48) респондентів, може імперативно нав'язувати виконання певних завдань не передбачених договором з Національною службою здоров'я та місцевими бюджетними програмами (V_{16}); 60% (95% ДІ 50-70) опитаних з такою практикою не стикалися**.**

Загалом стосунки з громадою власником (V_{17}) позитивно (цілком або скоріше позитивно) оцінили 68% (95% ДІ 59-77) опитаних керівників ПМСД; негативно або скоріше негативно – 19% (95% ДІ 11-27).

Для виявлення головних компонент та скорочення числа змінних було застосовано факторний аналіз. В результаті було виділено 3 фактори, що впливають на оцінку керівниками закладів ПМСД діяльності органів місцевого самоврядування (**рис. 3**). Перший фактор «Усвідомлення власником значення ПМД для громади», який включає 5 змінних з відповідними факторними навантаженнями: V_{10} - Ставлення ОМС до закладу (факторне навантаження -0,84), V_{11} - Реагування ОМС на потреби закладу (-0,71), V_{12} - Компетентність представників ОМС в питаннях організації медичного обслуговування (-0,76), V_{13} - Розуміння Власником внеску ПМД у процвітання громади (-0,78), V_{14} - Пріоритетність для громади розвитку охорони здоров'я (факторне навантаження -0,69 відповідно). Другий фактор «Залученість керівництва закладами ПМД до ОМС», який складають 2 змінних: V_5 - Участь керівника у сесіях ОМС (0,77), V_6 - Залученість керівника до підготовки проектів рішень ОМС з питань охорони здоров'я (0,68). Третій фактор «Фінансова підтримка власником розвитку ПМД» - включає одну змінну V_7 - Фінансування з місцевих бюджетів витрат на розвиток закладу та поліпшення якості медичного обслуговування (факторне навантаження -0,79).

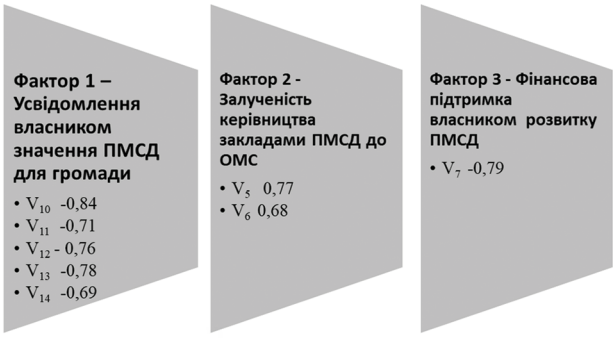

Рис. 3 – Фактори, що впливають на оцінку керівниками закладів ПМД діяльності ОМС, та факторні навантаження складових кожного з факторів

Примітка: Умовні позначки див. в табл. 1.

Зазначені фактори за критерієм Кайзера-Мейєра-Олкіна характеризують придатність факторного аналізу як прийнятну (0,62 або 62%). Найбільший внесок забезпечує перший фактор «Усвідомлення власником значення ПМСД для громади» – 41%; внесок другого фактору «Залученість керівництва закладами ПМСД до ОМС» складає 12%, третього «Фінансова підтримка власником розвитку ПМСД» – 9% (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Внесок різних факторів у загальну дисперсію

	Фактор 1	**Фактор 2**	**Фактор 3**	**Разом**
Загальна дисперсія	4,87	1,46	1,13	
Питома вага загальної дисперсії в %	41	12	9	**62**

Висновки. Дослідженням встановлено проблеми в стосунках ОМС та закладів ПМД при реформуванні системи охорони здоров'я, які потребують вирішення. Виявлено, що провідною проблемою є недостатнє усвідомлення ОМС значення ПМД для громади, що насамперед зумовлено низькою компетентністю представників органів місцевої влади з питань охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень полягають у розробці системних заходів, спрямованих на формування ефективних стосунків ОМС та закладів ПМД.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів відсутній

References

1. *Primary Health Care: Now More Than Ever*. The World Health Report. World Health Organization; 2008. 148 p.
2. Buck D, Wenzel L, Beech J. Communities y and Health. The Kings Published; 2021 May 5. Available from: https://www.kingsfund.org.uk/publications/communities-and-health

3. *Rozporyadzhennya Kabinetu Ministriv Ukrayiny № 333-2014-r vid 04.01.2014.* Pro skhvalennya Kontseptsiyi reformuvannya mistsevogo samovryaduvannya ta terytorialnoyi organizatsiyi vlady v Ukrayini [On Approval of the Concept for the Reform of Local Self-Government and Territorial Organization of Power in Ukraine]. [Ukrainian]
4. Zakon Ukrayiny № 2168-VIII vid 10.19.2017. Pro derzhavni finansovi garantiyi medychnogo obslugovuvannya naselennya [About state financial guarantees of medical care of the population]. [Ukrainian]. Available from: https://cutt.ly/hE7tT7y
5. Batsenko D, Braginskyy P, Buchma M. *Yak organizuvaty systemu nadannya pervynnoyi medychnoyi dopomogy na mistsevomu rivni. Operatsiyne kerivnytstvo* [How to organize a system for providing primary medical care on a place. Operating guidance]. K: Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrayiny, Proekt USAID «Reforma VIL-poslug u diyi», TOV «Agentstvo «Ukrayina»; 2018. 368 s. [Ukrainian]
6. Kvitsinska M Zdorov'ya ukrayintsiv: chy usvidomlyuye mistseva vlada vidpovidalnist? [Health of Ukrainians: Does the local government realize?]. Tsentr spilnykh diy. 07.17.2020. Available from: https://cutt.ly/lE7tnqw [Ukrainian]
7. Vilenskyy A Programa medychnykh garantiy 2021 v umovakh detsentralizatsiyi [A program of medical guarantees 2021 in conditions of decentralization]. [Ukrainian]. Available from: https://cutt.ly/kE7thzd
8. Udenta J, Udenta N. Local Government and the Challenges to Primary Healthcare Delivery in Enugu State East Local Government Area Nigeria. *Int J Acad Management Sci Res*. 2018;2(11):18-33. doi: 10.33094/26410249.2019.12.38.54
9. *Zakon Ukrayiny* № 2002-VII vid 06.04.2017. Pro vnesennya zmin do deyakykh zakonodavchykh aktiv Ukrayiny shchodo udoskonalennya zakonodavstva z pytan diyalnosti zakladiv okhorony zdorov'ya [On Amendments to Certain Legislative Acts of Ukraine on improving the legislation on the activities of health care institutions]. [Ukrainian]

УДК 614.2+352.075

ХАРАКТЕРИСТИКА ВЗАИМООТНОШЕНИЙ ОРГАНОВ МЕСТНОГО САМОУПРАВЛЕНИЯ С УЧРЕЖДЕНИЯМИ ПЕРВИЧНОЙ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Лехан В. Н., Надутый К. А., Гриценко Л. А.

Резюме. *Цель исследования* - характеристика руководителями учреждений первичной медицинской помощи взаимоотношений с органами местного самоуправления в условиях реформирования системы здравоохранения в Украине и выявление в них проблемных зон, требующих усовершенствования.

Материалы и методы. Исследование проводилось в два этапа: фокус интервьюирование руководителей учреждений первичной медицинской помощи с высоким уровнем компетентности для определения набора характеристик, формирующих взаимоотношения органов местного самоуправления с учреждениями первичной медицинской помощи; опрос 100 руководителей учреждений первичной медицинской помощи по анкете, составленной по результатам первого этапа исследования.

Результаты и их обсуждение. Было выделено 12 основных характеристик взаимоотношений органов местного самоуправления с системой первичной медицинской помощи общины. Из общего числа опрошенных не удовлетворительно оценили компетентность представителей органов местного самоуправления по: вопросам организации медицинского обслуживания – 72%; отношению органов местного самоуправления к учреждениям первичной медицинской помощи - 36%; реагированию органов местного самоуправления на нужды учреждений - 32%; пониманию органами местного самоуправления вклада первичной медицинской помощи в процветание общины - 78%; приоритетности для общины развития здравоохранения - 52%; 12% опрошенных отметили, что их учреждения не получали дополнительного финансирования из местных бюджетов на развитие учреждений первичной медицинской помощи и улучшение качества медицинского обслуживания. В целом отношения с общиной-собственником положительно оценили 68% опрошенных руководителей первичной медицинской помощи; негативно - 19%.

Выводы. Исследованием установлены проблемы во взаимоотношениях органов местного самоуправления и учреждений первичной медицинской помощи при реформировании системы здравоохранения, которые требуют решения. Выявлено, что ведущей проблемой является недостаточное осознание органами местного самоуправления значения первичной медицинской помощи для общины, обусловленное, прежде всего, низкой компетентностью представителей органов местной власти по вопросам здравоохранения.

Ключевые слова: первичная медицинская помощь, органы местного самоуправления, руководители учреждений первичной медицинской помощи.

UDC 614.2+352.075

Characteristics of the Relations of Local Government Bodies with Primary Health Care Facilities

Lekhan V. M., Nadutiy K. O., Gritsenko L. O.

Abstract. At the current stage of the development of health care systems, it is believed that local governments should be included in any reform plans. The World Health Organisation emphasizes the important role of local governments in reforming primary care while maintaining the primary responsibility for building national central government health systems.

The purpose of the study is to characterize the relations of primary health care facilities with local governments by the heads in the context of reforming the health care system in Ukraine and identifying problem areas in them that require improvement.

Materials and methods. The study was carried out in two stages: focusing interviewing heads of primary health care facilities with a high level of competence to determine the set of characteristics that form the relationship between of the local governments and primary health care facilities; a survey of 100 heads of primary care facilities using a questionnaire drawn up based on the results of the first stage of the study. Statistical analysis was carried out using descriptive and analytical statistics.

Results and discussion. Comprehensive reform of local self-government and primary health care in Ukraine faces certain difficulties and requires coordination of relations between the local governments and primary health care facilities. Twelve main characteristics of the relationship between local governments and primary health care system of the community were identified. Of the total number of respondents, 72% did not give a satisfactory assessment of the competence of the representatives of local governments in the organization of medical services; 36% – the attitude of local governments to primary care facilities; 32% – response of local governments to the needs of primary health care facilities; 78% – understanding by the owner of the contribution of the primary health care to the prosperity of the community; 52% – priority of health development for community; 12% of the respondents noted that their facilities did not receive additional funding from local budgets for the development of the institution and improvement of the quality of medical care. In general, 68% of the surveyed primary health care managers assessed positively the relationship with the owner; 19% – negatively.

Conclusion. The study identified problems in the relationship between the local governments and primary care facilities during the reform of the health care system, which need to be addressed. It was revealed that the main problem is the lack of awareness of the local governments of the importance of primary health care for the community, which is primarily due to the low competence of representatives of local authorities on health issues.

Keywords: primary health care, local governments, heads of primary health care facilities.

ORCID and contributionship:

Valery M. Lekhan : 0000-0003-2953-3292 [A,C, D, E, F]
Konstantin O. Nadutiy : 0000-0002-0741-2863 [B]
Liudmila O. Hrytsenko : 0000-0003-2088-538X [C, D]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Valery M. Lekhan

Dnipro State Medical University,
Social Medicine, Public Health and Health Care Management Department
9, V. Vernadsky str., Dnipro, 49044, Ukraine
tel .: +38 (067) 713-71-18, e-mail: v.n.lexan@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.171
УДК 616.314.2-001.5-089.819
Погранична Х. Р., Огоновський Р. З.

РЕЗУЛЬТАТИ ЗАСТОСУВАННЯ АРТРОЦЕНТЕЗУ ПРИ ЛІКУВАННІ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ РОЗЛАДІВ, АСОЦІЙОВАНИХ З ПЕРЕЛОМАМИ ВИРОСТКОВОГО ВІДРОСТКА НИЖНЬОЇ ЩЕЛЕПИ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

Метою роботи було вивчити ефективність артроцентезу в комплексному лікування післятравматичних скронево-нижньощелепних розладів.

Матеріали та методи. Клінічна частина дослідження включала 24 пацієнти, які в анамнезі мали переломи суглобового відростка нижньої щелепи. Пацієнтам було проведено променеві методи обстеження – ортопантомографію, комп'ютерну томографію, ультразвукову діагностику та магнітно-резонансна томографію. Оцінку болю проводили за візуально-аналоговою шкалою.

Артроцентез скронево-нижньощелепного суглоба проводили за модифікованою методикою D. Nitzan (1991) під місцевим знеболенням. Проводили інсуфляцію верхнього простору розчином Рінгера у кількості 20 мл.

Результати. Під час променевих досліджень було виявлено наслідки ознаки нерозсмоктаної гематоми: у 18 пацієнтів - деформацію капсули, у 17 - незначне потовщення заднього краю суглобового диска, у 18 хворих – адгезію диска, 13 осіб – зміщення диска допереду з редукцією, 11 пацієнтів – протрузію диска без редукції. Відповідно до клінічних та променевих ознак післятравматичних скронево-нижньощелепних розладів пацієнтів виділено на дві групи за класифікацією Wilkes: 13 хворих з II (ранньо-середньою) стадією (54,17%) і 11 осіб (45,83%) – з III (середньою).

Також встановлено, що після хірургічного лікування – остеосинтезу, кількість хворих з III стадією за Wilkes становить 58,33% (7 осіб), у той час як після шинування – 33,33% (4 особи).

На контрольних ультразвукових дослідженнях та магнітно-резонансних томографіях через 3-6 міс після артроцентезу у 11 (84,61%) пацієнтів з внутрішньо суглобовими розладами II ст. зникли ознаки гемартрозу і у 8 (72,72%) хворих з внутрішніми розладами III ст. відновилося положення і функція суглобового диска.

Висновки. Артроцентез з лавашем скронево-нижньощелепного суглоба – мінімально інвазивна хірургічна маніпуляція, яка позитивно зарекомендувала себе при скронево-нижньощелепних розладах травматичного ґенезу, а також з метою профілактики виникнення посттравматичних внутрішньосуглобових розладів уже в ранні терміни після лікування переломів нижньої щелепи.

Ключові слова: переломи нижньої щелепи, дисфункція скронево-нижньощелепного суглоба, артроцентез.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Удосконалення та впровадження методів реконструктивно-відновлювальних операцій та регенеративних технологій у щелепно-лицевій ділянці», № державної реєстрації 0120U002134.

Вступ. Травми скронево-нижньощелепного суглоба (СНЩС) часто призводять до прогресуючої його дисфункції [1]. Травматичне походження дисфункції СНЩС, за даними зарубіжних авторів, виявлено у 42-62,5% обстежених [2, 3]. В основі етіопатогенезу травматичних уражень скронево-нижньощелепного суглоба лежать забої (контузії), переломи нижньої щелепи та вивихи. Pullinger A.G. et al. (1991) наслідки травми ділить на шість груп: дислокацію диска з редукцією і без неї, остеоартроз первинний і вторинний, міальгію і підвивих [4].

Найбільш часті ускладнення при травмі СНЩС – це: контузія, гострі посттравматичні артрити, пошкодження його м'якотканинних компонентів, деформація або розрив суглобової капсули, зміна форми, порушення цілісності суглобового диска або його відрив, розтягнення чи розрив зв'язок, пошкодження суглобових поверхонь. [5, 6, 7].

Скрипка О.Л. (2019) на підставі проведених досліджень серед 164 хворих з переломами НЩ різної локалізації виявила дисфункцію СНЩС у 100% осіб із переломами пришийкової ділянки та вінцевого відростка НЩ, і у 67,68% випадків з серединними та боковими переломами. Частота скронево-нижньощелепних розладів зростали зі збільшенням віку і у віці 36-55 років у середньому складала 89, 76% [8].

Автори вважають, що внутрішньосуглобові зміни частіше викликаються при внутрішньо суглобовій локалізації перелому, але при позасуглобових переломах НЩ можуть також викликати пошкодження структурних елементів СНЩС [9]. Значна частина внутрішньо суглобових порушень виникає в результаті макро- та мікротравми СНЩС.

Розповсюдженою ознакою внутрішніх розладів СНЩС є синовіїт і характеризується проліферацією синовіоцитів, гіпертрофією тканини. Синовіоцити у порожнину суглобу вивільняють медіатори запалення і ферменти, що руйнують матрикс. При цьому, їх активація вторинна по відношенню до медіаторів запалення і молекул матриксу хряща, після яких у синовіальній тканині запускається механізм прогресивної дегенерації суглобу за принципом зворотнього зв'язку [10].

Особливістю розвитку післятравматичної дисфункції є реорганізація або оссифікація гематоми СНЩС (при гемартрозі), яка викликає порушення рухомості, адгезію суглобового диска та інших його компонентів, викликаючи проблеми з відкриванням рота, жуванням тощо. Дослідженнями синовіальної рідини показали підвищення в ній концентрації прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8, IL-11) наслідком яких, є збільшення адгезивних сил і утворення від'ємного тиску у верхньому просторі суглобу, що спричиняє „прилипання" диску до суглобової ямки [11].

Слід відмітити, що застосування консервативної терапії після травматичних пошкоджень СНЩС (медикаментозний вплив, фізіотерапія, оклюзійні шини, вибіркове пришліфування зубів, електронейростимуляція жувальних м'язів, дієта, психологічна підтримка тощо), які часто, навіть в комплексі, є малоефективними [12].

Тому, наступним етапом у комплексному лікування післятравматичних скронево-нижньощелепних розладів є застосування малоінвазивних хірургічних втручань, зокрема, артроцентезу.

Артроцентез – це пункція та лаваж СНЩС, що полягає у аспірації з наступним введенням рідини в порожнину суглоба під тиском, що сприяє виведенню продуктів метаболізму, решток гематоми, руйнуванню спайок, внаслідок чого збільшується об'єм суглобового простору і мобілізація диска, забезпечується відновлення рухів нижньої щелепи. У процесі удосконалення методу артроцентезу, класична техніка якого описує введення 2-ох голок у верхній простір СНЩС, було впроваджено методику з гідравлічним пресингом для виконання лаважу [13].

Метою роботи було вивчити ефективність артроцентезу в комплексному лікування післятравматичних скронево-нижньощелепних розладів.

Матеріали та методи дослідження. Клінічна частина дослідження включала 24 пацієнти (19 чоловіків та 5 жінок), віком від 18 до 44 років, які в анамнезі мали переломи суглобового відростка нижньої щелепи, 12-ом з них, зі зміщенням фрагментів було проведено остеосинтез титановими міні-пластинами, і 12-ом без зміщення відламків – міжщелепну фіксацію. Усі хворі звернулися в медичний стоматологічний центр Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького в період 3-6 місяців після травми та лікування переломів, яке було оцінено як задовільне. До звернення в Центр вони отримували лікування СНЩС за місцем проживання: нестероїдні протизапальні препарати, анальгетики, фізіотерапевтичні методи, які не дали бажаного позитивного ефекту.

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 скаржилися на помірний біль в ділянці СНЩС, що посилювався при тривалому жуванні або вживанні твердої їжі, обмежене відкривання рота, «клацання» в суглобі. Пацієнтам було проведено променеві методи обстеження – ортопантомографія, КТ, УЗД та МРТ. Пацієнтам, з наявними титановими міні-пластинами після остеосинтезу проводили ультразвукове дослідження (УЗД), а тим що репозиція та фіксація фрагментів була проведена за допомогою міжщелепної фіксації – магнітно-резонансну томографію (МРТ).

Оцінку болю проводили за ВАШ. У процесі обстеження пацієнтів з'ясувалося, що значна частина мають труднощі в оцінці інтенсивності болю в балах, тому в результаті дослідження аналогова шкала болю була дещо спрощена наступним чином: відсутність болю – 0 балів, слабкий біль – 1-3 бали, помірний біль – 4-6 балів, сильний біль – 7-9 балів, нестерпний біль – 10 балів.

Артроцентез СНЩС проводили за модифікованою методикою D. Nitzan (1991) під місцевим знеболенням за допомогою блокади периферичної гілки вушно-скроневого нерва на фоні внутрішньовенної седації. На обличчі проводять трагоорбітальну лінію (лінія Holmund), потім пацієнта просять відкрити рот, щоб визначити контур суглобової ямки і суглобового горбика і промаркувати їх на шкірі. Перша точка для введення голки знаходиться на 10-12 мм попереду від козелка вуха та 2 мм нижче трагоорбітальної лінії. Другу голку, через яку рідина поступає в суглоб, вводять на 20 мм від середини козелка і на 5 мм донизу від трагоорбітальної лінії [14]. Проводили інсуфляцію верхнього простору розчином Рінгера у кількості 20 мл. Використовували шприц 20 $см^3$ з голкою діаметром 1.8 мм. Тривалість артроцентезу становила 20-30 хвилин. Пацієнтам виготовляли стабілізуючі шини, призначали протизапальну і знеболюючу терапію, рекомендували дотримуватися щадного режиму і дієти. Повторні огляди проводили на наступний день після артроцентезу, на 3, 7 добу, через 1, 3, 6 місяців з оцінкою наступних параметрів: об'єм відкривання рота, артралгію (оцінка інтенсивності болю за ВАШ).

Результати дослідження. При поступленні пацієнти пред'являли скарги на болі в ділянці СНЩС, які були оцінені за ВАШ від 1 до 6 балів. Також усі пацієнти відмічали болючість при пальпації СНЩС. Обмежене відкривання рота виявлено у 11 хворих в межах від 30 до 38 мм. Девіація нижньої щелепи спостерігалась у 18 пацієнтів. У всіх пацієнтів прослуховувались артикуляційні шуми – клацання, 11 мали блокування руху суглобової головки. На ортопантомограмах або КТ виявлено задовільне відновлення анатомічної форми нижньої щелепи після переломів, повну консолідацію перелому. На УЗД та МРТ було виявлено ознаки нерозсмоктаної гематоми (наслідки гемартрозу): у 18 пацієнтів - деформацію капсули, у 17 - незначне потовщення заднього краю суглобового диска, у 18 хворих – адгезію диска, 13 осіб – зміщення диска попереду з редукцією, 11 пацієнтів – протрузію диска без редукції (**табл. 1**).

Відповідно до клінічних та променевих ознак післятравматичних скронево-нижньощелепних розладів пацієнтів виділено на дві групи за класифікацією Wilkes: 13 хворих з II (ранньо-середньою) стадією (54,17%) і 11 осіб (45,83%) – з III (середньою).

Також встановлено, що після хірургічного лікування – остеосинтезу, кількість хворих з III стадією за Wilkes становить 58,33% (7 осіб), у той час як після шинування – 33,33% (4 особи).

Після проведення артроцентезу спостерігалось покращення стану з боку СНЩС на 2-3 день. У пацієнтів з блоком СНЩС рухи щелепи відновилися відразу після лаважу. Об'єм відкривання рота на 3 добу збільшився до 4 см, а на 7 добу відновився повністю. У ранньому післяопераційному періоді біль був в межах 1-2 бали, а через 1 міс – 0. На контрольних УЗД та МРТ через 3-6 міс після артроцентезу у 11 (84,61%) пацієнтів з внутрішньо суглобовими розладами II ст. зникли ознаки гемартрозу і у 8 (72,72%) хворих з внутрішніми розладами III ст. відновилося положення і функція суглобового диска.

Обговорення отриманих результатів. Аналізуючи отримані результати можна припустити, що спосіб лікування переломів нижньої щелепи

Таблиця 1 – Симптоми скронево-нижньощелепних розладів, виявлені у пацієнтів через 3-6 місяців після перелому суглобового відростка нижньої щелепи

Симптоми скронево-нижньощелепних розладів	Кількість пацієнтів по стадіях СНЩР в залежності від методу лікування			
	Міжщелепна фіксація		Остеосинтез	
	II стадія	III стадія	II стадія	III стадія
Клінічні симптоми				
Біль, пов'язаний з рухом НЩ: 1-3 бали	8	-	5	-
Біль, пов'язаний з рухом НЩ: 4-6 балів	-	4	-	7
Біль, не пов'язаний з рухом НЩ: 1-3 бали	-	4	-	7
Артикуляційні шуми (клацання)	8	4	5	7
Обмежене відкривання рота		4	-	7
Періодичне блокування рухів суглобової головки	6	-	5	-
Девіація нижньої щелепи	4	4	3	7
Болючість при пальпації	8	4	5	7
УЗД та МРТ симптоми				
Деформація капсули	2	4	3	9
Деформація диска	3	4	3	7
Адгезія диска	3	4	4	7
Протрузія диску з редукцією	5	-	8	-
Протрузія диску без редукції	-	4	-	7

гіпотетично може впливати на ступінь розвитку дисфункції переломів нижньої щелепи. При оцінці клінічних та променевих методів обстеження виявлено, що після хірургічного лікування – остеосинтезу, кількість хворих з III стадією за Wilkes у 1,75 рази перевищує тих, що отримували лікування методом шинування. Вважаємо, це може бути пов'язано з тим, що під час операції, а саме під час відкритої репозиції та фіксації фрагментів, завдається додаткова травма структурним елементам СНЩС. З іншого боку, остеосинтез проводився, де було значне зміщення кісткових уламків, вивих головки НЩ, що теж могло відіграти значну роль у механізмі розвитку більш значних патологічних процесів. Припущення авторів корелюють з дослідженнями інших науковців, які проводили порівняння методів лікування переломів суглобових відростків та їх вплив на розвиток скронево-нижньощелепних розладів [15, 16].

Травматичні пошкодження СНЩС нерідко призводить до запальних та дегенеративних змін в суглобі. Артроцентез сприяє усуненню кров'яних згустків, запальних клітин, кристалічних з'єднань і продуктів розпаду тканин. Лаваж верхнього суглобового простору зменшує прояви болю за рахунок вимивання речовин запального ґенезу (продуктів катаболізму, медіаторів запалення – цитокінів, арахідонової кислоти) та продуктів тканинного детриту, збільшу об'єм рухів нижньої щелепи, знижує явища внутрішньо суглобових спайок, усувається негативний тиск і блокуючи ознаки, сприяє переміщенню диска у правильне положення [17].

Враховуючи відсутність позитивної динаміки після консервативного лікування, наявність патологічного процесу в СНЩС, який підтверджено клінічно та за допомогою променевих методів, проведений артроцентез з лавашем СНЩС підтвердив свою ефективність при пошкодженнях травматичного ґенезу на 72,72 - 84,61%, що корелює з літературними джерелами [13]. Основними перевагами артроцентезу є можливість проводити маніпуляції в амбулаторних умовах, під місцевим потенційованим знеболенням, відсутність необхідності у складному дорого вартісному обладнанні (артроскоп), простота виконання, мала інвазивність, низький відсоток післяопераційних ускладнень.

Висновки. Артроцентез з лавашем СНЩС – мінімально інвазивна хірургічна маніпуляція, яка позитивно зарекомендувала себе при скронево-нижньощелепних розладах травматичного ґенезу, зокрема після переломів суглобового відростка нижньої щелепи. Артроцентез рекомендовано застосовувати після неефективного або мало ефективного консервативного лікування, а також з метою профілактики виникнення посттравматичних внутрішньосуглобових розладів уже в ранні терміни після лікування переломів (міжщелепна фіксація чи остеосинтез) із затиханням гострих посттравматичних явищ, що і є метою подальшої роботи.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи особливості етіопатогенезу травматичних пошкоджень СНЩС, особливо при наявності переломів суглобового відростка нижньої щелепи, лікування внутрішніх скроневого-нижньощелепних розладів є не до кінця вирішеним, дослідження в напрямку впровадження та розвитку малоінвазивних втручань є надзвичайно важливими, а отримані авторами попередні результати свідчать про перспективність даної роботи.

References

1. Weinberg FM, Speksnijder CM, Forouzanfar T. Articular soft tissue injuries associated with mandibular condyle fractures and the effects on oral function. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019;48:746-758. PMid: 30773333. doi: 10.1016/j.ijom.2019.01.025
2. Telishevs'ka OD. Nevchasno diahnostovano perelomy suhlobovykh vidrostkiv nyzhn'oyi shchelepy [Fractures of the articular processes of the mandible were diagnosed untimely]. Novyny stomatolohiyi. 2015; 2 (83):40-44. [Ukrainian]
3. Dai J, Ouyang N, Zhu X, Huang L, Shen G. Injured condylar cartilage leads to traumatic temporomandibular joint ankylosis. *J Craniomaxillofac Surg*. 2016 44(3):294-300. PMid: 26782846. doi: 10.1016/j.jcms.2015.12.006
4. Pullinger AG, Seligman DA. Trauma history in diagnostic groups of temporomandibular disorders. *Oral Surg*. 1991;71(5):529-534. doi: 10.1016/0030-4220(91)90355-G
5. Zheng J, Zhang S, Yang C, Abdelrehem. Assesssment of magnetic resonance images of displacement of the disc of the temporomandibular joint in different types of condylar fracture. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2016; 54:74-9. PMid: 26628200. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.10.005
6. Ouyang N, Zhu X, Li H, Lin Yu. Effects of single condylar neck fracture without condylar cartilage injury on traumatic heterotopic ossification around temporomandibular joint in mice. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.* 2017; 125(2):120-125. PMid: 29195812. doi: 10.1016/j.oooo.2017.10.008
7. Ouyang N, Zhao Y, Chen L, Fang B, Dai J, Shen G. The effect of celecoxib in traumatic heterotopic ossification around temporomandibular joint in mice. *Osteoartritis and Cartilage*. 2020; 28(4):502-515. PMid: 32061965. doi: 10.1016/j.joca.2020.01.014

8. Skrypka OL. Chastota diahnostovanykh skronevo-nyzhn'oshchelepnykh rozladiv u khvorykh iz perelomamy nyzhn'oyi shchelepy zalezhno vid lokalizatsiyi ta viku [Frequency of diagnosed temporomandibular disorders in patients with mandibular fractures depending on location and age]. *Klin Stomat*. 2019; 1:33-39. [Ukrainian]
9. Shapiro EM, Borthakur A, Gougoutas A, Reddy R. 23Na MRI accurately measures fixed charge density in articular cartilage. *Magn Reson Med*. 2002; 47(2):284-91. PMid: 11810671. PMCid: PMC2858596. doi: 10.1002/mrm.10054
10. Pohranychna KR, Stasyshyn AR, Matolych UD. Early diagnostics of temporomandibular joint structural elements injuries caused by traumatic mandibular bone fractures *Polish J Surg*. 2017; 3(89):31-35. PMid: 28703117. doi: 10.5604/01.3001.0010.1022
11. Murphy MK, MacBarb RF, Wong ME, Athanasiou KA. Temporomandibular disorders: a review of etiology, clinical management, and tissue engineering strategies *Int J Oral Maxillofac Implants*. 2013; 28(6):393-414. PMid: 24278954. PMCid: PMC4349514. doi: 10.11607/jomi.te20
12. Volovar OC. Likuvannya zakhvoryuvan' skronevo-nyzhn'oshchelepnoho suhloba [Treatment of diseases of the temporomandibular joint]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny.* 2015; 3(2):97-100. [Ukrainian]
13. Tvrdy P, Heints P, Pink R Arthrocentesis of the temporomandibular joint: a review. *Biomed Pub Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2015; 159(1)31-34. PMid: 23579112. doi: 10.5507/bp.2013.026
14. Nitzan DW, Dolwick MF, Martinez GA. Temporomandibular joint Arthrocentesis: A simplified treatment for severe, limited mouth opening. *J Oral Maxillofac surg.* 1991; 49:1163-7. doi: 10.1016/0278-2391(91)90409-F
15. Berner T, Essing H, Schumann P, Blumer M. Closed versus open treatment of mandibular condylar process fractures: a meta-analysis of retrospective and prospective studies. *J Craniomaxillofac Surg*. 2015; 43:1404-8. PMid: 26321068. doi: 10.1016/j.jcms.2015.07.027
16. Ren R, Dai J, Zhi Y, Xie F. Comparison of temporomandibular joit function and morphology after surgical and non-surgical treatment in adult condylar head fractures. *J Craniomaxillofac Surg*. 2020; 48:323-330. PMid: 32113881. doi: 10.1016/j.jcms.2020.01.019
17. Il'in AA. Artrotsentez visochno-nizhnechelyustnogo prostranstva. Obzor literatury [Arthrocentesis of the temporomandibular space. Literature review]. *Meditsina i obrazovaniye v Sibiri*. 2014; 6:36-47. [Russian]

УДК 616.314.2-001.5-089.819

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ АРТРОЦЕНТЕЗА ПРИ ЛЕЧЕНИИ ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНЫХ РАССТРОЙСТВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С ПЕРЕЛОМАМИ МЫЩЕЛКОВОГО ОТРОСТКА НИЖНЕЙ ЧЕЛЮСТИ

Пограничная Х. Р., Огоновский Р. З.

Резюме. *Целью* работы было изучить эффективность артроцентеза в комплексном лечении посттравматических височно-нижнечелюстных расстройств.

Материалы и методы. Клиническая часть исследования включала 24 пациента, которые в анамнезе имели переломы суставного отростка нижней челюсти. Пациентам были проведены лучевые методы обследования – ортопантомография, компьютерная томография, ультразвуковая диагностика и магнитно-резонансная томография. Оценку боли проводили по визуально-аналоговой шкале.

Артроцентез височно-нижнечелюстного сустава проводили по модифицированной методике D. Nitzan (1991) под местным обезболиванием. Проводили инсуфляцию верхнего пространства раствором Рингера в количестве 20 мл.

Результаты исследования. В ходе лучевых исследований были выявлены последствия признака нерассосавшейся гематомы: у 18 пациентов - деформация капсулы, у 17 - незначительное утолщение заднего края суставного диска, у 18 больных - адгезия диска, 13 человек - смещение диска впереди с редукцией, 1 пациент редукции. Согласно клиническим и лучевым признакам посттравматических височно-нижнечелюстных расстройств пациентов выделено на две группы по классификации Wilkes: 13 больных с II (ранне-средней) стадией (54,17%) и 11 человек (45,83%) – с III (средней). Установлено, что после хирургического лечения – остеосинтеза, количество больных с III стадией по Wilkes составляет 58,33% (7 человек), в то время как после шинирования – 33,33% (4 человека). На контрольных ультразвуковых исследованиях и магнитно-резонансных томографиях через 3-6 мес после артроцентеза у 11 (84,61%) пациентов с внутрисуставными расстройствами II ст. исчезли признаки гемартроза и у 8 (72,72%) больных с внутренними расстройствами III ст. восстановилось положение и функция суставного диска.

Выводы. Артроцентез с лавашем височно-нижнечелюстного сустава – минимально инвазивная хирургическая манипуляция, которая положительно зарекомендовала себя при височно-нижнечелюстных расстройствах травматического генеза, а также с целью профилактики возникновения посттравматических внутрисуставных расстройств уже в ранние сроки.

Ключевые слова: переломы нижней челюсти, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава, артроцентез.

UDC 616.314.2-001.5-089.819

Results of Using Arthrocentesis in the Treatment of Temporomandibular Disorders Associated with Fractures of the Mandibular Condylar Process

Pohranychna Kh. R., Ohonovskyi R. Z.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the effectiveness of arthrocentesis in the complex treatment of post-traumatic temporomandibular disorders.

Materials and methods. The clinical part of the study included 24 patients, who had a history of fractures of the mandibular articular process. Patients underwent radiological examination – orthopantomography, computer tomography, ultrasound and magnetic resonance. Patients with titanium mini-plates after osteosynthesis were subjected to ultrasound, and since the reposition and fixation of fragments was performed using intermaxillary fixation they were subjected to magnetic resonance imaging. Pain assessment was performed according to visual analogue scale. Temporomandibular joint arthrocentesis was performed according to a modified method of D. Nitzan (1991) under local anesthesia.

Results and discussion. All patients complained of the temporomandibular joint pain, which was rated from 1 to 6 points. All patients noted pain on palpation of the temporomandibular joint. Limited mouth opening ranging from 30 to 38 mm was found in 11 patients. Lower jaw deviation was observed in 18 patients. All patients had articulatory noises – clicking, and 11 had blocked movement of the joint head. Orthopantomograms or computer tomography revealed satisfactory restoration of the anatomical shape of the mandible after fractures and complete consolidation of the fracture. Ultrasound and magnetic resonance revealed signs of unabsorbed hematoma as consequences of hemarthrosis; in 18 patients – deformity of the capsule, in 17 – a slight thickening of the posterior edge of the articular disc, in 18 patients – disc adhesion, in 13 people – forward disc displacement with reduction, in 11 patients – disc protrusion without reduction. According to clinical and radiological signs after traumatic temporomandibular disorders, patients were divided into two groups according to Wilkes classification: 13 patients with stage II (early-middle) and 11 – with stage III (middle). We also found that after surgical treatment – osteosynthesis, the number of patients with stage III according to Wilkes makes up 58.33% (7 people), while those after splinting – 33.33% (4 people). The control ultrasound and MRI carried out 3-6 months after arthrocentesis showed no signs of hemarthrosis in 11 (84.61%) patients with intra-articular disorders of the second degree, and in 8 (72.72%) patients with internal disorders of the third degree, the position and function of the articular disc were restored.

Conclusion. Arthrocentesis with temporomandibular joint lavage is a minimally invasive surgical manipulation that has proven itself in temporomandibular disorders of traumatic origin, in particular after fractures of the articular process of the mandible. Arthrocentesis is recommended to be used after ineffective conservative treatment, as well as to prevent post-traumatic intra-articular disorders in the early post-treatment fractures (intermaxillary fixation or osteosynthesis) with the attenuation of acute post-traumatic events, which is our goal of further work.

Keywords: mandibular fractures, temporomandibular joint disorders, arthrocentesis.

ORCID and contributionship:

Khrystyna Pohranychna : 0000-0002-3366-0799 [A, B,D]

Roman Ohonovskyi : 0000-0003-0959-0863 [C,E, F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Khrystyna Pohranychna

Lviv national medical university named after Danylo Halytsky
Department of Surgical Dentistry and Maxillo-Facial Surgery
16, Zarytskyh Str, apt.7, Lviv 79011, Ukraine
tel. +380987762355, e-mail: pohranychna@ukr.net

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.177
УДК 616.318-018.26-071.3-036-073.48
Ружицька О. В., Кучер А. Р., Вовк В. Ю.,
Вовк Ю. В., Палій А. В., Ковпак Л. В., Угляр І. М.

КЛІНІЧНО-СОНОГРАФІЧНИЙ АНАЛІЗ БІОМЕТРИЧНИХ ПОКАЗНИКІВ ТОВЩИНИ ЩОКИ ТА ЖИРОВОГО ТІЛА ЩОКИ У ПАЦІЄНТІВ З РІЗНИМ ТИПОМ ОБЛИЧЧЯ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, Україна

Метою дослідження було проведення наукового та практичного аналізу клінічних сонографічних результатів обстеження пацієнтів з різними типами обличчя в процесі планування реконструкційних операцій м'яких тканин обличчя з використанням в якості автотрансплантата щічного жирового тіла.

Матеріал та методи. В дослідженні прийняли участь 28 пацієнтів віком 20-45 років з дефектами та деформаціями тканин зубощелепної системи. Інструментальний сонографічний аналіз товщини щічного жирового тіла проводився з використанням ультразвукового сканера GE Logiq E (USA), частота трансдюсера 7.5-12 МГц. Проводилось визначення різновидів щічного жирового тіла правильної (овальної) або неправильної ("пісочний годинник") форм, його локалізація по відношенню до серединного осьового розташування коронки перших верхніх молярів та середнє значення товщини щічного жирового тіла з точністю до 0.01 мм.

Результати проведеного клінічного дослідження середнього значення товщини щоки пацієнтів з мезофаціальним типом лиця дозволили встановити, що зліва її величина складає 8,94±0,89 мм, з правої сторони – 9,05 ±0,82 мм. У пацієнтів з брахіфаціальним типом лиця зліва значення товщини щоки становить 12,33±1,63 мм ($p<0,0005^*$), а з правої сторони 12,44±1,54 мм ($p<0,0005^*$). У пацієнтів з доліхофаціальним типом лиця зліва показник товщини щоки сягає величини 7,53±0,61 мм ($p<0,008^*$), з правої сторони – 8,58±1,093 мм ($p<0,08$).

Висновки. У щічному жировому тілі наявні морфологічні переваги пов'язані з його насиченістю клітинними комплексами зі значним ступенем васкуляризації, податливою текстурою, пластичними можливостями та безпосередній участі у реалізації основних функцій щелепно-лицевої ділянки. Відмінності кількісних величин щічного жирового тіла, які встановлені клінічно-сонографічними дослідженнями, проведеними у пацієнтів з різними типами лиця, доцільно враховувати при виборі оперативних підходів у ході хірургічного закриття тканинних дефектів альвеолярних відростків щелеп авторансплантатом щічного жирового тіла.

Ключові слова: щічне жирове тіло, сонографічні дослідження, товщина щоки, мезофаціали, доліхофаціали, брахіфаціали.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалення методів діагностики та способів хірургічного і ортопедичного лікуваннння дефектів зубо-щелепової системи пацієнтів з урахуванням індивідуалізованих етіопатогенетичних, клінічних і морфофункціональних факторів», № держ. реєстрації 0119U10402.

Вступ. Впродовж останніх років детально досліджуються та вивчаються морфо-функціональні особливості щічного жирового тіла (ЩЖТ) пацієнтів для розширеного клінічного застосування в хірургічній стоматологічній практиці. Морфологічні переваги ЩЖТ пов'язані з його насиченістю клітинними комплексами зі значним регенераторним потенціалом, високим ступенем васкуляризації, податливою текстурою, пластичними можливостями преформації розмірів та безпосередній участі у реалізації основних функцій щелепно-лицевої ділянки(ЩЛД). Все це обумовлює потенційну можливість використання ЩЖТ для заміщення тканинних дефектів та деформацій [1, 2, 3] Поряд із цим, в літературних джерелах та з власного досвіду практичного застосування ЩЖТ, постало питання конкретного визначення його об'ємних параметрів у пацієнтів, що суттєво би допомогло хірургам-стоматологам не лише при заборі фрагменту жирового тіла Біша, але дозволило би запобігти появі непотрібних ускладнень, зокрема таких як виникнення післяопераційних кил, псевдокил або ліпом ЩЖТ. В зв'язку з цим вважаємо, що на сучасному етапі розвитку реконструктивно-відновної хірургії щелепно-лицевої ділянки, оперативні підходи до вирішення оптимального та безпечного проведення таких оперативних втручань мають базуватися на міждисциплінарній оцінці пацієнтів напередодні операції, а при отриманні та пересадці ЩЖТ повинні враховувати індивідуальні особливості типології морфологічних ознак їх лиця [4].

Клінічно розпрацьовано клінічно-рентгенометричний алгоритм обстеження пацієнтів при заборі ЩЖТ та встановлено статистично відмінні

показники товщини щічного трикутника у пацієнтів з різними типами лиця [5]. При рентгенологічному дослідженні на панорамних рентгензнімках встановлено, що величина сагітального кута і вертикальної відстані від оклюзійної поверхні першого верхнього моляра до піднебінної площини також відрізняються у пацієнтів з різними типами лиця, що підкреслює необхідність різностороннього клінічно-інструментального поліпшення передопераційної діагностики просторових показників ЩЖТ.

В зв'язку з вищевикладеним, вважаємо, що для повноцінного планування та адекватного проведення забору ЩЖТ необхідним є клінічно-сонографічне вивчення його біометричних параметрів у пацієнтів з різною типологією лиця [6, 7].

Метою дослідження постав науково-практичний аналіз клініко-сонографічних результатів обстеження пацієнтів з різними типами лиця при підготовці до заміщення дефектів тканин ротової порожнини ЩЖТ.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 28 пацієнтів 20-45 років, з дефектами та деформаціями тканин зубо-щелепної системи. Дослідження проведено у центрі ультразвукової діагностики «Ультрамед» (м. Львів).

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.

Клінічно встановлювався тип лиця пацієнтів по співвідношенню його висоти (Nasion-Gnation) до ширини (Zygonion dextra-Zygonion sinistra) за показником Prosopic index з встановленням мезо-, брахі- та доліхофаціального типів. Усім пацієнтам з різними типами лиця здійснювали клінічне обстеження з встановленням товщини щічної ділянки (ТЩ). При клінічному обстеженні пацієнтів ТЩ визначали вздовж корональної лінії, яка простягається від мочки вуха до середини верхньої губи в області переднього (носогубна згортка-1), заднього (передній край основного жувального м'яза-2) та посередині (3) між 1 та 2 місцями проведення замірів з правої та лівої сторін щічного трикутника. Біометрію ТЩ проводили за допомогою клінічної лінійки Willis з визначенням середнього значення усіх ділянок вимірювання зліва та справа з точністю вимірювання +/- 0,50 мм.

Інструментальний сонографічний аналіз товщини ЩЖТ проводили ультразвуковим сканером GE Logiq E (USA), з використанням лінійного трансдюсера (7,5-12 МГц). При цьому визначались різновиди ЩЖТ правильної (овальної) або неправильної ("пісочний годинник") форм, його локалізація по відношенню до серединного осьового розташування коронки перших верхніх молярів та середнє значення товщини ЩЖТ з точністю до 0.01 мм.

Статистичний аналіз отриманих показників клініко-сонографічного дослідження проводився параметричним способом аналізу незалежних вибірок отриманих даних (M±Std.Dv.сигма) за Стьюдентом та кореляційним аналізом, при пороговому значенні репрезентативності $p<0,05$.

Результати дослідження. Результати клінічного дослідження середнього значення ТЩ пацієнтів з мезофаціальним типом лиця дозволили встановити, що зліва її величина складає 8,94±0,89 мм, з правої сторони – 9,05 ±0,82 мм. У пацієнтів з брахіфаціальним типом лиця зліва значення ТЩ становить 12,33±1,63 мм ($p<0,0005$*), а з правої сторони 12,44±1,54мм ($p<0,0005$*). У пацієнтів з доліхофаціальним типом лиця зліва показник ТЩ сягає величини 7,53±0,61 мм ($p<0,008$*), з правої сторони – 8,58±1,093 мм ($p<0,08$). Статистична достовірність* визначалася у порівнянні з даними групи пацієнтів з мезофаціальним типом лиця.

Отримані статистичні результати демонструють посередні значення показників ТЩ у пацієнтів мезофаціального типу лиця, які в 1,117 разів більші, ніж у доліхофаціалів і в 0,73 рази менші, ніж у брахіфаціалів, що слід враховувати при проведенні сонографічних досліджень.

При ультразвуковому дослідженні у пацієнтів з різними типами лиця виявлено, що у мезофаціалів з лівого боку товщина ЩЖТ становить 5,45±0,46 мм, з правого боку 5,14±0,36 мм. В ході клінічно-сонографічного обстеження пацієнтів з мезофаціальним типом лиця було встановлено, що найбільша по товщині частина ЩЖТ, овальної форми та проектується на середину лінії MaxM-PP (**рис. 1**).

При дослідженні результатів ультразвукового сканування товщини ЩЖТ встановлено, що у брахіфаціалів з лівого боку показник ТЩ достовірно відрізняється від МФ і становить 7,04±0,74 мм($p<0005$*),а з правого боку 6,38±0,57 мм ($p<0,003$*). В ході клінічно-сонографічного обстеження пацієнтів з брахіфаціальним типом лиця виявлено, що ЩЖТ має гелікоїдальну форму, менша частина якого знаходиться проксимально від лінії MaxM-PP (**рис. 2**).

При ультразвуковому скануванні товщини ЩЖТ у пацієнтів з доліхофаціальним типом лиця встановлено,що він достовірно менший у

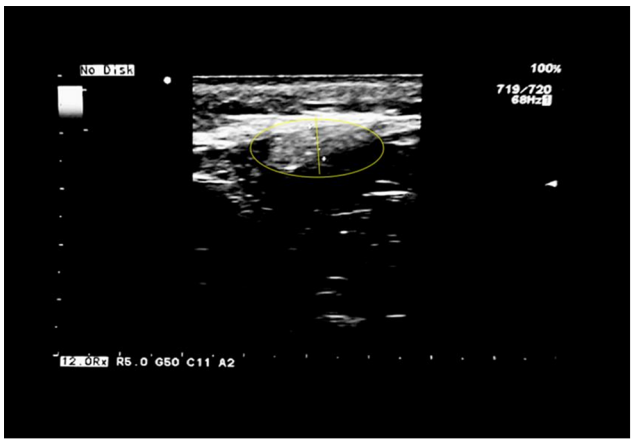

Рис. 1 – Візуальне зображення ультразвукового дослідження товщини ЩЖТ у пацієнта з мезофаціальним типом лиця

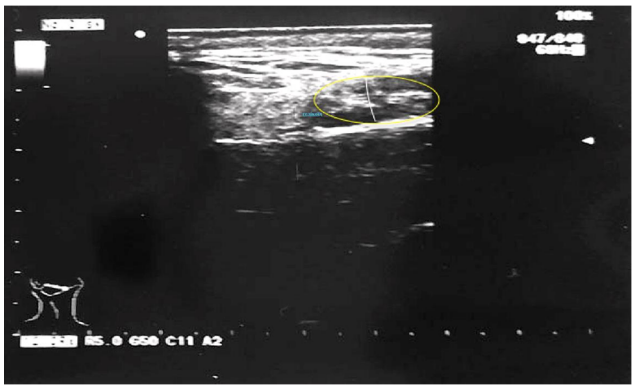

Рис. 2 – Візуальне зображення ультразвукового дослідження товщини ЩЖТ у пацієнта з брахіфаціальним типом лиця

порівнянні з показниками отриманими у МФ, і становить з лівого боку 3,84±0,6 мм (p<0,0007), а з правого боку 4,04±0,44 мм (p<0,0002). В ході клінічно-сонографічного обстеження пацієнтів з доліхофаціальним типом лиця було встановлено,що ЩЖТ має вигляд “пісочного годинника”, менша частина якого розташовується дистально від лінії MaxM-PP (**рис. 3**).

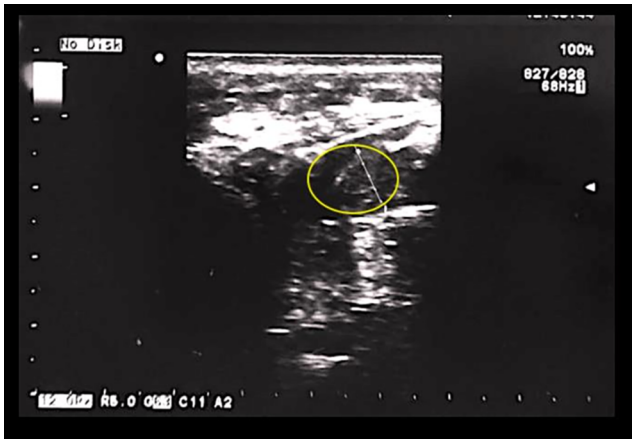

Рис. 3 – Візуальне зображення ультразвукового дослідження товщини ЩЖТ у пацієнта з доліхофаціальним типом лиця

Відмінності кількісних величин ЩЖТ, які встановлені клінічно-сонографічними дослідженнями, проведеними у пацієнтів з різними типами лиця доцільно враховувати при виборі оперативних підходів у ході хірургічного закриття тканинних дефектів альвеолярних відростків щелеп авторансплантатом ЩЖТ.

Обговорення результатів дослідження. Ультразвукове дослідження, або сонографія, з високою роздільною здатністю дозволяє добре вирізнити конкретний морфологічний субстрат м’яких тканин, особливо коли він містить жирову тканину [2, 8]. Сонографія має перевагу при порівнянні з іншими інструментальними способами оцінки передовсім низькою вартістю, неінвазивністю, доступністю та відтворюваністю, а також суб’єктивним загальноприйнятим серед пацієнтів з розумінням об’єктивності отриманих даних [9]. Ультразвукове обстеження також технічно менш вимогливе, ніж КТ і МРТ, і окрім цього, не спричинює іонізуюче випромінювання, що робить його ідеальним інструментом для точної діагностики та прецизійної ідентифікації ЩЖТ [9-12]. Ця методологія може бути більш практичною, ніж сканування КТ та МРТ для визначення біометричних показників ЩЖТ [13], тому стала підставою для проведення науково-практичних досліджень з використанням запропонованих клінічно-сонографічних способів обстеження ЩЖТ з врахуванням типу лиця пацієнтів. Виявлені особливості вивчених інструментальних показників обстеження пацієнтів з різними типами лиця індивідуалізовано визначають специфічні характеристики основних етапів оперативного втручання, пов’язаного із автотрансплантацією ЩЖТ. Виходячи з результатів обстеження пацієнтів з різними типами лиця, зроблено висновки щодо практичних рекомендацій проведення автотрансплантації ЩЖТ у даних пацієнтів.

Висновки

1. Середня товщина щічної ділянки у пацієнтів згідно біометричних вимірювань застосованим способом становить 9,79 мм, причому у пацієнтів з мезофаціальним типом лиця цей показник знаходиться в межах 10,08-7,72 мм, і є більшим у середньому в 1,12 разів у порівнянні з показниками пацієнтів-доліхофаціалів, ТЩ у яких знаходиться в діапазоні 9,52-6,83 мм, при порівнянні з показниками пацієнтів-брахіфаціалами є меншим в 0,7 разів, ТЩ в яких визначається в оптимумі 14,51-9,87 мм.
2. Середня товщина ЩЖТ при ультразвуковому дослідженні становить 5,4 мм. Причому, у пацієнтів мезофаціалів вона коливається від 5,14±0,36 мм справа до 5,45± ±0,46 мм зліва, у пацієнтів-брахіфаціалів

у порівнянні з пацієнтами мезофаціального типу лиця середня товщина ЩЖТ є достовірно вищою і визначається в оптимумі 6,38±0,57 мм справа до 7,04±0,74 мм зліва, у пацієнтів-доліхофаціалів у порівнянні з пацієнтами з мезофаціальним типом лиця порівнюваний показник ЩЖТ є достовірно нижчим, і визначається в оптимумі 4,04±0,44 мм справа до 3,84±0,6 мм зліва.

3. У пацієнтів з мезофаціальним типом лиця було встановлено, що найбільша по товщині частина ЩЖТ має правильну овальну форму, проектується на середину коронкової частини першого верхнього моляра, у пацієнтів з брахіфаціальним типом лиця ЩЖТ, має неправильну гелікоїдальну форму, менша частина якого частина зміщена допереду орієнтуючись на середину коронкової частини першого верхнього моляра,у пацієнтів з доліхофаціальним типом лиця ЩЖТ має вигляд "пісочного годинника", більша частина якого зміщена допереду від середини коронкової частини першого верхнього моляра.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані вказують на перспективність подальших досліджень проаналізованого сонографічного показника товщини щічної ділянки та товщини ЩЖТ з метою комплексного застосування його для діагностичного обстеження пацієнтів напередодні автотрансплантації ЩЖТ.

References

1. Adeyemo WL, Ladeinde AL, Ogunlewe MO, Bamgbose BO.The use of buccal fat pad in oral reconstruction - a review. *Niger Postgrad Med J*. 2004 Sep;11(3):207-11.
2. Agrawal D, Pathak R, Newaskar V, Idrees F, Waskle R. A Comparative Clinical Evaluation of the Buccal Fat Pad and Extended Nasolabial Flap in the Reconstruction of the Surgical Defect in Oral Submucous Fibrosis Patients. *J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Mar; 76 (3): 676.e1-676.e5. PMID: 29223311. doi: 10.1016/j.joms.2017.11.013
3. Martinez E, Bianchi L, Garcia-Viejo MA, Bru C, Gatell JM. Sonographic assessment of regional fat in HIV-1-infected people. *Lancet.* 2000;356:1412-3. doi: 10.1016/S0140-6736(00)02850-6
4. Gulizia R, Brunetti E, GerBAШoni C, Galli M, Filice C. Sonographic Assessment of Lipodystrophy in HIV-Infected Patients: Some Open Questions. *Clin Infect Dis*. 2005 Jan 15;40(2):323-4; author reply 324-5. PMID: 15655758. doi: 10.1086/426145
5. Bither S, Halli R, Kini Y. Buccal fat pad in intraoral defect reconstruction. *J Maxillofac Oral Surg*. 2013 Dec;12(4):451-5. PMID: 24431887. PMCID: PMC3847015. doi: 10.1007/s12663-010-0166-9
6. Asensi V, Martín-Roces E, Carton JA, Collazos J, Maradona JA, Alonso A, et al. Perirenal fat diameter measured by echography could be an early predictor of lipodystrophy in HIV type 1-infected patients receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004 Jul 15;39(2):240-7. PMID: 15307034. doi: 10.1086/421774
7. Cha YH, O J, Park JK, Yang HM, Kim SH. Ultrasound-guided versus blind temporomandibular joint injections: a pilot cadaveric evaluation. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2019 Apr;48(4):540-5. PMID: 30287106. doi: 10.1016/j.ijom.2018.09.002
8. Guryanova RA, Guryanov AS. CT anatomy of buccal fat pad and its role in volumetric alterations of face. *The International Archives of the Photogrammetry, Remote Sensing and Spatial Information Sciences. 2015: XL-5/W6; Photogrammetric techniques for video surveillance, biometrics and biomedicine, 25-27 May 2015, Moscow, Russia*. 2015. doi: 10.5194/isprsarchives-XL-5-W6-33-2015
9. Vovk Yu, Vovk V, Ruzhitska O. Sufficiency of determination on panoramic X-rays of patients with different facial types of skeletal and alveolar patterns of the tooth-jaw system. *Międzynarodowa konferencja naukowo-szkoleniowa lekarzy dentystów "Między funkcją a estetyką". Lublin, Polska; 2018.* 2018. p. 140-1.
10. Milinkovic A, Martinez E, Vidal S. Impact of structured therapy interruption on body composition of chronically HIV-infected patients: preliminary 1-year results. *Antivir Ther.* 2003;8:L61.
11. Yamasaki MC, Nejaim Y, Farias Gomes A, Moura Brasil D, Groppo FC, Haiter-Neto F. Assessment of the mandibular cortical height in patients of different sexes, skeletal classes, and facial types using cone-beam computed tomography. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2018 Oct;56(8):772-3. PMID: 30075981. doi: 10.1016/j.bjoms.2018.05.018
12. Ashtiani AK, Bohluli B, Kalantar Motamedi MH, Fatemi MJ, Moharamnejad N. Effectiveness of buccal fat in closing residual midpalatal and posterior palatal fistulas in patients previously treated for clefts. *J Oral Maxillofac Surg.* 2011 Nov;69(11):e416-9. PMID: 21664742. doi: 10.1016/j.joms.2011.02.010
13. Bansal V, Bansal A, Mowar A, Gupta S. Ultrasonography for the volumetric analysis of the buccal fat pad as an interposition material for the management of ankylosis of the temporomandibular joint in adolescent patients. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2015 Nov;53(9):820-5. PMID: 26169502. doi: 10.1016/j.bjoms.2015.06.019

УДК 616.318-018.26-071.3-036-073.48

КЛИНИЧЕСКИ-СОНОГРАФИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ БИОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТОЛЩИНЫ ЩЕКИ И ЖИРОВОГО ТЕЛА ЩЕКИ У ПАЦИЕНТОВ С РАЗНЫМ ТИПОМ ЛИЦА

Ружицкая О. В., Кучер А. Р., Вовк В. Ю.,
Вовк Ю. В., Палий А. В., Ковпак Л. В., Угляр И. М.

Резюме. *Целью* исследования было проведение научного и практического анализа клинических сонографических результатов обследования пациентов с разными типами лица в процессе планирования реконструктивных операций мягких тканей лица с использованием в качестве ауторансплантата щечного жирового тела.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 28 пациентов в возрасте 20-45 лет с дефектами и деформациями тканей зубочелюстной системы. Инструментальный сонографический анализ толщины жирового тела проводился с использованием ультразвукового сканера GE Logiq E (USA), частота трансдюсера 7.5-12 МГц. Проводилось определение разновидностей щечного жирового тела правильной (овальной) или неправильной («песочные часы») форм, локализация по отношению к срединному осевому расположению коронки первых верхних моляров, и среднее значение толщины щечного жирового тела с точностью до 0.01 мм.

Результаты проведенного клинического исследования среднего значения толщины щеки пациентов с мезофациальным типом лица позволили установить, что слева ее величина составляет 8,94±0,89 мм, с правой стороны – 9,05±0,82 мм. У пациентов с брахифациальным типом лица слева значение толщины щеки составляет 12,33±1,63 мм ($p<0,0005^*$), а с правой стороны 12,44±1,54 мм ($p<0,0005^*$). У пациентов с долихофациальным типом лица слева показатель толщины щеки достигает величины 7,53±0,61 мм ($p<0,008^*$), с правой стороны – 8,58±1,093 мм ($p<0,08$).

Выводы. В щечном жировом теле имеются морфологические преимущества, связанные с его насыщенностью клеточными комплексами со значительной степенью васкуляризации, податливой текстурой, пластическими возможностями и непосредственного участия в реализации основных функций челюстно-лицевой области. Различия количественных величин щечного жирового тела, которые установлены клинически-сонографическими исследованиями, проведенными у пациентов с разными типами лица, целесообразно учитывать при выборе оперативных подходов в ходе хирургического закрытия тканевых дефектов альвеолярных отростков челюстей ауторансплантатом щечного жирового тела.

Ключевые слова: щечное жировое тело, сонографические исследования, толщина щеки, мезофациалы, долихофациалы, брахифациалы.

UDC 616.318-018.26-071.3-036-073.48

Clinical and Sonographic Analysis of Biometric Indicators of Cheek Thickness and Cheek Fat Body in Patients with Different Face Types

Ruzhytska O. V., Kucher A. R., Vovk V. Yu.,
Vovk Yu. V., Paliy A. V., Kovpak L. V., Uglyar I. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to conduct a scientific and practical analysis of clinical sonographic results of examination of patients with different face types in the process of planning the reconstruction of facial soft tissues with the involvement of buccal fat pad.

Materials and methods. The study was conducted on 28 patients of different age groups (from 20 to 45 years old) with defects and deformities of the tissues of the dental system. Instrumental sonographic analysis of the thickness of the buccal fat body was performed using an ultrasound scanner GE Logiq E (USA), transducer frequency 7.5-12 MHz. The types of buccal fat pad of correct (oval) or irregular (“hourglass”) shapes were determined, as well as its localization in relation to the median axial location of the crown of the first upper molars and the average value of the buccal fat pad thickness with an accuracy of 0.01 mm.

Results and discussion. The results of a clinical study of the average value of the thickness of the cheek of patients with mesofacial type of face allowed to establish that on the left its value is 8.94±0.89 mm, on the right side – 9.05±0.82 mm. In patients with brachyfacial type of face on the left the value of the thickness of the cheek is 12.33±1.63 mm, and on the right side – 12.44±1.54 mm. In patients with dolichofacial type of face on the left, the index of the thickness of the cheek reaches the value of 7.53±0.61 mm, on the right side – 8.58±1.093 mm. Statistical significance was determined in comparison with data from the group of patients with mesofacial facial type.

The obtained statistical results show mediocre values of buccal fat pad thickness in patients with mesofacial type of face, which are 1.117 times larger than in dolichofacials and 0.73 times smaller than in brachyfacials,

which should be taken into account when conducting sonographic studies. Differences in the quantitative values of buccal fat pad thickness, which are established by clinical and sonographic studies conducted in patients with different types of faces is recommended to take into account when choosing surgical approaches during surgical closure of tissue defects of the alveolar processes of the jaws with autologous buccal fat pad.

Conclusion. Buccal fat pad has morphological advantages associated with its saturation with cell complexes that have significant degree of vascularization, pliable texture, plasticity and direct participation in the implementation of the basic functions of the maxillofacial area.

Keywords: buccal fat pad, sonographic examinations, cheek thickness, mesofacials, dolichofacials, brachyfacials.

ORCID and contributionship:
Oksana V. Ruzhytska : 0000-0003-3775-719X [A,D,E]
Askold R. Kucher : 0000-0002-2356-0444 [B,C,E]
Volodymyr Yu. Vovk : 0000-0003-0568-3966 [D,E,F]
Yurie V. Vovk : 0000-0002-3292-7826 [D,E,F]
Andriy V. Paliy : 0000-0002-5550-640X [B,C]
Liudmyla V. Kovpak : 0000-0002-0178-2302 [B,C]
Igor M. Ugliar : 0000-0001-5864-8940 [B,C,E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oksana V. Ruzhytska
Lviv National Medical University, Ukraine
Department of surgical and orthopedic dentistry of the faculty of postgraduate education
69, Pekarska St., Lviv 79010, Ukraine
tel.: +380985849088, e-mail: oksanakafedra@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.183
УДК 340.6:616-001.8:616.127:577.112
Волобуєв О. Є.

ВИКОРИСТАННЯ ТРОПОНІНА І В ЯКОСТІ БІОХІМІЧНОГО МАРКЕРА ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ АСФІКТИЧНОГО СТАНУ ПРИ МЕХАНІЧНІЙ АСФІКСІЇ

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

Метою роботи було визначення кількісного вмісту біохімічного маркера ушкодження міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна І) у крові як діагностичного критерію асфіктичного стану при механічній асфіксії.

*Матеріал та методи***.** Для визначення наявності асфіктичного стану вивчені та проаналізовані показники кількісного вмісту Тропоніна І у крові 12 померлих осіб, серед яких насильницька смерть спостерігалася в 7 випадках та ненасильницька – в 5 випадках. При проведені дослідження для біохімічного виявлення Тропоніну І використовували метод, заснований на імуноферментному аналізі з подальшою статистичною обробкою результатів з використанням пакету *MedStat*.

Результати. Серед біохімічних маркерів діагностики асфіктичного стану при повішенні та аспіраційній асфіксії найбільш показовим є визначення кількісного вмісту Тропоніна І в крові, який також використовується в клінічній практиці для обґрунтування діагнозу серцевої патології. В ході дослідження кількісного вмісту Тропоніна І в крові, у померлих від механічної асфіксії (повішення, аспіраційна асфіксія) виявлено, що вміст тропоніну І складає від 140 нг/мл до 170 нг/мл (156±4,4). Кількісний вміст Тропоніна І в крові, у померлих від гострої та хронічної ішемічної хвороби серця (група контролю) складає від 10,1 нг/мл до 120 нг/мл (45,62±22,4). При проведені дослідження встановлено, що кількісний вміст Тропоніна І в крові у померлих від механічної асфіксії (повішення, аспіраційна асфіксія) в порівнянні з кількісним вмістом Тропоніна І в крові у померлих від гострої та хронічної ішемічної хвороби серця вища, на рівні значимості p=0,008.

Висновки. Таким чином в ході проведених досліджень доведено доцільність використання змін кількісних показників біохімічного маркера Тропоніна І для визначення асфіктичного стану при насильницькій смерті (механічна асфіксія) та проведення диференціальної діагностики у випадках ненасильницької смерті (гостра та хронічна ішемічна хвороба серця), що дозволяє значно підвищити ефективність та достовірність судово-медичних експертиз.

Ключові слова: механічна асфіксія, діагностика, біохімічні маркери, Тропонін І.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Судово-медичне обґрунтування асфіктичного ґенезу смерті за Тропоніном І, як маркера ушкодження міокарду, при деяких видах механічної асфіксії», державний реєстраційний номер: 0121U10393

Вступ. В судово-медичній практиці серед випадків насильницької смерті механічна асфіксія становить 25-30%, з яких повішення, складає 65-70% [1]. Під час проведення судово-медичної експертизи насильницької смерті важливе значення має обґрунтування причини смерті з використанням наукових та об'єктивних методів дослідження. При обґрунтуванні причини смерті від механічної асфіксії необхідно визначити не лише вид механічної асфіксії, а ще й надати обґрунтування наявності асфіктичного стану, який розвивається під час вмирання [2, 3]. Якщо визначення виду механічної асфіксії не викликає сумнівів, то судово-медичні критерії наявності асфіктичного стану привертають увагу експертів та науковців і знаходяться в постійній розробці. Так, в судово-медичній практиці використовують загальноасфіктичні ознаки, які виявляють під час розтину. Ці ознаки є комплексом морфологічних візуально виявляємих показників, які супроводжують процес вмирання при механічній асфіксії і відомі досить давно. Судово-медична практика довела, що ці морфологічні ознаки зустрічаються не тільки при видах механічної асфіксії але, й у випадках швидкоплинної смерті, тому вони не можуть бути достатньо об'єктивним критерієм, який вказує на наявність асфіктичного стану [4-8]. Враховуючи це судово-медичні науковці

проводять пошук об'єктивних показників, які доводять наявність асфіктичного стану [9, 10]. З цією метою використовують такі методи, як морфологічний, гістологічний та біохімічний.

Останнім часом в судово-медичній практиці все більше уваги приділяється пошуку саме змін біохімічних показників при різних патологічних станах [11-13] тому, доволі перспективним є можливість виявлення асфіктичного стану, при деяких видах механічної асфіксії (повішення, аспіраційна асфіксія), на основі використання експрес-тестів маркеру ушкодження міокарду, що й обумовило вибір тематики даного дослідження.

Метою роботи було визначення кількісного вмісту біохімічного маркера ушкодження міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна I) у крові як діагностичного критерію асфіктичного стану при механічній асфіксії.

Матеріал та методи дослідження. Для визначення наявності асфіктичного стану вивчені та проаналізовані показники кількісного вмісту біохімічного маркера ушкодження міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна I) у крові 12 померлих осіб, серед яких насильницька смерть спостерігалася в 7 випадках та ненасильницька – в 5 випадках. Для біохімічного виявлення маркеру ушкодження міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна I) використовували метод, заснований на одностадійному твердофазному імуноферментному аналізі із застосуванням двох типів моноклональних антитіл [14].

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).

Статистична обробка результатів проводилася з використанням статистичного пакету *MedStat,* за критерієм W Шапіро-Уілка з подальшим порівнянням середніх двох незалежних вибірок по критерію Ст'юдента.

Результати дослідження та їх обговорення. В ході дослідження було з'ясовано, що на сьогоднішній день використання маркерів ушкодження міокарду для обґрунтування асфіктичного стану в летальних випадках не проводиться, тому наукове з'ясування їх діагностичної значимості є доволі перспективним напрямком наукового дослідження [15, 16]. Серед біохімічних маркерів діагностики асфіктичного стану при повішенні та аспіраційній асфіксії найбільш показовим є визначення кількісного вмісту субодиниці тропонінового комплексу - Тропоніна I в крові. Проте, слід зауважити, що біохімічні маркери також часто використовуються в клінічній практиці для обґрунтування діагнозу серцевої патології [17, 18]. Маркерами ушкодження міокарду вважаються наступні: тропоніновий комплекс та його субодиниці: Тропонін I (TnI), Тропонін T (TnT), Тропонін C (TnC); ізофермент креатинфосфокінази, що міститься в міокарді (КФК-МВ); Міоглобін; серцева форма білка, що зв'язує жирні кислоти (сБСЖК). Тому, важливо проведення диференціальної діагностики змін кількісних показників біохімічних маркерів залежно від причин та ґенезу смерті: механічна асфіксія, гостра та хронічна ішемічна хвороба серця. Відмінностей у патогенезі розпаду тропоміозинового комплексу та потрапляння у кров вільних субодиниць, як при механічній асфіксії, так і при гострій та хронічній ішемічній хворобі серця, не спостерігається (**рис. 1**).

В ході дослідження кількісного вмісту біохімічного маркера ушкодження міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна I) в крові, у

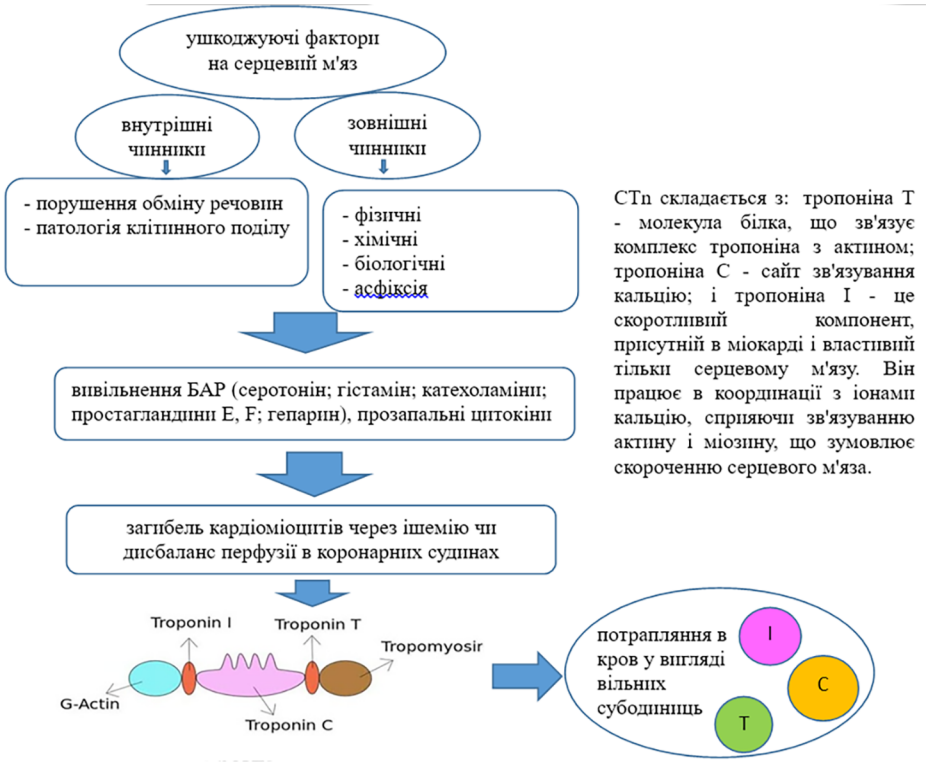

Рис. 1 – Патогенез розпаду тропоміозинового комплексу

померлих від механічної асфіксії (повішення, аспіраційна асфіксія) виявлено, що вміст Тропоніна I складає від 140 нг/мл до 170 нг/мл. Кількісний вміст біохімічного маркера ушкодження міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна I) в крові, у померлих від гострої та хронічної ішемічної хвороби серця (група контролю) складає від 10,1 нг/мл до 120 нг/мл.

При порівнянні показників кількісного вмісту біохімічного маркера ушкодження міокарду (субодиниці тропонінового комплексу: Тропоніна I) у крові померлих осіб від механічної асфіксії – 7 випадків; у померлих осіб від гострої та хронічної ішемічної хвороби серця - 5 випадків. Знайдено середнє значення кількісного вмісту Тропоніна I двох вибірок: в крові померлих від механічної асфіксії – 156 нг/мл±4,4 нг/мл; в крові померлих від гострої та хронічної ішемічної хвороби серця – 45,62 нг/мл±22,4 нг/мл (**рис. 2**).

При проведені дослідження виявлено відмінність кількісних показників біохімічних маркерів залежно від причин та ґенезу смерті: механічна асфіксія, гостра та хронічна ішемічна хвороба серця, що збігається з даними інших науковців [19, 20]. Встановлено, що кількісний вміст біохімічного маркера ушкодження міокарду Тропоніна I в крові у померлих від механічної асфіксії (повішення, аспіраційна асфіксія) в порівнянні з кількісним вмістом Тропоніна I в крові у померлих від гострої та хронічної ішемічної хвороби серця вища, на рівні значимості p=0,008.

Висновки. Таким чином в ході проведених досліджень доведено доцільність використання змін кількісних показників біохімічного маркера Тропоніна I для визначення асфіктичного стану при насильницькій смерті (механічна асфіксія) та проведення диференціальної діагностики у випадках ненасильницької смерті (гостра та хронічна ішемічна хвороба серця), що дозволяє значно підвищити ефективність та достовірність судово-медичних експертиз.

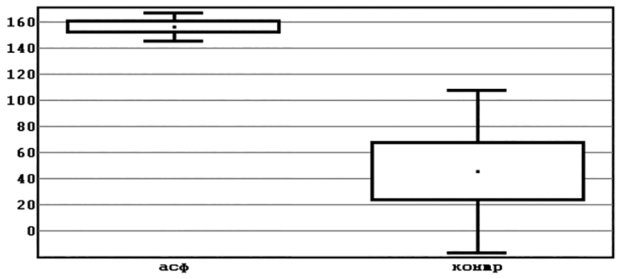

Рис. 2 – Порівняльний аналіз кількісного вмісту Тропоніна I в крові померлих від механічної асфіксії та померлих від гострої та хронічної ішемічної хвороби серця

Перспективи подальших досліджень. Дослідження дозволять доповнити та об'єктивізувати визначення причини смерті померлих від деяких видів механічної асфіксії (повішення, аспіраційна асфіксія).

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. Sayit II, Abdukakhkhor ZhU, Asatulayev AF, Obidzhon EM. Struktura smerti po materialam sudebno-meditsinskoy ekspertizy [Structure of death on materials of forensic medical examination]. Respublika Uzbekistan. 2019. [Russian]. Available from: https://journals.indexcopernicus.com/api/file/viewByFileId/1078798/
2. Simović AM, Kosutić JLj, Prijić SM, Knezević JB, Vujić AJ, Stojanović ND. The role of biochemical markers as early indicators of cardiac damage and prognostic parameters of perinatal asphyxia. *Vojnosanit Pregl.* 2014;71:149–155. PMid:24665572. doi: 10.2298/VSP1402149S
3. Zhou WJ, Yu F, Shi J, Yang H, Zou SJ, Jiang YM. Serum levels of cardiac troponin I in asphyxiated neonates predict mortality. *Clin Lab.* 2016;62:1427–1434. doi: 10.7754/Clin.Lab.2016.151130
4. Montaldo P, Rosso R, Chello G, Giliberti P. Cardiac troponin I concentrations as a marker of neurodevelopmental outcome at 18 months in newborns with perinatal asphyxia. *J Perinatol*. 2014;34:292–295. PMid: 24480903. doi: 10.1038/jp.2014.1
5. Rahimi R, Dahili ND, Anuar Zainun K, Mohd Kasim NA, Noor S. Post mortem troponin t analysis in sudden death: Is it useful? *Malays J Pathol*. 2018;40:143–148.
6. Batalis NI, Marcus BJ, Papadea CN, Collins KA. The role of postmortem cardiac markers in the diagnosis of acute myocardial infarction. *J Forensic Sci.* 2010;55:1088–1091. PMid: 20345772. doi: 10.1111/j.1556-4029.2010.01368.x
7. Sapouna R, Gourgiotis D, Athanaselis S, Papadodima S, Spiliopoulou C. Diagnostic value of cardiac troponin i in postmortem diagnosis of myocardial infarction. *Am J Forensic Med Pathol*. 2013;34:139–141. PMid: 23574865. doi: 10.1097/PAF.0b013e3182880aa1
8. Carvajal-Zarrabal O, Hayward-Jones PM, Nolasco-Hipolito C, Barradas-Dermitz DM, Calderon-Garciduenas AL, Lopez-Amador N. Use of cardiac injury markers in the postmortem diagnosis of sudden cardiac death. *J Forensic Sci.* 2017;62:1332–1335. PMid: 28111741. doi: 10.1111/1556-4029.13397

9. Beausire T, Faouzi M, Palmiere C, Fracasso T, Michaud K. High-sensitive cardiac troponin hs-tnt levels in sudden deaths related to atherosclerotic coronary artery disease. *Forensic Sci Int*. 2018;289:238–243. PMid: 29908517. doi: 10.1016/j.forsciint.2018.05.051
10. Aissaoui A, Haj Salem N, Zaqout A, Boughattas M, Belhaj M, Mosrati MA, et al. Cardiac troponin i and the post-mortem diagnosis of myocardial damage. *Ann Cardiol Angeiol.* 2013;6:248-252. PMid: 23561699. doi: 10.1016/j.ancard.2013.02.007
11. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, Li DR, Zhao D, Kamikodai Y, et al. Postmortem cardiac troponin t levels in the blood and pericardial fluid. Part 2: Analysis for application in the diagnosis of sudden cardiac death with regard to pathology. *Leg Med*. 2006;8:94–101. PMid: 16413814. doi: 10.1016/j.legalmed.2005.10.003
12. Cao Z, Jia Y, Zhu B. Bnp and nt-probnp as diagnostic biomarkers for cardiac dysfunction in both clinical and forensic medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1820. PMid: 31013779. PMCid: PMC6515513. doi: 10.3390/ijms20081820
13. Chen JH, Inamori-Kawamoto O, Michiue T, Ikeda S, Ishikawa T, Maeda H. Cardiac biomarkers in blood, and pericardial and cerebrospinal fluids of forensic autopsy cases: A reassessment with special regard to postmortem interval. *Leg Med (Tokyo)*. 2015;17(5):343-350. PMid: 26052007. doi: 10.1016/j.legalmed.2015.03.007
14. Instruktsiya iz zastosuvannya Troponin I – IFA–BEST [Instructions for use Troponin I - IFA-BEST]. [Ukrainian]. Available from: http:www.vector-best.ru
15. Fathil MF, Md Arshad MK, Gopinath SC, Hashim U, Adzhri R, Ayub RM, et al. Diagnostics on acute myocardial infarction: Cardiac troponin biomarkers. *Biosens Bioelectron*. 2015;70:209–220. PMid: 25841117. doi: 10.1016/j.bios.2015.03.037
16. Kehl DW, Iqbal N, Fard A, Kipper BA, De La Parra Landa A, Maisel AS. Biomarkers in acute myocardial injury. *Transl Res*. 2012;159:252–264. PMid: 22424429. doi: 10.1016/j.trsl.2011.11.002
17. Jarolim P. High sensitivity cardiac troponin assays in the clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med*. 2015;53:635–652. PMid: 25252753. doi: 10.1515/cclm-2014-0565
18. Maeda H, Ishikawa T, Michiue T. Forensic biochemistry for functional investigation of death: Concept and practical application. *Leg Med (Tokyo).* 2011;13:55–67. PMid: 21269863. doi: 10.1016/j.legalmed.2010.12.005
19. Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. High sensitivity troponin in chest pain and acute coronary syndromes. A step forward? *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:763–769. doi: 10.1016/S1885-5857(10)70160-2
20. Palmiere C, Tettamanti C, Bonsignore A, De Stefano F, Vanhaebost J, Rousseau G, et al. Cardiac troponins and nt-probnp in the forensic setting: Overview of sampling site, postmortem interval, cardiopulmonary resuscitation, and review of the literature. *Forensic Sci Int*. 2018;282:211–218. PMid: 29227899. doi: 10.1016/j.forsciint.2017.11.034

УДК 340.6:616-001.8:616.127:577.112

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ ТРОПОНИНА I В КАЧЕСТВЕ БИОХИМИЧЕСКОГО МАРКЕРА ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ АСФИКТИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ПРИ МЕХАНИЧЕСКОЙ АСФИКСИИ

Волобуев А. Е.

Резюме. *Целью* работы было определение количественного содержания биохимического маркера повреждения миокарда (субъединицы тропонинового комплекса: Тропонина I) в крови в качестве диагностического критерия асфиктического состояния при механической асфиксии.

Материал и методы. Для определения наличия асфиктического состояния изучены и проанализированы показатели количественного содержания Тропонина I в крови 12 умерших человек, среди которых насильственная смерть наблюдалась в 7 случаях и ненасильственная - в 5 случаях. При проведении исследования для биохимического выявления Тропонина I использовали метод, основанный на иммуноферментном анализе с последующей статистической обработкой результатов с использованием пакета MedStat.

Результаты. Среди биохимических маркеров диагностики асфиктического состояния при повешении и аспирационной асфиксии наиболее показательным является определение количественного содержания Тропонина I в крови, который также используется в клинической практике для обоснования диагноза сердечной патологии. В ходе исследования количественного содержания Тропонина I в крови умерших от механической асфиксии (повешения, аспирационная асфиксия) обнаружено, что содержание Тропонина I составляет от 140 нг/мл до 170 нг/мл (156±4,4). Количественное содержание Тропонина I в крови умерших от острой и хронической ишемической болезни сердца (группа контроля) составляет от 10,1 нг/мл до 120 нг/мл (45,62±22,4). При проведении исследования установлено, что количественное содержание Тропонина I в крови умерших от механической асфиксии (повешения, аспирационная асфиксия) по сравнению с количественным содержанием Тропонина I в крови умерших от острой и хронической ишемической болезни сердца выше, на уровне значимости p=0,008.

Выводы. Таким образом в ходе проведенных исследований доказана целесообразность использования изменений количественных показателей биохимического маркера Тропонина I для определения асфиктического состояния при насильственной смерти (механическая асфиксия) и проведения дифференциальной диагностики в случаях ненасильственной смерти (острая и хроническая ишемическая болезнь сердца), что позволяет значительно повысить эффективность и достоверность судебно-медицинских экспертиз.

Ключевые слова: механическая асфиксия, диагностика, биохимические маркеры, Тропонин I.

UDC 340.6:616-001.8:616.127:577.112

Use of Troponin I as a Biochemical Marker for Diagnostics of Asphictic State in Mechanical Asphyxia

Volobuiev O. E.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the quantitative content of the biochemical marker of myocardial damage (subunits of the troponin complex: Troponin I) in the blood as a diagnostic criterion for asphyxia in mechanical asphyxia.

Materials and methods. To determine the presence of asphyxia, the quantitative content of Troponin I in the blood of 12 dead people was studied and analyzed, among which violent death was observed in 7 cases and non-violent – in 5 cases. The study for biochemical detection of Troponin I used a method based on enzyme-linked immunosorbent assay followed by statistical processing of the results using the *MedStat* package.

Results and discussion. Among the biochemical markers for the diagnosis of asphyxia in hanging and aspiration asphyxia, the most indicative is the determination of the quantitative content of Troponin I in the blood, which is also used in clinical practice to substantiate the diagnosis of cardiac pathology. Therefore, it is important to conduct a differential diagnosis of changes in quantitative indicators of biochemical markers depending on the cause and genesis of death. During the study of the quantitative content of Troponin I in the blood of those who died of mechanical asphyxia (hanging, aspiration asphyxia), it was found that the content of troponin I is from 140 ng/ml to 170 ng/ml. The quantitative content of Troponin I in the blood of those who died of acute and chronic coronary heart disease (control group) is from 10.1 ng/ml to 120 ng/ml. The average value of the quantitative content of Troponin I in two samples was found: in the blood of those who died of mechanical asphyxia – 156 ng/ml±4.4 ng/ml; in the blood of those who died of acute and chronic coronary heart disease – 45.62 ng/ml±22.4 ng/ml. The study revealed a difference in quantitative indicators of biochemical markers depending on the cause and genesis of death, found that the quantitative content of Troponin I in the blood of the dead from mechanical asphyxia (hanging, aspiration asphyxia) compared with the quantitative content of Troponin I in the blood of the dead with chronic coronary heart disease is higher, at the level of significance p=0.008.

Conclusion. Thus, in the course of research, the feasibility of using changes in quantitative indicators of the biochemical marker Troponin I to determine the asphyxiation in violent death (mechanical asphyxia) and differential diagnosis in cases of non-violent death (acute and chronic coronary heart disease) was proved, which significantly increases efficiency and reliability of forensic medical examinations.

Keywords: mechanical asphyxia, diagnosis, biochemical markers, Troponin I.

ORCID and contributionship:

Oleksandr E. Volobuiev : 0000-0002-6056-6407 [A,B,C.D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Oleksandr E. Volobuiev
OO Bohomolets National Medical University
Department of Forensic Medicine and Law
13, T. Shevchenko Boulevard, Kyiv 01601, Ukraine
tel: +380676937102, mail: volobuiev.alex@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.188
УДК 616.724-053.5/.71-02-092

Аравіцька М. Г.[1], Шеремета Л. М.[1], Данильченко С. І.[2], Довгань О. В.[2]

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСОБІВ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У КОРЕКЦІЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОГО СТАТУСУ СКРОНЕВО-НИЖНЬОЩЕЛЕПНОГО СУГЛОБА ПРИ АРТРОЗІ

[1] Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, Івано-Франківськ, Україна
[2] Чорноморський державний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Мета: оцінити вплив програми фізичної терапії стан на функціонування щелепно-лицевої ділянки пацієнтів з артрозом скронево-нижньощелепного суглобу.

Матеріал та методи. Обстежено 33 особи з артрозом скронево-нижньощелепного суглоба II-III ступеня, які були поділені на 2 групи – контрольну та основну. Контрольну групу склали 18 осіб, які отримували терапію артрозу тільки нестероїдними протизапальними препаратами. Основну групу склали 15 осіб, які додатково пройшли розроблену програму фізичної терапії (терапевтичні вправи, масаж, постізометрична релаксація, кінезіотейпінг жувальних м'язів, м'язів шиї, шийно-комірцевої зони; курс парафінотерапії ділянки скронево-нижньощелепного суглобу; освіта пацієнта). Визначали скарги хворих, інтенсивність болю у скронево-нижньощелепному суглобі за візуальною аналоговою шкалою, величину відкривання рота, проводили аускультацію суглоба.

Результати. Завданнями фізичної терапії у хворих з артрозом скронево-нижньощелепного суглоба є зниження навантаження на суглоб, усунення та зменшення болю, синовіту, міалгії, поліпшення функції суглоба, стимуляція та активація метаболічних процесів у хрящовій та кістковій тканинах, нормалізація кровотоку, і, таким чином, покращення якості життя.

Після завершення курсу лікування (для осіб контрольної групи) та фізичної терапії (для пацієнтів основної групи) біль у скронево-нижньощелепному суглобі не виявлявся у спокої та при рухах. Застосування засобів фізичної терапії в основній групі статистично значуще ($p<0,05$) відносно пацієнтів контрольної покращило функціональну активність щелепної ділянки та функціонування скронево-нижньощелепного суглоба, що проявилось зменшенням кількості осіб зі скаргами на патологічні звуки при рухах щелепою та їх аускультативним виявленням, дискомфорт під час жування, а також збільшенням величини відкривання рота.

Висновки. Засоби фізичної терапії покращують функціональну здатність скронево-нижньощелепного суглоба у комплексному відновленні пацієнтів з артрозом статистично значуще краще у порівнянні з монотерапією нестероїдними протизапальними препаратами.

Ключові слова: реабілітація, стоматологія, щелепно-лицева ділянка.

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», № державної реєстрації 0110U001671.

Вступ. Артрозом вважають хронічне захворювання суглобів дистрофічного характеру, причиною якого може бути тривалий запальний процес або хронічна травма суглоба. При цьому у результаті деструктивно-запальних змін у хрящовій та кістковій тканині, що перебігають одночасно й мляво, виникають явища остеосклерозу кісткових суглобових елементів, що супроводжується їх деформацією [1, 2, 3]. Найчастіше артроз скронево-нижньощелепного суглобу (СНЩС) зустрічається у похилому та старечому віці (внаслідок вікових та інволютивних змін); також виникає внаслідок неправильного зубопротезування, зміни стану

жувальної мускулатури, зменшення висоти зубного ряду, на фоні ревматичних та ендокринних захворювань, як наслідок травми [4]. У патогенезі артрозу лежить тривала невідповідність між навантаженням та витривалістю хрящової тканини суглоба [2, 5].

Специфіка клінічного перебігу СНЩН визначається його анатомо-фізіологічними особливостями – парним функціонуванням, наявністю внутрішньосуглобового диску, участю у системі балансу голови відносно осі хребта на фоні високого функціонального навантаження під час процесів споживанні їжі та мовоутворення [5, 6]. Ще однією характерною рисою уражень СНЩС є незначність суб'єктивної симптоматики на ранній та помірній стадіях ураження, що призводить до неспівпадіння скарг та даних інструментальної діагностики, отже, до пізнього виявлення захворювання [2, 4].

Згідно з рекомендаціями Міжнародного товариства з вивчення остеоартриту (OARSI), Американського коледжу ревматології (ACR), Американської академії хірургів-ортопедів (AAOS) та Європейського співтовариства по клінічним та економічним аспектам остеопорозу та остеоартриту (ESCEO) лікування артрозів суглобів має включати нефармакологічні методи, анальгетики, локальне та загальне застосування селективних нестероїдних протизапальних препаратів, внутрішньосуглобове введення глюкокортикоїдних гормонів, препаратів гіалуронової кислоти, застосування хондропротекторів, хірургічне лікування, у важких випадках – ендопротезування [1, 3, 7]. У той же час, доцільним є широке застосування засобів немедикаментозної реабілітації, що дозволяють підвищити ефективність лікарських препаратів, зменшити їх дозування, знизити інтенсивність локального та реґіонарного больового синдрому, відтермінують небажані наслідки у вигляді анкілозування [8, 9, 10].

Відновлення стану хворих із захворюваннями щелепно-лицевої ділянки, і, зокрема, СНЩС, привертає все більше уваги не тільки стоматологів, але й фахівців у галузі реабілітації, зокрема - фізичної терапії [4, 9, 11]. Її завданням у хворих з артрозом СНЩС є зниження навантаження на суглоб, усунення / зменшення болю, синовіту, міалгії, поліпшення функції суглоба, стимуляція / активація метаболічних процесів у хрящовій та кістковій тканинах, нормалізація кровотоку, і, таким чином, покращення якості життя [12].

Мета дослідження: оцінити ефективність розробленої програми фізичної терапії за динамікою клінічних показників, що характеризують перебіг артрозу СНЩС.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження виконано на базі кафедри фізичної терапії, ерготерапії Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника та медичної практики «Центр відновної медицини і реабілітації «Аравмед»» (м. Івано-Франківськ).

У дослідженні прийняли участь 33 особи (13 чоловіків, 20 жінок віком 43,6±3,6 роки) з діагностованим артрозом СНЩС II-III ступеня за критеріями Wilkes [13], підтвердженими відповідними даними рентгенологічного обстеження, які отримували адекватну консервативну терапію нестероїдними протизапальними препаратами. Сліпим рандомізованим методом обстежені пацієнти перед проведенням фізіотерапевтичних заходів були поділені на 2 групи – контрольну та основну. Контрольну групу (КГ) склали 18 осіб (6 чоловіків, 13 жінок), зменшення суб'єктивних ознак у яких відбувалось тільки за рахунок медикаментозної корекції. Основну групу (ОГ) склали 15 осіб (7 чоловіків, 7 жінок), які додатково пройшли розроблену програму фізичної терапії (ФТ) впродовж 1,5 місяців. Вона включала терапевтичні вправи (з опором, на розтягування) для мімічних та жувальних м'язів, м'язів шиї, шийно-комірцевої зони з самоконтролем симетричності та правильності їх виконання перед дзеркалом (тричі на тиждень); курс парафінотерапії (локальні аплікації на ділянку СНЩС) – 10 сеансів, які проводили перед терапевтичними вправами на початку програми; курс масажу ділянки жувальних м'язів, СНЩС, шиї, шийно-комірцевої зони (10 сеансів); постізометричну релаксацію жувальних м'язів, м'язів шиї – 10 сеансів; кінезіологічне тейпування ділянки СНЩС, жувальних м'язів, шиї; освіту пацієнта - консультування щодо корекції щоденного рухового та функціонального навантаження на суглоб (прийом м'якої їжі, обмеження широкого відкривання рота, тривалого жування, стискання щелеп, свідома контрольована корекція їх неправильних рухових стереотипів, усунення шкідливих звичок (клацання насіння, горіхів, тримання предметів зубами, тощо)).

Стан пацієнта визначали за динамікою суб'єктивних та об'єктивних ознак до та після впровадження програми ФТ та проведення медикаментозної корекції.

Проводили розпитування пацієнта з метою виявлення скарг – болю у СНЩС в спокої та при рухах щелепою (провокування жуванням на одному боці зубного ряда, широким відкриванням рота, споживання твердої їжі, тощо), появу патологічних звукових феноменів при рухах нижньою щелепою, обмеження відкривання рота, ускладнення пережовування їжі.

Інтенсивність болю в спокої та при рухах характеризували за 10-бальною візуальною аналоговою шкалою (ВАШ).

Величину відкривання рота вимірювали за допомогою штангенциркуля як відстань між ріжучими краями центральних різців верхньої і нижньої щелеп при максимальному відкриванні рота.

За допомогою фонендоскопа визначали наявність крепітації та клацання при рухах нижньою щелепою у СНЩС, які не визначалися дистанційно.

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. Протокол дослідження було обговорено та затверджено на засіданні комісії з біоетики Прикарпатського національного університету імені Василя Стефаника, рішенням якої воно було схвалено. 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.

Обробка отриманих даних (розрахунок середнього арифметичного значення ($\bar{x}$) та середнього квадратичного відхилення (S); оцінка достовірності отриманих показників за критерієм Стьюдента) проводилася за допомогою пакету статистичних програм Microsoft Excel 6.0. Критичний рівень значимості при перевірці статистичних гіпотез у даному дослідженні приймали рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи скарги, надані пацієнтами при первинному обстеженні, можна зробити наступні узагальнення. Незважаючи на підтвердження діагнозу артрозу рентгенологічними методами, тільки незначна частина пацієнтів скаржилась на біль у спокої (**табл. 1**). Навіть функціональне навантаження (жування твердої їжі, широке відкривання рота, жування на одному боці зубного ряду) провокувало біль у СНЩС не у всіх пацієнтів, що є обґрунтуванням пізнього звернення пацієнта до фахівців, його низької комплаєнтності [14] та небезпеки виникнення функціональних та органічних ускладнень, зокрема – анкілозу СНЩС. Скаргою, яка викликала занепокоєння пацієнтів, було виникнення звуків (лязгання, клацання) у СНЩС, які було чути дистанційно. Виникнення суглобового звуку пов'язують із осифікацією зв'язок, сухожилків, капсули СНЩС, зміною тонусу жувальних м'язів, порушенням конгруентності суглобових поверхонь, зміщенням диска, гіпермобільністю головки нижньої щелепи [12, 15]. Патологічні звукові феномени також виявлялись при інструментальній аускультації, яка визначала тихіші звуки, – їх поширеність у КГ становила 77,78% (14 осіб), у ОГ – 80% (12 осіб).

Функціональні порушення суб'єктивно проявлялись у вигляді обмеження рухомості нижньої щелепи та дискомфорту під час їжі (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Динаміка скарг пацієнтів з артрозом СНЩС під впливом лікувально-реабілітаційних заходів

Виявлені скарги	КГ (n=18), % (абс. к-сть)		ОГ (n=15), % (абс. к-сть)	
	первинне обстеження	повторне обстеження	до ФТ	після ФТ
Біль у спокої	11,11 (2)	0	13,33 (2)	0
Біль у СНЩС при навантаженні	61,11 (11)	0	66,67 (10)	0
Звук при рухах щелепою	66,67 (12)	27,78 (5)	73,33 (11)	6,67 (1)
Обмеження відкривання рота	38,89 (7)	22,22 (4)	33,33 (5)	0
Дискомфорт під час пережовування їжі	33,33 (6)	16,67 (3)	26,67 (4)	0

Біль – найчастіший симптом, з приводу якого хворі звертаються за допомогою при артропатіях. Його причинами можуть бути синовіїт, посилення внутрішньосуглобового тиску, подразнення капсули суглоба, зміщення / пошкодження диска, міальгії, ураження зв'язок, фіброз капсули [3, 13]. Інтенсивність болю при артрозі СНЩС у обстежених пацієнтів була мінімальною в спокої, незначною – при рухах (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Динаміка інтенсивності болю за ВАШ у пацієнтів з артрозом СНЩС під впливом лікувально-реабілітаційних заходів

Інтенсивність болю у СНЩС за ВАШ, бали	КГ (n=18)		ОГ (n=15)	
	первинне обстеження	повторне обстеження	до ФТ	після ФТ
У спокої	1,16±0,08	0**	1,25±0,11	0**
При рухах	3,62±0,15	0**	3,85±0,23	0**

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.

Порушення функції СНЩС при артрозах розвивається поступово; цьому сприяють біль, спазм жувальних м'язів, зміна еластичності зв'язок та капсули суглоба, дислокація внутрішньосуглобового диска [2, 9]. Об'єктивним підтвердженням порушення функції у обстежених осіб було обмежен-

ня відкривання рота, що заважало нормальному прийому їжі (**рис. 1**).

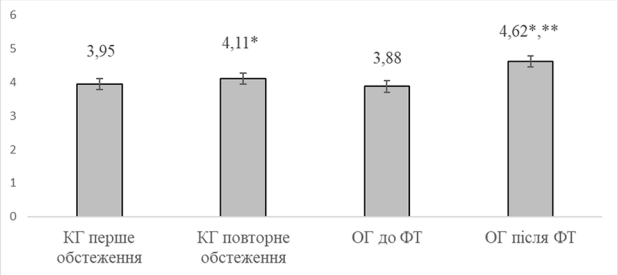

Рис. 1 – Динаміка величини відкривання рота (см) з артрозом СНЩС під впливом лікувально-реабілітаційних заходів

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.

При первинному обстеженні групи були статистично значуще однорідними, що дало можливість включення їх до подальшого дослідження.

Засоби фізичної терапії при артрозах мають протизапальну, знеболюючу, спазмолітичну, міостимулюючу дію, покращують локальну гемодинаміку, обмінні процеси, зменшують запалення синовіальної оболонки [8, 11, 16]. Це спричиняє зменшення інтенсивності клінічних ознак захворювання, що було підтверджено у нашому дослідженні. Зокрема, при розпитуванні пацієнтів виявлено, що після завершення курсу лікування (для осіб КГ) та фізичної терапії (для осіб ОГ) біль у СНШС в обох групах не виявлявся як у спокої, так і при рухах (**табл. 1, 2**). Це пояснюється, зокрема, тим, що основою консервативного лікування артрозу є прийом нестероїдних протизапальних препаратів, які володіють також знеболюючою дією [2, 3].

У той же час застосування засобів фізичної терапії, у порівнянні із медикаментозними засобами, статистично значуще (p<0,05) покращило функціональну активність щелепної ділянки та функціонування СНЩС, що проявилось зменшенням кількості осіб ОГ зі скаргами на патологічні звуки при рухах щелепою та з їх аускультативними проявами, дискомфорту під час жування, збільшенням величини відкривання рота, що полегшує вживання їжі (**табл. 1, 2, рис. 1**) і, відповідно, покращує якість життя.

Висновки. Засоби фізичної терапії доцільно призначати у комплексному відновленні пацієнтів з артрозом скронево-нижньощелепного суглоба для покращення його функціональної здатності та підвищення ефективності медикаментозної терапії.

Перспективи подальших досліджень у даному напряму – теоретичне обґрунтування та практична апробація програми фізичної терапії при травматичних ушкодженнях щелепно-лицевої ділянки.

References

1. Bannuru RR, Osani MC, Vaysbrot EE, Arden NK, Bennell K, Bierma-Zeinstra SMA, et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee, hip, and polyarticular osteoarthritis. *Osteoarthritis Cartilage*. 2019;27(11):1578-1589. PMID: 31278997. doi: 10.1016/j.joca.2019.06.011
2. Ferri J, Potier J, Maes JM, Rakotomalala H, Lauwers L, Cotelle M, et al. Temporomandibular joint arthritis: Clinical, orthodontic, orthopaedic and surgical approaches. *Int Orthod.* 2018;16(3):545-561. PMID: 30017770. doi: 10.1016/j.ortho.2018.06.019
3. Kolasinski SL, Neogi T, Hochberg MC, Oatis C, Guyatt G, Block J, et al. 2019 American College of Rheumatology/ Arthritis Foundation Guideline for the Management of Osteoarthritis of the Hand, Hip, and Knee. *Arthritis Care Res* (*Hoboken)*. 2020;72(2):149-162. PMID: 31908149. doi: 10.1002/acr.24131
4. Liu F, Steinkeler A. Epidemiology, diagnosis, and treatment of temporomandibular disorders. *Dent Clin North Am.* 2013;57(3):465-479. PMID: 23809304. doi: 10.1016/j.cden.2013.04.006
5. Nickel JC, Iwasaki LR, Gonzalez YM, Gallo LM, Yao H. Mechanobehavior and Ontogenesis of the Temporomandibular Joint. *J Dent Res.* 2018;97(11):1185-1192. PMID: 30004817. PMCID: PMC6151909. doi: 10.1177/0022034518786469
6. Rennó TA, Chung AC, Gitt HA, Corrêa L, Luz JG. Temporomandibular arthropathies: A retrospective study with histopathological characteristics. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2019;24(5):e562-e570. PMID: 31422407. PMCID: PMC6764716. doi: 10.4317/medoral.22739
7. Honvo G, Bannuru RR, Bruyère O, Rannou F, Herrero-Beaumont G, Uebelhart D, et al. Recommendations for the Reporting of Harms in Manuscripts on Clinical Trials Assessing Osteoarthritis Drugs: A Consensus Statement from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl 1):145-159. PMID: 31073927. PMCID: PMC6509216. doi: 10.1007/s40266-019-00667-8
8. Andriichuk OYa. Metodychni osnovy fizychnoyi terapiyi khvorykh na degeneratyvno-dystrofichni zakhvoryuvannya oporno-rukhovogo aparatu. [Methodological bases of physical therapy of patients with dehenerative-distrophic diseases of musculoskeletal apparatus]. *Art of medicine*. 2018;3(7):174-177. [Ukrainian]

9. de Souza RF, Lovato da Silva CH, Nasser M, Fedorowicz Z, Al-Muharraqi MA. Interventions for the management of temporomandibular joint osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(4):CD007261. PMID: 22513948. PMCID: PMC6513203. doi: 10.1002/14651858.CD007261.pub2
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. Machon V, Hirjak D, Lukas J. Therapy of the osteoarthritis of the temporomandibular joint. *J Craniomaxillofac Surg*. 2011;39(2):127-30. PMID: 20692843. doi: 10.1016/j.jcms.2010.04.010
12. Okeson J. *Management of temporomandibular disorders and occlusion. Quintessence*. 7-th Ed. 2012.
13. Lee JY, Kim DJ, Lee SG, Chung JW. A longitudinal study on the osteoarthritic change of the temporomandibular joint based on 1-year follow-up computed tomography. *J Craniomaxillofac Surg*. 2012;40(8):e223-228. PMID: 22075324. doi: 10.1016/j.jcms.2011.10.023
14. Aravitska M, Lazareva O. Pryntsypy stvorennya ta vyznachennya efektyvnosti systemy zakhodiv dlya podolannya reabilitatsiynoho non-komplayensu patsiyentiv z ozhyrinnyam [Principles of creating and determining the effectiveness of a system of measures to overcome the rehabilitation non-compliance of obese patients]. *Sportyvna medytsyna i fizychna reabilitatsiya.* 2019;2:51-58. [Ukrainian]. doi: 10.32652/spmed.2019.2.51-58
15. Bianchi J, Ruellas A, Prieto JC, Li T, Soroushmehr R, Najarian K, et al. Decision Support Systems in Temporomandibular Joint Osteoarthritis: A review of Data Science and Artificial Intelligence Applications. *Semin Orthod*. 2021;27(2):78-86. PMID: 34305383. doi: 10.1053/j.sodo.2021.05.004
16. Rando C, Waldron T. TMJ osteoarthritis: a new approach to diagnosis. *Am J Phys Anthropol.* 2012;148(1):45-53. PMID: 22371124. doi: 10.1002/ajpa.22039

УДК 616.724-053.5/.71-02-092

ЭФФЕКТИВНОСТЬ СРЕДСТВ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В КОРРЕКЦИИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СТАТУСА ВИСОЧНО-НИЖНЕЧЕЛЮСТНОГО СУСТАВА ПРИ АРТРОЗЕ

Аравицкая М. Г., Шеремета Л. Н., Данильченко С. И., Довгань А. В.

Резюме. *Цель:* оценить влияние программы физической терапии на состояние функционирования челюстно-лицевой области пациентов с артрозом височно-нижнечелюстного сустава.

Материал и методы. Обследовано 33 человека с артрозом височно-нижнечелюстного сустава II-III степени, которые были поделены на 2 группы – контрольную и основную. Контрольную группу составили 18 человек, получавших терапию артроза только нестероидными противовоспалительными препаратами. Основную группу составили 15 человек, дополнительно прошедших разработанную программу физической терапии (терапевтические упражнения, массаж, постизометрическая релаксация, кинезиотейпинг жевательных мышц, мышц шеи, шейно-воротниковой зоны; курс парафинотерапии участка височно-нижнечелюстного сустава, обучение пациента). Определяли жалобы больных, интенсивность боли в височно-нижнечелюстном суставе по визуальной аналоговой шкале, величину открывания рта, проводили аускультацию сустава.

Результаты. После завершения курса лечения (для лиц контрольной группы) и физической терапии (для пациентов основной группы) боли в височно-нижнечелюстном суставе не проявлялись в покое и при движениях. Применение средств физической терапии в основной группе статистически значимо ($p < 0,05$) в отношении пациентов контрольной улучшило функциональную активность челюстного участка и функционирование височно-нижнечелюстного сустава, что проявилось уменьшением количества лиц с жалобами на патологические звуки при движениях челюстью и их аускультативном выявлении, дискомфорт при жевании, а также увеличением величины открывания рта.

Задачами физической терапии у больных с артрозом височно-нижнечелюстного сустава является снижение нагрузки на сустав, устранение и уменьшение боли, синовиита, миалгии, улучшение функции сустава, стимуляция и активация метаболических процессов в хрящевой и костной тканях, нормализация кровотока, и, таким образом, улучшение качества жизни.

Выводы. Средства физической терапии улучшают функциональную способность височно-нижнечелюстного сустава в комплексном восстановлении пациентов с артрозом статистически значимо лучше по сравнению с монотерапией нестероидными противовоспалительными препаратами.

Ключевые слова: реабилитация, стоматология, челюстно-лицевая область.

UDC 616.724-053.5/.71-02-092

Effectiveness of Physical Therapy in the Correction of the Functional Status of the Temporomandibular Joint in Arthrosis

Aravitska M. G., Sheremeta L. M., Danylchenko S. I., Dovgan O. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to evaluate the effect of a physical therapy program on the state of functioning of the maxillofacial region in patients with arthrosis of the temporomandibular joint.

Materials and methods. The study involved 33 people with arthrosis of the temporomandibular joint of the II-III degrees, which were divided into 2 groups – control and main. The control group consisted of 18 people who received arthrosis therapy only with non-steroidal anti-inflammatory drugs. The main group consisted of 15 people who additionally underwent the developed program of physical therapy (therapeutic exercises, massage, post-isometric relaxation, kinesiotaping of the masticatory muscles, neck muscles, cervical-collar zone; paraffin therapy course for the temporomandibular joint area, patient education). Complaints of patients, the intensity of pain in the temporomandibular joint on a visual analogue scale, the amount of mouth opening were determined, and auscultation of the joint was performed.

Results and discussion. After the completion of the treatment course (for patients of the control group) and physical therapy (for the patients of the main group), pain in the temporomandibular joint did not manifest itself at rest and during movement. This is explained, in particular, by the fact that the basis of conservative treatment of arthrosis is the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs with analgesic effects. At the same time, the usage of physical therapy, in comparison with medications, in the main group was statistically significant ($p < 0.05$) in relation to control patients, it improved the functional activity of the jaw area and the functioning of the temporomandibular joint, which was manifested by a decrease in the number of persons with complaints of pathological sounds during jaw movements and their auscultatory detection, discomfort when chewing, as well as an increase in the magnitude of opening the mouth.

Restoration of the condition of patients with diseases of the maxillofacial region, and, in particular, the temporomandibular joint, is an urgent problem not only for dentists, but also for specialists in the field of rehabilitation, in particular, physical therapists. The objectives of physical therapy in patients with arthrosis of the temporomandibular joint are to reduce the load on the joint, eliminate and reduce pain, synovitis, myalgia, improve joint function, stimulate and activate metabolic processes in cartilaginous and bone tissues, normalize blood flow, and thus improve quality of life.

Conclusion. Physical therapy means improve the functional ability of the temporomandibular joint in the complex recovery of patients with arthrosis statistically significantly better than monotherapy with non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Keywords: rehabilitation, dentistry, maxillofacial area.

ORCID and contributionship:

Mariia G. Aravitska : 0000-0003-2000-823X [A,B,C,D,E,F]
Lidiya M. Sheremeta : 0000-0002-0334-4226 [A,B,D,E,F]
Svitlana I. Danylchenko : 0000-0001-5312-0231 [C,D]
Oleksandra Dovgan : 0000-0003-3316-5939 [B]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Mariia G. Aravitska

Vasyl Stefanyk Precarpathian National University
Department of Physical Therapy, Ergotherapy
57, Shevchenko Str., Ivano-Frankivsk 76018, Ukraine
tel: +38(03422)31574, e-mail: aravmed@i.ua

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.194
УДК 616.12-039-089.8:615.825
Вітомський В. В.[1,2], Вітомська М. В.[1]

ВПЛИВ ПІДХОДІВ ДО РАННЬОЇ МОБІЛІЗАЦІЇ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ НА ТРИВАЛІСТЬ ГОСПІТАЛІЗАЦІЇ

[1]Національний університет фізичного виховання і спорту України, Київ, Україна
[2]ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України», Київ, Україна

Мета: порівняти вплив підходів до ранньої мобілізації кардіохірургічних пацієнтів на тривалість госпіталізації.

Об'єкт та методи. У дослідженні взяли участь 90 пацієнтів (старше 18 років). Пацієнти були розділені на дві групи. До першої групи мобілізації (ГМ1, n=49) ввійшли пацієнти, котрі оперувалися у понеділок чи вівторок, виконували стояння та, за можливості, ходьбу на місці у перший післяопераційний день з фізичним терапевтом. До другої групи мобілізації (ГМ2, n=41) ввійшли пацієнти, котрі оперувалися у п'ятницю, мобілізувалися до виконання сидіння на ліжку у перший післяопераційний день; виконували стояння і ходьбу на місці у другий чи третій післяопераційний день за участю медичного персоналу. Окрім того, інші пункти ранньої мобілізації (ходьба палатою та ходьба коридором) виконувалися статистично пізніше у ГМ2. У інших особливостях фізичної терапії пацієнти не відрізнялися. Усім пацієнтам при передопераційній консультації фізичного терапевта повідомлялося, що якщо вони будуть оперуватися у п'ятницю, то на вихідних мобілізацією та терапевтичними вправами з ними буде займатися молодший медичний персонал (за необхідності з допомогою чергових лікарів). Досліджувалися дані історій хвороб пацієнтів (вік, стать, протоколи досліджень та операції).

Результати. Проведене дослідження не встановило впливу більш прогресивної ранньої мобілізації, котра проводилася у ГМ1, на тривалість перебування у післяопераційній палаті (7 (6; 8) ночей у ГМ1 проти 7 (5; 8) ночей у ГМ2; p=0,428) та загальну тривалість післяопераційної госпіталізації (9 (8; 10) ночей проти 10 (7; 11) ночей; p=0,733). Отримано статистично ліпші показники групи ГМ1 у кількості ночей перебування у реанімації (усі пацієнти - дві ночі, крім 3 пацієнтів у ГМ1 та 11 у ГМ2 – три ночі; p=0,007), проте цю перевагу слід розглядати з урахуванням можливості впливу логістики пацієнтів, а саме більш тривалому перебуванню у реанімації на вихідних.

Висновки. Дані підтвердили однакову ефективність підходів до ранньої мобілізації кардіохірургічних пацієнтів щодо тривалості післяопераційної госпіталізації.

Ключові слова: фізична терапія, мобілізація, терапевтичні вправи, кардіореабілітація, ефективність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно плану НДР НУФВСУ «Організаційні та теоретико-методичні основи фізичної реабілітації осіб різних нозологічних, професійних та вікових груп», № державної реєстрації 0116U001609.

Вступ. Рання мобілізація пацієнтів після кардіохірургічних втручань і вивчення її ефективності є важливим питанням фізичної терапії. Початок розвитку кардіохірургії характеризувався тим, що пацієнти після операцій знаходилися у відділенні інтенсивної терапії на постільному руховому режимі декілька днів для поліпшення відновлення та профілактики ускладнень. Пізніше була визнана користь ранньої мобілізації, а висаджування пацієнтів і виконання вертикалізації почали виконуватися у більш ранні терміни після операції [1, 2, 3].

Літературні дані свідчать про те, що пацієнти кардіоторакальної хірургії характеризуються високим ризиком ускладнень, котрі пов'язані з іммобілізацією. До них відносять збільшення тривалості перебування у відділенні інтенсивної терапії і лікарні загалом, реадмісію до реанімації, виникнення пролежнів, тромбозів глибоких вен і легеневої емболії [4]. Нераціональне використання іммобілізації після операцій є фактором ятрогенної шкоди. За даними літератури, пацієнти похилого віку навіть після суттєвого поліпшення стану часто обмежені ліжковим руховим режимом. Причинами цього є не лише фізичні бар'єри (потенційно зайві катетери і обладнання для моніторингу), а також звички тримати пацієнтів у лежачому положенні переважну частину дня. Значимість ранньої мобілізації часто не враховують, хоча її проведення є недорогим та ефективним [5].

Відповідно до сучасних методичних і наукових поглядів рання мобілізація є важливим компонентом фізичної терапії після кардіохірургічних втручань, котра починає проводитися ще у реанімації чи відділенні інтенсивної терапії.

Про виконання вставання з ліжка у перший день після операції, ходьбу палатою у другий день

та ходьбу коридором у третій повідомляється у значній кількості протоколів фізичної терапії [6, 7], але є роботи де вказується, що вертикалізація стандартно проводиться у третій післяопераційний день (ПОД) [8]. Опитування фізичних терапевтів [9] також підтверджують, що у кардіохірургії є розбіжності у фізичній терапії. Водночас, питання щодо оптимального об'єму ранньої мобілізації не є вирішеним. Залишаються до кінця не розглянутими питання ефективності та переваг різних підходів ранньої мобілізації, а також оптимальні терміни переведення пацієнтів у положення стоячи.

Мета роботи – порівняти вплив підходів до ранньої мобілізації кардіохірургічних пацієнтів на тривалість госпіталізації.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 90 пацієнтів, котрим виконувалось операція на серці на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України» (Київ). Протокол дослідження затверджений місцевим комітетом з медичної етики (протоколи №1 від 21.01.2020, №1 від 12.01.2021). Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Втручання. До першої групи мобілізації (ГМ1, n=49) увійшли пацієнти, котрі оперувалися у понеділок чи вівторок, виконували стояння, відривання п'яток від підлоги чи ходьбу на місці (за можливості) у перший ПОД з фізичним терапевтом. До другої групи мобілізації (ГМ2, n=41) ввійшли пацієнти, котрі оперувалися у п'ятницю, мобілізувалися до виконання сидіння на ліжку у 1 ПОД; виконували стояння і ходьбу на місці у другий чи третій ПОД за участю медичного персоналу. Окрім того, інші пункти ранньої мобілізації (ходьба палатою та ходьба коридором) виконувалися статистично пізніше у ГМ2. Критерієм виключення було затримання виконання протоколу мобілізації, а саме виконання ходьби у коридорі у 5 ПОД і пізніше. Усім пацієнтам при передопераційній консультації фізичного терапевта повідомлялося, що якщо вони будуть оперуватися у п'ятницю, то на вихідних мобілізацією та терапевтичними вправами з ними буде займатися молодший медичний персонал (за необхідності з допомогою чергових лікарів). Відповідно пацієнти проходили різні алгоритми ранньої мобілізації, що було обумовлено графіком роботи фізичних терапевтів. Таким чином, у пацієнтів ГМ1 рання мобілізація у 1 та 2 ПОД виконувалася фізичними терапевтами і у більшому обсязі (пацієнт переходив у положення стоячи і міг виконати ходьбу на місці), а у пацієнтів ГМ2 у 1 та 2 ПОД рання мобілізація виконувалася у меншому обсязі і медичними сестрами (за необхідністю з допомогою чергового анестезіолога, хірурга чи кардіолога). У інших особливостях фізичної терапії пацієнти не відрізнялися: заняття фізичною терапією виконувалися з 1 ПОД і включали, окрім ранньої мобілізації, терапевтичні вправи та респіраторну фізичну терапію. У перший та другий ПОД відбувалося дві процедури фізичної терапії, у третій одна чи дві (за рішенням фізичного терапевта), з 4 ПОД одна процедура до 7 ПОД. Більш детально фізична терапія описана у попередніх роботах [10].

Досліджувалися дані історій хвороб пацієнтів (вік, стать, протоколи досліджень та операції).

Статистичний аналіз. Отримані результати були опрацьовані методами математичної статистики. Використовували SPSS Statistics 21. Відповідність результатів закону нормального розподілу перевірялася критерієм Шапіро-Вілка. Для результатів показників, котрі у обох групах відповідали закону нормального розподілу, розраховували середнє значення та середньоквадратичне відхилення (M±SD), а для інших розраховувалися медіана (Me) та верхній і нижній квартилі (25%; 75%). Для порівнянні результатів використовувалися відповідно критерій Стьюдента для незалежних вибірок (t) та критерій Мана-Уітні (Z). Окрім того, використовувався критерій Хі-квадрат (χ^2) для порівняння розподілу груп за статтю, локалізацією операції.

Результати дослідження. Серед пацієнтів ГМ1 частка чоловіків становила 69,39 %, а у групі ГМ2 – 78,05 % ($\chi^2 = 0,856$; p=0,355). Групи пацієнтів не мали значимих відмінностей у віці, антропометричних показниках, ключових результатів передопераційних досліджень, характеристиках хірургічних втручань (**табл. 1**).

Частота виконання коронарного шунтування та втручань на клапанах представлена на **рисунку 1**. Групи не відрізнялися за локалізацією операції ($\chi^2 = 1,228$; p=0,541).

Щодо інших особливостей мобілізації, то у ГМ2 35 пацієнтів виконували стояння у другий та 6 на третій ПОД. Виконання ходьби палатою також мало статистичні відмінності у групах ($\chi^2 = 8,076$; p=0,004), а частка пацієнтів котрі виконували ходьбу палатою у 3 ПОД була більшою у ГМ2 (**рис. 2**), що переважно обумовлено тим, що у ГМ2 більша частка пацієнтів переводилася з реанімації у післяопераційну палату у 3 ПОД (ГМ1 - 6,1 %; ГМ2 - 26,8 %).

Таблиця 1 – Основні характеристики груп

Показник	ГМ1 (n=49)	ГМ2 (n=41)	Критерій	p
Вік, роки	63(56; 68,5)	65(59; 70)	-0,884*	0,377
Маса тіла, кг	82,71±17,82	86,02±14,72	-0,949#	0,345
Довжина тіла, см	168,59±9,55	168,66±8,55	-0,035#	0,972
Індекс маси тіла, кг×м$^{-2}$	28,91±4,64	30,2±4,38	-1,344#	0,182
Фракція викиду лівого шлуночка, %	49 (40,5; 55)	54(45,5; 57,5)	-1,943*	0,052
Тривалість операції, хв.	380 (300; 457,5)	330(300; 445)	-0,942*	0,346
Тривалість штучного кровообігу, хв.	177,94±61,51	175,88±61,48	0,158#	0,875
Тривалість штучної вентиляції легенів, год	8 (6; 9)	8(6,5; 9)	-0,459*	0,646
Тривалість наркозу, хв.	429 (360; 517,5)	410(360; 525)	-0,353*	0,724
Тривалість перетискання аорти, хв.	123(86; 152)	113(96; 151,5)	-0,057*	0,955
Мінімальна температура охолодження крові, °С	30(30; 32)	30(30; 32)	-1,057*	0,281

Примітки: # – критерій Стьюдента для незалежних вибірок (t); * – критерій Мана-Уітні (Z).

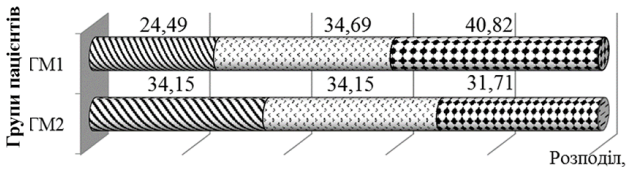

Рис. 1 – Розподіл пацієнтів груп за трьома локалізаціями операцій:
▨ – клапан(и) чи/та аорта; ▫ – коронарне шунтування; ◘ – клапан(и)/аорта з коронарним шунтуванням

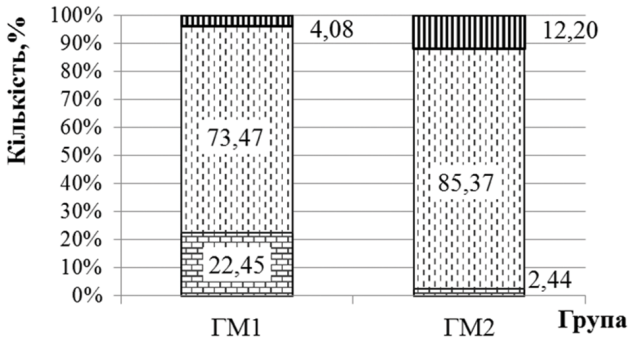

Рис. 3 – Особливості розподілу пацієнтів у групах залежно від терміну виконання ходьби у коридорі:
▥ – четвертий ПОД; ▫ – третій ПОД;
▤ – другий ПОД

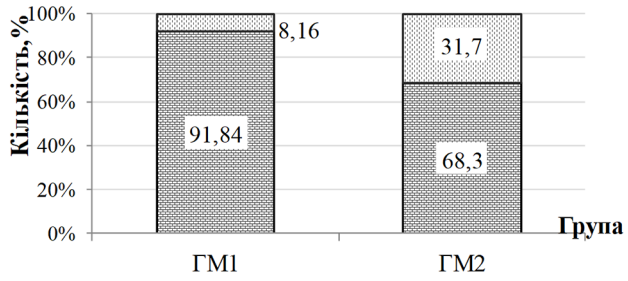

Рис. 2 – Особливості розподілу пацієнтів у групах залежно від терміну виконання ходьби у палаті:
▫ – третій ПОД; ▤ – другий ПОД

Виконання ходьби коридором також мало статистичні відмінності у групах (χ^2 = 8,993; p=0,011) (**рис. 3**). Відповідно, пацієнти ГМ1 мали ряд переваг у мобілізації: усі виконували стояння у 1 ПОД відповідно до критеріїв включення; статистично відрізнялися у термінах виконання ходьби палатою та коридором. Водночас, частка пацієнтів у ГМ2, котрі виконували ходьбу палатою у 3 ПОД, була меншою ніж частка, котра виконувала ходьбу коридором у 4 ПОД. Таким чином, певні пацієнти могли у 3 ПОД вперше виконати ходьбу палатою і коридором з фізичним терапевтом.

Статистичний аналіз тривалості післяопераційної госпіталізації виявив статистично значиму відмінність між групами пацієнтів у кількості ночей проведених у реанімації: у ГМ1 лише три пацієнти (6,1 %) були у реанімації три ночі, а у ГМ2 – одинадцять (26,8 %); інші перебували дві ночі. Тривалість перебування у післяопераційній палаті кардіохірургічного відділення і загальна тривалість післяопераційної госпіталізації були статистично однаковими у групах (**табл. 2**). Відповідно, більш раннє виконання стояння з пацієнтами групи ГМ1 не зменшило тривалість післяопераційної госпіталізації навіть за умови, що у ГМ2 частка

Таблиця 2 – Показники тривалості перебування у відділеннях після операції, ночі

Показники		Група		Критерій*	p
		ГМ1 (n=49)	ГМ2 (n=41)		
Перебування у реанімації	Me (25%; 75%)	2(2;2)	2(2;2)	-2,684	0,007
	M±SD	2,06±0,24	2,27±0,45		
Перебування у палаті	Me (25%; 75%)	7(6;8)	7(5;8)	-0,793	0,428
	M±SD	8,53±6,73	6,78±2,02		
Загальна тривалість	Me (25%; 75%)	9(8;10)	10(7;11)	-0,341	0,733
	M±SD	10,59±6,73	9,05±2,05		

Примітки. * – критерій Мана-Уітні (Z)

пацієнтів, котрих переводили до післяопераційної палати у 3 ПОД була більшою ніж у ГМ1, а також інші пункти ранньої мобілізації (ходьба палатою та ходьба коридором) виконувалися статистично пізніше.

Обговорення отриманих результатів. Проведене дослідження не встановило впливу більш прогресивної ранньої мобілізації, котра проводилася у ГМ1, на тривалість перебування у післяопераційній палаті та загальну тривалість післяопераційної госпіталізації. Статистичну перевагу групи ГМ1 у кількості ночей перебування у реанімації слід розглядати з урахуванням можливості впливу логістики пацієнтів, а саме більш тривалому перебуванню у реанімації на вихідних з причини відсутності операцій та необхідності звільнення місць для нових пацієнтів.

Отримані результати узгоджуються з результатами систематичного огляду Santos P.M.R. та співавторів [3]. Дослідники оцінили докази впливу ранньої мобілізації після операцій на серці щодо попередження післяопераційних ускладнень, зменшення тривалості госпіталізації та поліпшення процесу відновлення фізичної працездатності до рівня звичайної повсякденної активності. Автори підтвердили, що наявне широке коло різноманітних методик та підходів, котрі використовуються для мобілізації пацієнтів, а також періодів ранньої мобілізації. Проте, відзначено, що групи ранньої мобілізації мають кращі результати порівняно з контрольними, але переваги не відзначаються при порівнянні різних протоколів ранньої мобілізації пацієнтів після операцій на серці.

Окрім того, отримані результати підтверджують висновки Garzon-Serrano J. та співавторів [2] про те, що фізичні терапевти мобілізують пацієнтів до кращого рівня у порівнянні з медичними сестрами.

Водночас у попередніх дослідженнях встановлено, що введення протоколу з більш прогресивною ранньою мобілізацією (виконувався фізичним терапевтом) не призвело до скорочення показників тривалості перебування у реанімації та післяопераційній палаті, а також загальної тривалості перебування у лікарні порівняно з стандартним протоколом ранньої мобілізації (виконувався молодшим медичним персоналом та лікарями) [11].

У одній з робіт повідомляється, що впровадження протоколу прогресивної мобілізації у відділенні інтенсивної терапії для пацієнтів після операцій на серці не призвело до позитивного впливу на тривалість перебування у відділенні інтенсивної терапії та післяопераційній палаті, частоту реадмісії до відділення інтенсивної терапії, частоту виникнення пролежнів, тромбозів глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії [4].

У роботі Castelino T. та співавторів вказано, що лише декілька порівняльних досліджень оцінювали вплив протоколів ранньої мобілізації на результати абдомінальної та торакальної хірургії. Якість цих досліджень була поганою, а результати суперечливими. Хоча ліжковий режим шкідливий, існує недостатньо доказів, які б визначили чіткі рекомендації у для найбільш ефективних протоколів ранньої мобілізації, які покращують результати [1].

Отримані результати вказують на те, що виконання стояння у 1 ПОД не гарантує скорочення тривалості перебування у лікарні після операції.

Висновки. Виконане дослідження не виявило впливу більш прогресивного виконання ранньої мобілізації після кардіохірургічних втручань на тривалість перебування у післяопераційній палаті та загальну тривалість післяопераційної госпіталізації.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідити вплив підходів до ранньої мобілізації на відновлення легеневої функції, задоволеність фізичною терапією та на формування терапевтичного альянсу.

References

1. Castelino T, Fiore Jr JF, Niculiseanu P, Landry T, Augustin B, Feldman LS. The effect of early mobilization protocols on postoperative outcomes following abdominal and thoracic surgery: a systematic review. *Surgery*. 2016;159(4):991-1003. PMid: 26804821. doi: 10.1016/j.surg.2015.11.029
2. Garzon-Serrano J, Ryan C, Waak K, Hirschberg R, Tully S, Bittner EA, et al. Early mobilization in critically ill patients: patients' mobilization level depends on health care provider's profession. *Pm&r.* 2011;3(4):307-13. PMid: 21497316. doi: 10.1016/j.pmrj.2010.12.022
3. Santos PMR, Ricci NA, Suster ÉA, Paisani DM, Chiavegato LD. Effects of early mobilisation in patients after cardiac surgery: a systematic review. *Physiotherapy.* 2017;103(1):1-12. PMid: 27931870. doi: 10.1016/j.physio.2016.08.003
4. Floyd S, Craig SW, Topley D, Tullmann D. Evaluation of a progressive mobility protocol in postoperative cardiothoracic surgical patients. *Dimens Crit Care Nurs.* 2016;35(5):277-82. PMid: 27487753. doi: 10.1097/DCC.0000000000000197
5. Surkan MJ, Gibson W. Interventions to mobilize elderly patients and reduce length of hospital stay. *Canad J Cardiol*. 2018;34(7):881-8. PMid: 29960617. doi: 10.1016/j.cjca.2018.04.033

6. Urell C, Emtncr M, Hedenstrom H, Westerdahl E. Respiratory muscle strength is not decreased in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiothorac Surg*. 2016;11:41. PMid: 27036318. PMCid: PMC4815249. doi: 10.1186/sl3019-016-0433-z
7. Westerdahl E, Lindmark B, Almgren SO, Tenling A. Chest physiotherapy after coronary artery bypass graft surgery--a comparison of three different deep breathing techniques. *J Rehabil Med*. 2001 Mar;33(2):79-84. PMid: 11474953. doi: 10.1080/165019701750098920
8. Moradian ST, Najafloo M, Mahmoudi H, Ghiasi MS. Early mobilization reduces the atelectasis and pleural effusion in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: A randomized clinical trial. *J Vasc Nurs*. 2017 Sep;35(3):141-5. PMid: 28838589. doi: 10.1016/j.jvn.2017.02.001
9. Westerdahl E, Möller M. Physiotherapy-supervised mobilization and exercise following cardiac surgery: a national questionnaire survey in Sweden. *J Cardiothorac Surg.* 2010 Aug 25;5:67. PMid: 20738852. PMCid: PMC2936289. doi: 10.1186/1749-8090-5-67
10. Vitomskyi VV, Al-Hawamdeh KM, Vitomska MV, Gavreliuk SV. Porivniannia pokaznykiv terapevtychnoho aliansu za rezultatamy anketuvannia kardiokhirurhichnykh patsiientiv ta yikh fizychnykh terapevtiv [Comparison of the Therapeutic Alliance Indicators according to the Results of the Survey of Cardiosurgical Patients and their Physical Therapists]. *Ukr Ž Med Biol Sport*. 2020;5(6):275-81. doi: 10.26693/jmbs05.06.275
11. Vitomskyi VV, Lazarieva OB, Doroshenko EYu, Vitomska MV, Kovalenko TM, Hertsyk AM, et al. The impact of mobilization protocols on the length of postoperative hospitalization among cardiac surgery patients. *Zaporozhye Med J.* 2021;23(2):259-265. doi: 10.14739/2310-1210.2021.2.228781

УДК 616.12-039-089.8:615.825

ВЛИЯНИЕ ПОДХОДОВ К РАННЕЙ МОБИЛИЗАЦИИ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ НА ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГОСПИТАЛИЗАЦИИ

Витомский В. В., Витомская М. В.

Резюме. *Цель* – сравнить влияние подходов к ранней мобилизации кардиохирургических пациентов на длительность госпитализации.

Объект и методы. В исследовании приняли участие 90 пациентов (старше 18 лет). Пациенты были разделены на две группы. В первую группу мобилизации (ГМ1, n=49) попали пациенты, которые оперировались в понедельник или вторник, выполняли стояние и, по возможности, ходьбу на месте в первый послеоперационный день с физическим терапевтом. Во вторую группу мобилизации (ГМ2, n=41) попали пациенты, оперировавшиеся в пятницу, мобилизировавшиеся до выполнения сидения на кровати в первый послеоперационный день; выполняли стояние и ходьбу на месте во второй или третий с участием медицинского персонала. Кроме того, другие пункты ранней мобилизации (ходьба по палате и ходьба по коридору) выполнялись статистически позже в ГМ2. В других особенностях физической терапии пациенты не отличались. Всем пациентам при предоперационной консультации физического терапевта сообщалось, что если они будут оперироваться в пятницу, то в выходные дни мобилизацией и терапевтическими упражнениями с ними будет заниматься младший медицинский персонал (при необходимости с помощью дежурных врачей). Исследовались данные историй заболеваний пациентов (возраст, пол, протоколы исследований и операции).

Результаты. Проведенное исследование не установило влияния более прогрессивной ранней мобилизации, проводимой в ГМ1, на продолжительность пребывания в послеоперационной палате (7 (6; 8) ночей в ГМ1 против 7 (5; 8) ночей в ГМ2; p=0,428) и общую продолжительность послеоперационной госпитализации (9 (8; 10) ночей против 10 (7; 11) ночей; p=0,733). Полученные статистически лучшие показатели группы ГМ1 в количестве ночей пребывания в реанимации (все пациенты - две ночи, кроме 3 пациентов в ГМ1 и 11 пациентов в ГМ2 – три ночи; p=0,007), однако это превосходство следует рассматривать с учетом возможности влияния логистики пациентов, а именно более длительному пребыванию в реанимации в выходные дни.

Выводы. Данные подтвердили одинаковую эффективность подходов к ранней мобилизации кардиохирургических пациентов относительно длительности послеоперационной госпитализации.

Ключевые слова: физическая терапия, мобилизация, терапевтические упражнения, кардиореабилитация, эффективность.

UDC 616.12-039-089.8:615.825

The Influence of Approaches to Early Mobilization of Cardiosurgical Patients on the Duration of Hospitalization

Vitomskyi V. V., Vitomska M. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to compare the impact of approaches to early mobilization of cardiac surgery patients on the duration of hospitalization.

Materials and methods. Early mobilization of patients after cardiac surgery and study of its effectiveness is an important issue of physical therapy. The beginning of the development of cardiac surgery was characterized by the fact that patients after surgery were in the intensive care unit on a bed rest for several days to improve recovery and prevent complications. The benefits of early mobilization were later recognized, and patient verticalization began earlier.

The study involved 90 patients (over 18 years old). Patients were divided into two groups. The first group of mobilization (GM1, n = 49) included patients who underwent surgery on Monday or Tuesday, performed standing and if possible walking on the spot on the first postoperative day with a physical therapist. The second group of mobilization (GM2, n = 41) included patients who underwent surgery on Friday, were mobilized to sit in bed on the first postoperative day; performed standing and walking on the spot on the second or third postoperative day with the participation of medical staff. In addition, other early mobilization points (chamber walking and corridor walking) were performed statistically later in GM2. Patients did not differ in other features of physical therapy. All patients were told during the preoperative consultation with a physical therapist that if they were operated on Friday, they would perform mobilization and therapeutic exercises with medical staff on weekends. Patient case data (age, sex, study protocols and operations) were studied.

Results and discussion. Among GM1 patients, the part of men was 69.39%, and in the GM2 group – 78.05% ($\chi^2 = 0.856$; $p = 0.355$). Groups of patients did not have significant differences in age, anatropometric parameters, key results of preoperative studies, characteristics of surgical interventions. The study did not establish the effect of more progressive early mobilization performed in GM1 on the length of stay in the postoperative ward (7 (6; 8) nights versus 7 (5; 8) nights; p=0.428) and the total duration of postoperative hospitalization (9 (8; 10) nights against 10 (7; 11) nights; p=0.733). Statistically better indicators of the GM1 group were obtained in the number of nights spent in intensive care (all patients – two nights, except 3 patients in GM1 and 11 in GM2 – three nights; p=0.007), but this advantage should be considered taking into account the impact of patient logistics, namely longer stay in intensive care on weekends.

Conclusion. The data confirmed the same effectiveness of approaches to early mobilization of cardiac surgery patients in terms of duration of postoperative hospitalization.

Keywords: physical therapy, mobilization, therapeutic exercises, cardiorehabilitation, efficiency.

ORCID and contributionship:

Volodymyr V. Vitomskyi : 0000-0002-4582-6004 [A-F]

Maryna V. Vitomska : 0000-0002-5163-3954 [B,D,E]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Volodymyr V. Vitomskyi

Kyiv, National University of on Physical Education and Sport,
Physical Therapy and Occupational Therapy Department
1, Fizkultury St., Kyiv 03150, Ukraine
tel: +380442876405, e-mail: vitomskiyvova@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs06.06.200
УДК 614.4:615.371](477)
Яковенко Н. О., Оглобліна М. В., Нужна О. К.

ВАКЦИНАЦІЯ ВІД COVID-19 В УКРАЇНІ. БЕЗПЕЧНІСТЬ ВАКЦИН

Чорноморський національний університет ім. П. Могили, Миколаїв, Україна

COVID-19 - небезпечне для життя захворювання, яке може перебігати, як безсимптомно, у формі звичайної гострої респіраторної вірусної інфекції, так і у край важких формах, і мати серйозні довгострокові наслідки. Вакцинація проти COVID-19 є критично важливою для стримування пандемії.

Метою дослідження був аналіз та систематизація даних щодо результатів фармаконагляду при застосуванні вакцин від COVID-19 в Україні.

Матеріал та методи. Були використані методи аналізу, систематизації та узагальнення інформації з використанням баз даних Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», FDA, ВООЗ у період з 24 лютого 2021 року по 31 жовтня 2021 року.

Результати. На теперішній час в Україні зареєстровані та ухвалені для використання такі вакцини - AstraZeneca (Covishield, SKBio), Comirnaty/ Pfizer-BioNTech, Moderna, CoronaVac/Sinovac Biotech. За офіційними даними ефективність всіх цих вакцин доволі висока. Іноді процес вакцинації може перебігати з розвитком ряду побічних явищ. Аналіз несприятливих подій після імунізації показав, що вони зустрічались у 0,018% випадків від загальної кількості введених доз вакцин від COVID-19 в Україні. Необхідно відмітити, що переважна більшість зареєстрованих в Україні випадків несприятливих подій після імунізації під час вакцинації складають передбачувані несерйозні побічні реакції (88,72–93,38%). Такий результат дозволяє говорити про досить високу прогнозованість несприятливих подій після імунізації. Так, проаналізувавши представлені дані Державного експертного центру МОЗ України, було виявлено, що прояви несприятливих подій після імунізації після щеплення від COVID-19 складали так звані загальні розлади та розлади у місці введення, на другому місці були неврологічні порушення, в свою чергу, розлади з боку опорно-рухового апарату на третьому відповідно. Прояви несприятливих подій після імунізації з боку інших органів та систем мали поодинокі випадки. Після застосування усіх вищезазначених вакцин, відсоток несприятливих подій після імунізації був достовірно вищим у жінок, ніж у чоловіків, що співпадає з даними світової літератури.

Висновки. Проведений аналіз та систематизація даних щодо результатів фармаконагляду при застосуванні вакцин від COVID-19, які зареєстровані та ухвалені в Україні, показав достатній профіль їх безпеки. При цьому випадки виникнення несприятливих подій після імунізації є рідкісними, переважна більшість з них легкі та передбачувальні, а також не можуть бути порівняні з ризиком для здоров'я і життя, що несе само захворювання COVID-19.

Ключові слова: COVID-19, вакцинація, несприятливі події після вакцинації.

Вступ. Однією з актуальних проблем у світі впродовж двох останніх років залишається коронавірусна хвороба (COVID-19). 11 березня 2020 р. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визнала цей спалах інфекції пандемією [1]. Станом на 20 листопада 2021 року в світі зареєстровано більш 250 мільйонів підтверджених випадків COVID-19, що призвело до більш ніж 5 мільйона смертей [2].

COVID-19 - небезпечне для життя захворювання, яке може перебігати, як безсимптомно, у формі звичайної ГРВІ, так і у вкрай важкій формі, і мати серйозні довгострокові наслідки. Насторожує той факт, що постійно виникають все нові і нові штами цього вірусу, і на скільки буде важким наступний штам, важко прогнозувати. Летальність від COVID-19 залежить від варіанту, віку пацієнтів, супутньої патології. Найбільший ризик важкого перебігу мають люди старші 60 років, при наявності такої супутньої патології, як підвищений артеріальний тиск, захворювання серця та легень, цукровий

діабет, ожиріння та онкологічні захворювання. Але іноді захворювання веде себе непередбачено, все частіше хворіють діти, при чому перебіг захворювання у них стає все важкішим.

У зв'язку з відсутністю специфічного етіотропного методу лікування коронавірусної хвороби, єдиним ефективним способом боротьби залишається профілактика захворювання за допомогою проведення вакцинації. Саме вакцинація проти COVID-19 є критично важливою для стримування пандемії у поєднанні з ефективним тестуванням та застережними заходами, що вже застосовуються.

Перша програма масової вакцинації від COVID-19 в світі розпочалася наприкінці 2020 року. Щодо даних на 7 жовтня 2021 р., у ВООЗ зареєстровано та дозволено для використання у надзвичайних ситуаціях (EUL) наступні вакцини:

1. Вакцина Pfizer/BioNtech Comirnaty - внесена до Переліку використання ВООЗ у надзвичайних ситуаціях (EUL) 31 грудня 2020 року.
2. SII/Covishield та AstraZeneca/AZD1222 (розроблені AstraZeneca/Oxford та вироблені Serum Institute of India та SK Bio відповідно) включена до EUL 16 лютого 2021 року.
3. Вакцина Janssen / Ad26.COV 2.S, розроблена Johnson & Johnson, була включена до EUL 12 березня 2021 року.
4. Вакцина Moderna COVID-19 (мРНК 1273) - включено до EUL 30 квітня 2021 року.
5. Вакцина Sinopharm COVID-19 - внесено до списку EUL 7 травня 2021 року. Вакцина Sinopharm виробляється компанією Beijing Bio-Institute of Biological Products Co Ltd, дочірньою компанією China National Biotec Group (CNBG).
6. Sinovac-CoronaVac - включена до EUL 1 червня 2021 року [1].

Основною функцією вакцин є стимуляція імунної відповіді організму для знищення патологічного агенту та запобіганню розвитку захворювання взагалі або важкого перебігу та ускладнень зокрема. Іноді цей процес може перебігати з розвитком ряду побічних явищ, таких як жар, озноб, головний біль, загальне нездужання, місцеві реакції та ін. Наявність або ступінь цих реакцій на вакцинацію не передбачає і не відображає силу і якість імунної відповіді на вакцину. Але саме ці реакції викликають багато питань та побоювань у населення щодо вакцинації взагалі та від COVID-19 зокрема.

Мета роботи – аналіз та систематизація даних щодо результатів фармаконагляду при застосуванні вакцин від COVID-19 в Україні.

Матеріал та методи дослідження. Використані методи аналізу, систематизації та узагальнення інформації з використанням баз даних Державного підприємства «Державний експертний центр МОЗ України», FDA, ВООЗ у період з 24 лютого 2021 року по 31 жовтня 2021 року.

Результати дослідження та їх обговорення. На даний час в Україні зареєстровані та ухвалені для використання такі вакцини - AstraZeneca (Covishield, SKBio), Comirnaty/Pfizer-BioNTech, Moderna, CoronaVac/Sinovac Biotech.

За офіційними даними ефективність всіх цих вакцин доволі велика. Так, дві дози AstraZeneca захищають від важкої хвороби та госпіталізації з ефективністю 92% для штаму коронавірусу Дельта та 86% для штаму Альфа [3]. Різні дослідження показали, що вакцина на 80% зменшує ризик заразитися коронавірусом та майже у два рази зменшує ризик інфікувати інших [4].

Ефективність Comirnaty від Pfizer-BioNTech проти так званого "дикого" варіанту вірусу SARS-CoV-2, який вперше виявили в Вухані, складає 95% [5]. Згідно з результатами британського дослідження, опублікованими в "The New England Journal of Medicine" в серпні 2021 року, вакцина Comirnaty/Pfizer має ефективність 93,7% проти симптоматичного захворювання, викликаного штамом "Альфа", та 88% для штаму "Дельта" [4, 6].

CoronaVac від Sinovac Biotech, згідно з результатами чилійського дослідження, проведеного в лютому-квітні 2021 року, опублікованими в «The New England Journal of Medicine», має ефективність 65,9% у запобіганні захворюванню на COVID-19 (штами "Альфа" та "Гамма"), 87,5% у попередженні госпіталізації та 86,3% у запобіганні смерті від ковіду [4, 7]. Вакцина також довела свою ефективність у запобіганні госпіталізації та смерті внаслідок захворювання, викликаного штамом "Дельта". Дослідження серед мешканців Китаю віком 18–59 років, які здійснював центр контролю та профілактики захворювань у Гуанчжоу в травні 2021 року під час спалаху захворюваності на штам "Дельта", виявили, що дві дози вакцини мали ефективність у 59% відсотків проти симптоматичного захворювання на COVID-19, 70,2% проти середньої форми тяжкості захворювання і 100% проти важких випадків [4, 8].

Moderna (mRNA-1273, Spikevax), за даними дослідження, проведеного в Катарі з 23 березня по 7 вересня 2021 року та опублікованого в журналі "Nature", показала ефективність у запобіганні інфікуванню штамом "Дельта" у 73,1%. Ефективність вакцини у запобіганні важкому перебігу та смерті від штаму "Дельта" становить 96,1% [4, 9].

Відповідно до даних представлених МОЗ України, загальна кількість введених доз вакцин в Україні станом на 31 жовтня 2021 року складає: Ковішелд - 499720, Коронавак - 5105036,

Комірнаті - 7331268, Астразенека - 2604955, Moderna - 2133932 за час проведення кампанії вакцинації проти коронавірусної хвороби в Україні з 25.02.2021 по 31.10.2021 включно [10].

Відповідальність за ризики, які пов'язані з виробництвом і застосуванням вакцин диктує необхідність постійного моніторингу побічних явищ. Саме тому нами був проведений аналіз даних Державного експертного центру МОЗ України (ДЕЦ) щодо несприятливих подій після імунізації (НППІ) від COVID-19 в Україні

Так, аналіз випадків НППІ показав, що з моменту початку вакцинації до Автоматизованої Інформаційної Системи Фармаконагляду надійшли 3334 карт-повідомлень форми 137/0, що складає всього 0,018% від загальної кількості введених доз. В розрізі, по кожній вакцині окремо, кількість НППІ розподілились наступним чином: Ковішелд – 1128 випадки, що відповідає 0,23%, Коронавак – 419 (0,008%), Комірнаті – 854 (0,02%), Астразенека – 540 (0,02%), Moderna – 393 (0,02%) відповідно [10].

Як відомо, в теперішній час, розрізняють так звані очікувані і непередбачені побічні реакції. До числа очікуваних реакцій ми відносимо реакції організму, відомі та вказані в інструкції по застосуванню препарату. До числа ж непередбачених ПР слід відносити будь-які побічні ефекти, характер або міра виразності яких не відповідає наявній інформації про ЛЗ в листку-вкладиші і/або інструкції для медичного застосування ЛЗ.

За даними Центрів з контролю та профілактики захворювань (CDC) та Системи звітності про побічні ефекти вакцин (VAERS), Управління з контролю за продуктами та ліками (FDA), на кожний 1 мільйон введених доз вакцини від COVID-19 припадає лише 45 повідомлень про серйозні побічні ефекти, що складає 0,0045% та 372 повідомлення про несерйозні побічні ефекти - 0,0375% відповідно [11, 12 ,13].

Необхідно відмітити, що переважна більшість зареєстрованих в Україні випадків НППІ під час вакцинації від COVID-19 складають саме передбачувані не серйозні ПР. Їх питома вага складає 88,72 – 93,38% проти 6,62 – 11,28% - непередбачувані реакції. Такий результат дозволяє говорити про досить високу прогнозованість НППІ. Це підтверджують і данні світової літератури [9, 10, 11]. При цьому, слід зауважити, що в своїй більшості НППІ є нетривалими та не представляють загрози для життя та здоров'я людини і проявляються: болючістю у місці ін'єкції, головним болем, втомою, запамороченням, ознобом та нудотою [11, 12, 13].

Проаналізувавши представленні данні ДЕЦ, ми виявили, що переважну більшість НППІ після застосування вакцини від COVID-19 складають так звані загальні розлади та розлади у місці введення (підвищення температури, втомлюваність, озноб, почервоніння, біль та набряк в місці введення). Так, в структурі серед всіх зареєстрованих НППІ вказане ускладнення дорівнює 65,51% на тлі щеплення вакциною КОВІШЕЛД; 59,02% - MODERNA; 56,73 % - АСТРАЗЕНЕКА; 46,04% - КОМІРНАТІ та 37,01% - КОРОНАВАК, відповідно.

На другому місці, за кількістю НППІ фіксувались неврологічні розлади та розподілились наступним чином КОРОНАВАК -15,58%, КОМІРНАТІ - 15,35%, АСТРАЗЕНЕКА - 11,89%, КОВІШЕЛД - 11,52%, MODERNA - 10,95%). Розлади з боку опорно-рухового апарату склали відповідно - КОВІШЕЛД - 10,61%, АСТРАЗЕНЕКА - 9,91%, MODERNA – 6,83%, КОМІРНАТІ - 6,2%, КОРОНАВАК - 3,9%. Слід зазначити, що прояви НППІ з боку інших органів та систем мали поодинокі випадки.

Що стосується серйозних непередбачуваних проявів НППІ, наприклад, таких як анафілаксія, то вони дійсно мають місце бути при проведенні будь-якої вакцинації взагалі, та від COVID-19 зокрема. Так, аналіз даних показав, що небажані прояви з боку імунної системи були зареєстровані у 106 вакцинованих, що складало 0,0006% по відношенню до загальної кількості введених доз вакцин, з метою попередження COVID-19. В структурі всіх зареєстрованих НППІ даний показник знаходився в межах від 2,24 % до 6,33% [10].

Цікавим представлявся аналіз частоти виникнення НППІ в залежності від статі та віку хворого **(рис. 1)**.

Після застосування усіх вищезазначених вакцин, відсоток НППІ був достовірно вищим у жінок ніж у чоловіків (**рис. 1**). Таку закономірність виявили і підтвердили і інші вчені у світі [11, 12, 13, 14].

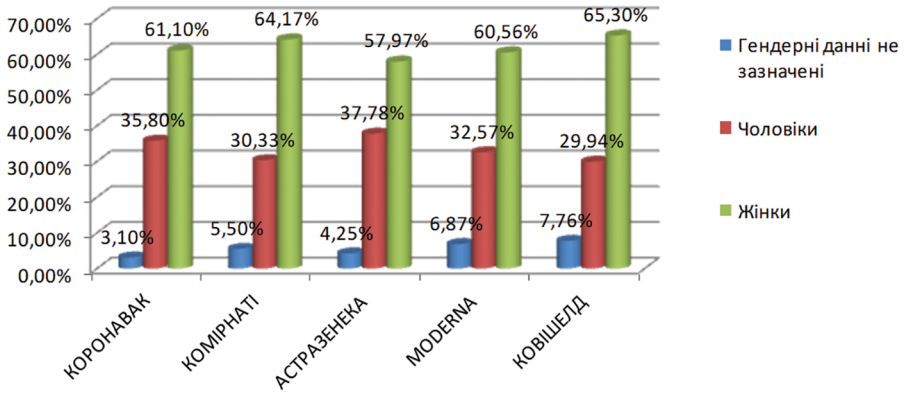

Рис. 1 – Розподіл випадків НППІ за гендерними показниками

Але ця тенденція стосується не тільки вакцин від COVID-19, а і інших вакцин, і побічних явищ після вживання лікарських засобів [11, 14]. Пояснень цьому може бути багато. Ряд з них доволі суб'єктивні, і пояснюються тим, що жінки просто більш уважно ставляться до свого здоров'я та частіше повідомляють про побічні явища після вживання ліків та вакцинації [11, 12]. Інші причини - більш об'єктивні, і основним можливим поясненням в цьому випадку стають особливості гормонального фону жінки, з переважанням рівня гормону естрогену. Так, естроген - гормон, що відповідає за жіночу репродуктивну систему та вторинні статеві ознаки у жінок - може сприяти більш вираженій імунній відповіді організму. Дослідження імунної відповіді на вакцину від грипу H1N1 у 2019 році показало, що як у людей, так і у мишей, наявність основного жіночого статевого гормону естрадіолу у половозрілих самок мишей та дорослих жінок призводило до більш стійкої реакції антитіл після вакцинації в порівнянні з чоловіками та літніми жінками без високого рівня естрадіолу. Це вказує на те, що хоча жінки можуть мати більше побічних ефектів і частіше повідомляти про них, вони також можуть отримати більше користі від захисних ефектів вакцини [11, 12, 14].

Аналіз розподілу випадків НППІ за віковими показниками показав, що при використанні MODERNA, найчастіше випадки НППІ були зареєстровані у жінок та чоловіків у віці 31-45р.; АСТРАЗЕНЕКА у жінок та чоловіків у віці 61-72р.; КОРОНАВАК - у жінок віком 46-60, а у чоловіків у віці 61-72р.; при використанні вакцини КОМІРНАТІ - найчастіше випадки НППІ були зареєстровані у жінок у віці 46-60 та у чоловіків у віці 31-45р; КОВІШЕЛД - найчастіше випадки НППІ були зареєстровані у жінок 31-45 років та чоловіків у віці 46-60 р. [10].

Висновки. Проведений аналіз безпечності вакцин від COVID-19, які зареєстровані та дозволені до використання в Україні, переконливо свідчить, що ризики виникнення НППІ є рідкісними, переважна більшість з них легкі та передбачувальні. При цьому зазначені прояви НППІ не можуть бути порівняні з ризиком для здоров'я і життя, що несе само захворювання COVID-19. Організоване в Україні забезпечення безперервного моніторингу безпеки використання вакцин та виявлення потенційних побічних явищ сприятиме подальшому зниженню та управлінню ризиками, які пов'язані з їх застосуванням.

Незважаючи на те, що вакцини від COVID-19 демонструють ефективність у запобіганні серйозним захворюванням та смерті, завжди є ймовірність зараження і після вакцинації. Тому необхідно продовжувати захищати себе та інших, практикуючи фізичне дистанціювання, носіння захисної маски, уникати місць скупчення людей, часто мити руки та залишатися вдома при поганому самопочутті, забезпечувати гарну вентиляцію приміщень.

Перспективи дослідження. У вивченні вакцинації від COVID-19 ще залишається багато невирішених і недостатньо вивчених питань. Це стосується і тривалості імунної відповіді і ефективності при різних варіантах і штамах вірусу, і прогнозування розвитку побічних та несприятливих явищ після вакцинації, а також вакцинація дітей. Тому необхідно продовжувати дослідження в цьому напрямку. Ефект вакцини COVID-19 варіюється від людини до людини, як більшість вакцин. У міру того, як все більше людей буде вакциновано, ми зможемо краще визначити закономірності.

References

1. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. Updated October 2021. Available from: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/coronavirus-disease-(covid-19)-vaccines
2. World Health Organization. Coronavirus disease (COVID-19): Vaccines. Updated November 2021. Available from: https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019
3. Stowe J, Andrews N, Gower Ch, Gallagher E, Utsi L, Simmons R, et al. Effectiveness of COVID-19 vaccines against hospital admission with the Delta (B.1.617.2) variant. New Engl J Med. 2021 June. Available from: https://khub.net/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZlEig/view_file/479607329?_com_liferay_document_library_web_portlet_DLPortlet_INSTANCE_v2WsRK3ZlEig_redirect=https://khub.net:443/web/phe-national/public-library/-/document_library/v2WsRK3ZlEig/view/479607266
4. Ministestvo okhorony zdorov'ya Ukrayiny. Use pro vaktsyny vid COVID-19 v Ukrayini [Ministry of Health of Ukraine. All about vaccines from COVID-19 in Ukraine] 2021 Oct. [cited 2021 Oct 28]. Available from: https://moz.gov.ua/article/news/use-pro-vakcini-vid-covid-19-v-ukraini-astrazeneca. [Ukrainian]
5. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020 Dec; 383:2603-2615. PMID: 33301246. PMCID: PMC7745181. doi: 10.1056/NEJMoa2034577
6. Bernal JL, Andrews N, Gower Ch, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021 Aug;385:585-594. PMID: 34289274. PMCID: PMC8314739. doi: 10.1056/NEJMoa2108891

7. Jara AI, Undurraga EA, González C, Paredes F, Fontecilla T, Jara G, et al. Effectiveness of an Inactivated SARS-CoV-2 Vaccine in Chile. *N Engl J Med.* 2021 Sept;385:875-884. PMID: 34233097. PMCID: PMC8279092. doi: 10.1056/NEJMoa2107715
8. Li XN, Huang Y, Wang W, Jing QL, Zhang CH, Qin PZ, et al. Effectiveness of inactivated SARS-CoV-2 vaccines against the Delta variant infection in Guangzhou: a test-negative case–control real-world study. *Emerg Microbes Infect*. 2021 Dec;10(1):1751-1759. PMID: 34396940. PMCID: PMC8425710. doi: 10.1080/22221751.2021.1969291
9. Tang P, Hasan MR, Chemaitelly H, Yassine HM, Benslimane FM, Al Khatib HA, et al. BNT162b2 and mRNA-1273 COVID-19 vaccine effectiveness against the SARS-CoV-2 Delta variant in Qatar. *Nat Med*. 2021 Nov. PMID: 34728831. PMCID: PMC8604725. doi: 10.1038/s41591-021-01583-4
10. Derzhavnyy ekspertnyy tsentr MOZ Ukrayiny. Shchotyzhnevyy zvit pro rezultaty sposterezhennya za bezpekoyu zastosuvannya vaktsyn proty Covid-19 [State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine. Weekly report on the results of safety monitoring of Covid-19 vaccines]. 2021 Available from: https://www.dec.gov.ua/materials/derzhavnyj-ekspertnyj-czentr-moz-ukrayiny-oprylyudnyuye-novyj-shhotyzhnevyj-zvit-pro-rezultaty-sposterezhennya-za-bezpekoyu-zastosuvannya-vakczyn-proty-covid-19-80/# [Ukrainian]
11. Akau K. Sex and Gender and COVID-19 Vaccine Side Effects. 2021. Available from: https://medicine.yale.edu/news-article/sex-and-gender-and-covid-19-vaccine-side-effects/
12. Shimabukuro TT, Cole M, Su JR. Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA.* 2021 Mar 16;325(11):1101-1102. PMID: 33576785. doi: 10.1001/jama.2021.1967
13. Gee J, Marquez P, Su J, Calvert GM, Liu R, Myers T, et al. First Month of COVID-19 Vaccine Safety Monitoring — United States, December 14, 2020–January 13, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2021;70:283–288. PMID: 33630816. PMCID: PMC8344985. doi: 10.15585/mmwr.mm7008e3
14. Halsey NA, Griffioen M, Dreskin SC, Dekker CL, Wood R, Sharma D, et al. Immediate hypersensitivity reactions following monovalent 2009 pandemic influenza A (H1N1) vaccines: Reports to VAERS. *Vaccine*. 2013 Dec 9; 31(51): 6107-6112. PMID: 24120547. doi: 10.1016/j.vaccine.2013.09.066

УДК 614.4:615.371](477)

ВАКЦИНАЦИЯ ОТ COVID-19 В УКРАИНЕ. БЕЗОПАСНОСТЬ ВАКЦИН

Яковенко Н. А., Оглоблина М. В., Нужная Е. К.

Резюме. COVID-19 – опасное для жизни заболевание, которое может протекать, как бессимптомно, в форме обычной острой респираторной вирусной инфекции, так и в крайне тяжелых формах, и иметь серьезные последствия. Вакцинация против COVID-19 критически важна для сдерживания пандемии.

Целью данного исследования был анализ и систематизация данных результатов фармаконадзора при применении вакцин от COVID-19 в Украине.

Материал и методы. Для этого были использованы методы анализа, систематизации и обобщения информации с использованием баз данных Государственного предприятия «Государственный экспертный центр МОЗ Украины», FDA, ВОЗ в период с 24 февраля 2021 по 31 октября 2021 года.

Результаты. В настоящее время в Украине зарегистрированы и одобрены для использования такие вакцины - AstraZeneca (Covishield, SKBio), Comirnaty/Pfizer-BioNTech, Moderna, CoronaVac/Sinovac Biotech. По официальным данным эффективность всех этих вакцин достаточно высока. Иногда процесс вакцинации может протекать с развитием ряда побочных явлений. Анализ неблагоприятных событий после иммунизации показал, что они встречались в 0,018% случаев от общего количества введенных доз вакцин от COVID-19 в Украине. Необходимо отметить, что большинство зарегистрированных в Украине случаев неблагоприятных событий после иммунизации во время вакцинации от COVID-19 представлены предсказуемыми несерьезными побочными реакциями (88,72–93,38%). Такой результат позволяет говорить о достаточно высокой прогнозируемости неблагоприятных событий после иммунизации. Проанализировав представленные данные Государственного экспертного центра МЗ Украины, было выявлено, что подавляющее большинство неблагоприятных событий после иммунизации после применения вакцины от COVID-19 составляли так называемые общие расстройства и расстройства в месте введения, на втором месте были неврологические нарушения, на третьем - расстройства со стороны опорно-двигательного аппарата. Проявления неблагоприятных событий после иммунизации со стороны других органов и систем были представлены единичными случаями. После применения всех вышеперечисленных вакцин, процент неблагоприятных событий после иммунизации был достоверно выше у женщин, чем у мужчин, что совпадает с данными мировой литературы.

Выводы. Проведенный анализ и систематизация данных о результатах фармаконадзора при применении вакцин от COVID-19, зарегистрированных и одобренных в Украине, показал достаточный профиль их безопасности. При этом случаи возникновения неблагоприятных событий после вакцинации редкие, подавляющее большинство из них несерьезные и предсказуемые, а также не могут быть сравнимы с риском для здоровья и жизни, что несет само заболевание COVID-19.

Ключевые слова: COVID-19, вакцинация, неблагоприятные события после вакцинации.

UDC 614.4:615.371](477)

Vaccination against COVID-19 in Ukraine.
Safety of Vaccines

Iakovenko N. O., Ogloblina M. V., Nuzhna O. K.

Abstract. COVID-19 is a life-threatening disease that can be asymptomatic in the form of a common ARVI, or in extremely severe forms, with serious long-term consequences. Vaccination against COVID-19 is critically important to restrain the pandemic.

The purpose of the study was to analyze and systematize the data of pharmacological supervision of the use of vaccines against COVID-19. For this, methods of analysis, systematization and generalization of information were used using the databases of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, Food and Drug Administration, World Health Organisation in the period from February 24, 2021 to October 31, 2021.

Currently, such vaccines are registered and approved for use in Ukraine as AstraZeneca (Covishield, SKBio), Comirnaty / Pfizer-BioNTech, Moderna, CoronaVac / Sinovac Biotech. According to official data, the effectiveness of all these vaccines is quite high. They are especially effective in preventing severe course of disease, hospitalization, and death. Sometimes the vaccination process can be with the development of a number of side effects. Responsibility for the risks associated with the production and use of vaccines dictates the need for constant monitoring of these side effects. That is why we analyzed the data of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine about adverse events after immunization from COVID-19 in Ukraine. Thus, the analysis of adverse events reported showed that they took place in 0.018% cases of the total number of vaccine doses that were administered. In the context, for each vaccine separately, the number of adverse events reported were: Covishield – 1128 cases (0.23%), CoronaVac – 419 (0.008%), Comirnaty – 854 (0.02%), AstraZeneca – 540 (0.02%), Moderna – 393 (0.02%), respectively. It should be noted that most of the reported cases of adverse events reported in Ukraine during vaccination against COVID-19 are mild predictable reactions (88.72 – 93.38%). This result allows us to speak of a fairly high predictability of the adverse events reported after COVID-19 vaccination. This is confirmed by the data of world literature. After analyzing the presented data of the State Expert Center of the Ministry of Health of Ukraine, we found that the most of adverse events reported after COVID-19 vaccination are so-called general disorders and disorders at the injection site (fever, fatigue, chills, redness, pain and swelling at the injection site). Neurological disorders ranked second in terms of the number of adverse events reported, and musculoskeletal disorders ranked third. Adverse events reported manifestations from other organs and systems had isolated cases. After using all of the above vaccines, the percentage of adverse events reported was significantly higher in women than in men, which coincides with the data of the world literature.

Conclusion. Thus, the analysis of the safety of vaccines against COVID-19, registered and authorized for use in Ukraine, shows that the risks of adverse events reported after COVID-19 vaccination are rare; the most of them are mild and predictable. At the same time, these manifestations of adverse events reported cannot be compared with the health and life risks associated with the COVID-19 disease itself. Ensuring continuous monitoring of the safety of vaccine use and identifying potential side effects will further reduce and manage the risks associated with vaccine use.

Keywords: COVID-19, vaccination, adverse events after vaccination.

ORCID and contributionship:
Nataliia O Iakovenko : 0000-0002-5669-7957 [A,C,D,F]
Myroslava V Ogloblina : 0000-0001-5696-3621 [A,B,E,F]
Olena K. Nuzhna : 0000-0002-0437-1357 [BC]

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

CORRESPONDING AUTHOR:
Nataliia O Iakovenko
Petro Mohyla Black Sea National University,
Department of Therapeutic Disciplines
30, Myru Prospect, apt. 38, Mykolaiv 54004, Ukraine
tel: +380950544782, e-mail: kom75577@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.207
УДК 616.31-002:578.835.1
Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щеблыкина Н. А., Колесова Т. А., Голик Н. В., Сухоставец Е. В.

ЭНТЕРОВИРУСНЫЙ ВЕЗИКУЛЯРНЫЙ СТОМАТИТ КАК ПРОЯВЛЕНИЕ ЭНТЕРОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ. ЛЕКЦИЯ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Поражения слизистой оболочки полости рта могут быть признаком системных заболеваний организма. Большинство заболеваний, проявляющихся в полости рта, являются доброкачественными, но существует необходимость дифференцировать их с более серьезными заболеваниями. Стоматолог должен знать проявления и последние достижения в диагностике и лечении заболеваний полости рта, среди которых важное значение имеют вирусные инфекции, особенно высококонтагиозные, к которым относится энтеровирусный везикулярный стоматит. Для того чтобы предотвратить его распространение и вовремя распознать возможные осложнения, стоматолог должен иметь глубокие знания об этом заболевании.

Энтеровирусный везикулярный стоматит (англ. Hand-foot-and-mouth disease - HFMD) - высококонтагиозное вирусное инфекционное заболевание, вызываемое различными энтеровирусами. Вирусы рода Enterovirus являются РНК-геномными.

При рассмотрении патогенеза заболевания необходимо знать основные этапы репродукции РНК-геномных вирусов в организме человека.

Источником инфекции может являться как больной человек, так и вирусоноситель, причем бессимптомное носительство может продолжаться недели, иногда месяцы. Наиболее интенсивно возбудитель выделяется в первые дни болезни. О высокой естественной восприимчивости человека говорит преимущественная заболеваемость детей.

Для заболеваний, вызванных данными вирусами, характерным является полиморфизм клинических проявлений. В большинстве случаев нарушение общего состояния незначительное и характер течения заболевания доброкачественный. За начальной фазой обычно следует энантема и эритематозные, папулезные или везикулярные поражения кожи, локализующиеся преимущественно на ладонях и подошвах, а также везикулы в полости рта. Энантема обычно предшествует появлению сыпи на коже. Поражения полости рта могут появляться при отсутствии кожных симптомов.

Диагностика энтеровирусного везикулярного стоматита основана на анамнестических и клинических данных. Доступно множество диагностических тестов, но ПЦР мазков из зева и везикулярной жидкости, если они доступны, является одним из наиболее эффективных.

После перенесенного заболевания в большинстве случаев формируется иммунитет, возможность развития перекрёстного иммунитета к иным типам вируса не исключается.

Ключевые слова: энтеровирусный везикулярный стоматит, клинические проявления, диагностика.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Представленная публикация является частью НИР «Оптимізація методів діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань», № гос. регистрации 0119U002899.

Введение. Проявления некоторых заболеваний ограничиваются лишь слизистой оболочкой полости рта. Однако необходимо помнить, что поражения слизистой оболочки полости рта могут быть признаком системных заболеваний организма. Большинство заболеваний, проявляющихся в полости рта, являются доброкачественными, но существует необходимость дифференцировать их с более серьезными заболеваниями [1]. В связи с этим стоматолог должен знать проявления и последние достижения в диагностике и лечении

заболеваний полости рта, среди которых важное значение имеют вирусные инфекции, особенно высококонтагиозные, к которым относится энтеровирусный везикулярный стоматит. Для того чтобы предотвратить его распространение и вовремя распознать возможные осложнения, стоматолог должен иметь глубокие знания об этом заболевании.

Энтеровирусный везикулярный стоматит (англ. Hand-foot-and-mouthdisease - HFMD) - высококонтагиозное вирусное инфекционное заболевание, вызываемое различными энтеровирусами, среди которых наиболее встречаемые – Энтеровирус 71 (EV-A71) и вирус Коксаки А16 (CA-V16) [2, 3]. По данным Покровского В.И. и соавторов, к патогенным для человека энтеровирусам относятся 23 типа вируса Коксаки А, 6 типов Коксаки В, 31 тип вирусов ECHO и 4 энтеровируса типов 68—71 [4]. Чаще поражаются дети до 5 лет [5] и взрослые с иммунодефицитом [2].

Впервые вирусы Коксаки были выделены Д. Дэлдорфом и Д.М. Сикклзом в 1948 году в США, городе Коксаки [4]; а вирусы ECHO (Enteric Cytopathogenic Human Orphan - кишечные цитопатические человеческие «сиротские» вирусы) – в 1951 году, получив свое современное название в 1955 году (**рис. 1**) [6].

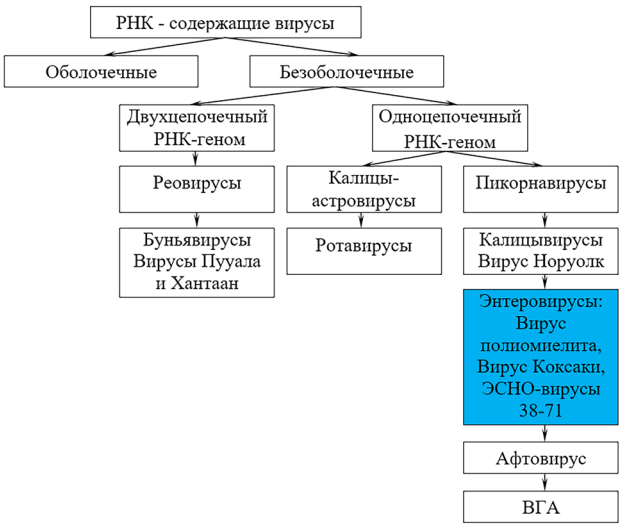

Рис. 1 – Фрагмент классификации РНК-содержащих вирусов (оболочечные вирусы в данной статье не рассматриваются) [6]

Вирусы рода Enterovirus (семейство Picornaviridae) являются РНК-геномными. Размеры энтеровирусов – от 15до 35 нм, они устойчивы к эфиру, 70° спирту и 5% лизолу. Вирусы погибают при температуре 50°С и выше, высушивании, облучении ультрафиолетом, обработке 0,3% раствором формальдегида, хлорсодержащими препаратами. Однако они устойчивы к низкой температуре (в фекалиях на холоде могут сохранять жизнеспособность более 6 мес.), а также к замораживанию и оттаиванию [4].

При рассмотрении патогенеза заболевания необходимо знать основные этапы репродукции РНК-геномных вирусов в организме человека.

Адсорбция на клетке (прилипание) – взаимодействие между специфическими рецепторами вирионов и поверхностными молекулами чувствительных клеток. После прикрепления вирус должен поступить внутрь клетки (**рис. 2**) [6].

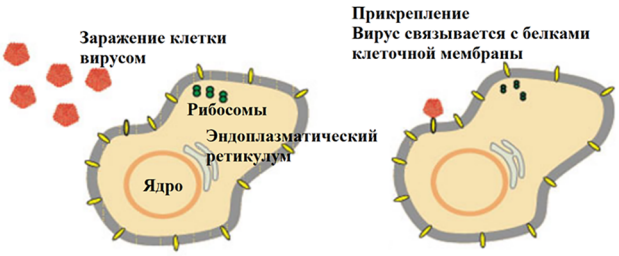

Рис. 2 – Первые этапы жизненного цикла [6]

2. Проникновение в клетку и «раздевание». Проникновение вируса в клетку может осуществляться двумя путями: эндоцитоз и транслокация. Вирус поступает в цитоплазму клетки в составе эндосомы, где происходит разрушение капсида и высвобождение генома вируса для дальнейшей его репликации (**рис. 3**) [6].

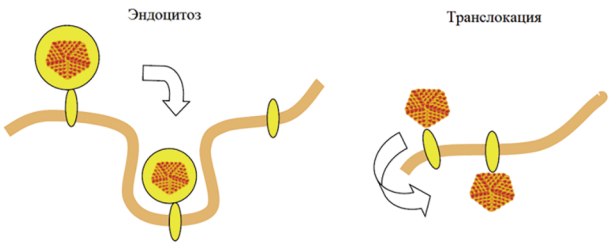

Рис. 3 – Механизмы поступления вируса в клетку [6]

3. Синтез вирусных частиц РНК-содержащих вирусов (трансляция) происходит после связывания генома вируса с рибосомами, в результате чего синтезируются специфические белки для репликации вирусов (**рис. 4**) [6].

4. Полная сборка РНК-содержащих вирусов. На этом этапе необходим синтез всех компонентов для сборки вирусных частиц (**рис. 5**) [6].

5. Высвобождение дочерних вирионов из клетки. Безоболочечные вирусы чаще лизируют клетку при выходе, но некоторые из них высвобождаются посредством экзоцитоза, что не приводит к её гибели [6].

В литературе описано много случаев передачи энтеровирусного везикулярного стоматита от ребенка к ребенку или от взрослого к ребенку [7]. Источником инфекции может являться как

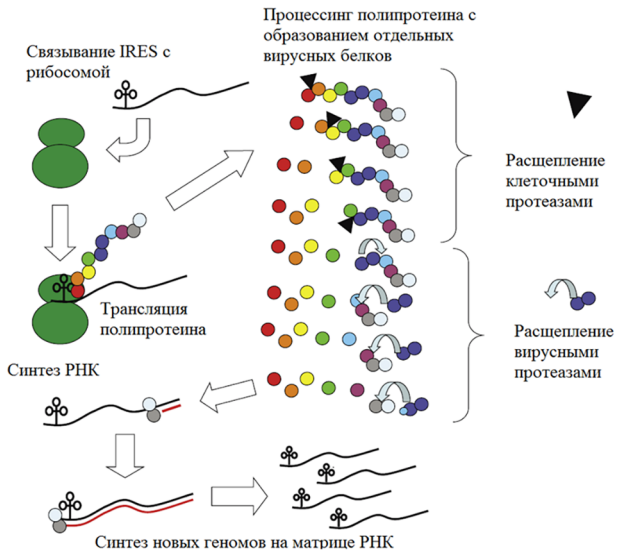

Рис. 4 – Репликация генома вируса [6]

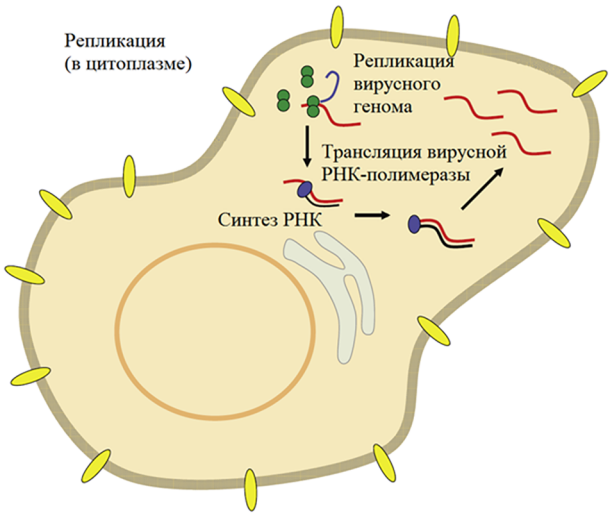

Рис. 5 – Репликация вирусного генома в цитоплазме [6]

больной человек, так и вирусоноситель, причем бессимптомное носительство может продолжаться недели, иногда месяцы. Вирусоносительство у здоровых лиц составляет от 17 до 46%. Наиболее интенсивно возбудитель выделяется в первые дни болезни. О высокой естественной восприимчивости человека говорит преимущественная заболеваемость детей [1, 4, 7].

По данным Masthan KMK, энтеровирусный везикулярный стоматит передается воздушно – капельным путём, возможен и фекально-оральный путь распространения. Вероятно, вирус имеет способность проникать через слизистые оболочки, приводя к виремии и распространению преимущественно (возможно из-за более низких температур) к рукам, стопам и полости рта [5]. Возможной является трансплацентарная передача энтеровирусов от матери плоду [4].

Для заболеваний, вызванных данными вирусами, характерным является полиморфизм клинических проявлений [4]. В большинстве случаев нарушение общего состояния незначительное и характер течения заболевания доброкачественный [7]. Ребенок обычно не так раздражителен, как при большинстве других детских болезнях [8]. Продромальные симптомы включают субфебрильную лихорадку, недомогание и боль в горле. За этой начальной фазой обычно следует энантема и эритематозные, папулезные или везикулярные поражения кожи, локализующиеся преимущественно на ладонях и подошвах [7], а также везикулы в полости рта [2]. Энантема обычно предшествует появлению сыпи на коже. Кроме того, поражения полости рта могут появляться при отсутствии кожных симптомов [7]. Неприятные, но обычно не резко болезненные поражения полости рта часто бывают причиной, которая привлекает внимание родителей. Поражения полости рта начинаются как пузырьки, однако могут быть неочевидными ввиду раннего разрыва. Более вероятно в полости рта будут обнаружены небольшие эрозивные поверхности, покрытые желтоватым фибринозным налётом, окруженные красным эритематозным кольцом [8]. Количество высыпаний колеблется от 1 до 30. Слизистая оболочка щек, слизистая оболочка губ и язык являются наиболее частыми участками поражения, но может быть поражена любая область слизистой оболочки полости рта. Отдельные везикулярные образования быстро изъязвляются и обычно имеют диаметр от 2 до 7 мм, но могут быть больше 1 см. Большинство этих изъязвлений проходит в течение 1 недели [9]. Подобные поражения уже будут присутствовать или скоро будут развиваться на пальцах рук и на руках, а также на пальцах ног и стопах. Поскольку эпидермис кожи толще слизистой оболочки, поражения кожи перед разрывом образуют видимые пузырьки диаметром до 1 см [8]. В более редких случаях поражается боковая и дорсальная поверхность рук и стоп, а также околоротовая область. Повреждения кожи обычно проходят в течение 1-2 недель без остаточных рубцов [7].

В литературе были описаны случаи атипичного течения заболевания с необычной морфологией или локализацией кожных поражений. Атипичные проявления энтеровирусного везикулярного стоматита представляли собой везикуло-буллезную экзантему, часто на теле и конечностях, с вовлечением в процесс околоротовой зон и часто были вызваны Коксакивирусом А6 [7].

В редких случаях быстро развиваются неврологические и системные осложнения, которые могут стать летальными, в частности в случаях, ассоциированных с Энтеровирусом-А71 [10].

Такие летальные осложнения, как энцефалит, менингит, отек легких и миокардит чаще развиваются у детей, но могут встречаться и у взрослых [7]. По данным Ooi MH и соавторов, энтеровирус 71 в основном поражает детей, проявляясь в виде энтеровирусного везикулярного стоматита, асептического менингита, полиомиелитоподобного паралича, энцефалита ствола мозга и других тяжелых системных заболеваний, включая, в частности, отек легких и кардиореспираторный коллапс. Клиническими предвестниками тяжелого течения заболевания является высокая температура и вялость, при люмбальной пункции может быть выявлен плеоцитоз [10].

Высокая контагиозность энтеровирусного везикулярного стоматита привела к нескольким большим вспышкам этого заболевания в последние десятилетия в Восточной и Юго-Восточной Азии, в США и Финляндии. Наиболее частыми патогенами были Коксакивирус A16, Энтеровирус 71 и недавно – также Коксакивирусы A6 и A10. Различия в течении заболевания были обусловлены различными типами вируса [7].

При исследовании Xie J и соавторами вспышки энтеровирусного везикулярного стоматита в Гуанчжоу в 2018 году был выделен 21 серотип энтеровируса. Три серотипа энтеровирусов, CVA-6 (29.8%), CVA-10 (25.0%), и CVA-16 (32.5%) были идентифицированы как патогены, вызвавшие заболевание в 87.3% случаях среди 1220 пациентов с энтеровирусным везикулярным стоматитом. При этом CVA-6 был преобладающим возбудителем энтеровирусного везикулярного стоматита осенью, а CVA-10, а также CVA-16 были более распространены летом. Пациенты, инфицированные CVA-6, CVA-10 или CVA-16, демонстрировали сходные клинические и лабораторные характеристики, а соотношение тяжелой формы данного заболевания составляло 5,8%, 5,9% и 1,5% для трех серотипов соответственно [11].

Диагностика энтеровирусного везикулярного стоматита основана на анамнестических и клинических данных. Характер поражений, юный возраст пациента и время года (лето или теплые погодные условия) способствуют установлению диагноза [5]. Доступно множество диагностических тестов, но ПЦР мазков из зева и везикулярной жидкости, если они доступны, является одним из наиболее эффективных [10].

В исследованиях Kaminska K. и соавторов у пациентов был диагностирован энтеровирусный везикулярный стоматит на основании характерных клинических проявлений, положительных результатов анализа ПЦР энтеровируса, молекулярного типирования вируса Коксаки A6 и гистологических данных. Для этого вирусную рибонуклеиновую кислоту извлекали из образцов везикулярной жидкости из пузырьков в горле и на коже, и из плазмы. Вирус Коксаки A6 был выделен как из везикул, так и из плазмы. Гистологическое исследование биопсии кожи из ладонной папулы показало ортокератотический гиперкератоз с участками сливающегося паракератоза и наличием единичного базального и надбазального некроза кератиноцитов. Кроме того, лимфоцитарный воспалительный инфильтрат присутствовал в поверхностной дерме вплоть до дермо-эпидермального соединения. Гистологические особенности соответствовали вирусной инфекции [7].

Ранние признаки заболевания необходимо дифференцировать с ветряной оспой, корью и герпангиной, так как они также будут иметь сопутствующие поражения полости рта и кожи. Кроме того, следует помнить о развивающемся синдроме Стивенса-Джонсона как варианта мультиформной эритемы, хотя развитие энтеровирусного везикулярного стоматита будет менее быстрым, а поражения - менее болезненными [8].

После перенесенного заболевания в большинстве случаев формируется иммунитет, возможность развития перекрёстного иммунитета к иным типам вируса не исключается. Имеются данные о повторном заболевании энтеровирусным везикулярным стоматитом, подтвержденном серологически [12].

Не существует специфического противовирусного лечения. Внутривенное введение иммуноглобулина может быть полезно при тяжелом течении заболевания, возможно, благодаря неспецифическим противовоспалительным механизмам, что не было доказано официальными исследованиями [10]. Также проводятся исследования по созданию поливалентной энтеровирусной вакцины, защищающей от широкого спектра энтеровирусных патогенов [3].

Заключение. Ранняя и точная диагностика энтеровирусного везикулярного стоматита имеет решающее значение, поскольку это очень заразное заболевание с редкими, но серьезными осложнениями, особенно у маленьких детей, пожилых людей или людей с ослабленным иммунитетом. Следовательно, чтобы предотвратить распространение энтеровирусного везикулярного стоматита и вовремя распознать возможные осложнения, стоматологи должны иметь глубокие знания об этом заболевании. Полученные результаты предоставляют полезную информацию для диагностики, лечения и профилактики энтеровирусного везикулярного стоматита.

References

1. Cameron AC, Widmer RP. *Handbook of Pediatric Dentistry*. 4th ed. Mosby; 2013. 548 p.
2. Xing W, Liao Q, Viboud C, Zhang J, Sun J, Wu JT, et al. Epidemiological characteristics of hand-foot-and-mouth disease in China, 2008-2012. *The Lancet infectious diseases.* 2014;14(4):308. doi: 10.1016/S1473-3099(13)70342-6
3. Deng H, Yu S, Guo Y, Gu L, Wang G, Ren Z, et al. Development of a multivalent enterovirus subunit vaccine based on immunoinformatic design principles for the prevention of HFMD. *Vaccine*. 2020; 38(20): 3671-3681. PMid: 32247566. doi: 10.1016/j.vaccine.2020.03.023
4. Pokrovskyy VY, Pak SG, Bryko NY, Danylkyn BK. *Infektsionnye bolezni i epidemyologiya* [Infectious diseases and epidemiology]. 3-e izd, ispr i dop. M: GEOTAR-medya; 2016. 1008 s. [Russian]
5. Masthan KMK. *Pediatric Oral Pathology*. Textbook. Jaypee; 2011. 343 p. doi: 10.5005/jp/books/11365
6. Lamont RJ, Hajishengallis GN, Koo HM, Jenkinson HF. *Oral microbiology and immunology*. 3rd ed. Canada: ASM Press; 2019. 595 p. doi: 10.1128/9781555819996
7. Kaminska K, Martinetti G, Lucchini R, Kaya G, Mainetti C. Coxsackievirus A6 and Hand, Foot and Mouth Disease: Three Case Reports of familialchild-to-immunocompetent adult transmission and a literature review. *Case reports in dermatology.* 2013;5(2):203-209. PMid: 24019771. PMCid: PMC3764954. doi: 10.1159/000354533
8. Harper J, Oranje AP. *Harper's Textbook of pediatric dermatology*. 3rd ed. John Wiley & Sons; 2019. 2816 p.
9. Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Oral and maxillofacial pathology*. 4th ed. Elsevier Health Sciences; 2015. 928 p.
10. Ooi MH, Wong SC, Lewthwaite P, Cardosa MJ, Solomon T. Clinical features, diagnosis, and management of enterovirus 71. *The Lancet Neurology*. 2010 Nov;9(11):1097-1105. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70209-X
11. Xie J, Yang XH, Hu SQ, Zhan WL, Zhang CB, Liu H, et al. Co-circulation of coxsackieviruses A-6, A-10, and A-16 causes hand, foot, and mouth disease in Guangzhou city, China. *BMC infectious diseases*. 2020;20:1-11. PMid: 32264839. PMCid: PMC7137261. doi: 10.1186/s12879-020-04992-x
12. Saxena VK, Pawar SD, Qureshi TH, Surve P, Yadav P, Nabi F, et al. Isolation and molecular characterization of coxsackievirus A6 and coxsackievirus A16 from a case of recurrent Hand, Foot and Mouth Disease in Mumbai, Maharashtra, India, 2018. *Virusdisease*. 2020 Mar;31(1):56-60. PMid: 32206699. PMCid: PMC7085487. doi: 10.1007/s13337-020-00567-1

УДК 616.31-002:578.835.1

ЕНТЕРОВІРУСНИЙ ВЕЗИКУЛЯРНИЙ СТОМАТИТ ЯК ПРОЯВ ЕНТЕРОВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щебликіна Н. А.,
Колєсова Т. О., Голік Н. В., Сухоставець О. В.

Резюме. Ураження слизової оболонки ротової порожнини можуть бути ознакою системних захворювань організму. Більшість захворювань, що виявляються в ротовій порожнині, є доброякісними, але існує необхідність диференціювати їх з більш серйозними захворюваннями. Стоматолог повинен знати прояви та останні досягнення в діагностиці та лікуванні захворювань ротової порожнини, серед яких важливе значення мають вірусні інфекції, особливо висококонтагіозні, до яких відноситься ентеровірусний везикулярний стоматит. Для того щоб запобігти його поширенню та вчасно розпізнати можливі ускладнення, стоматолог повинен мати глибокі знання про це захворювання**.** Ентеровірусний везикулярний стоматит (англ. Hand-foot-and-mouth disease - HFMD) - висококонтагіозне вірусне інфекційне захворювання, що викликається різними ентеровірусами. Віруси роду Enterovirus є РНК-геномними. При розгляді патогенезу захворювання слід знати основні етапи репродукції РНК-геномних вірусів в організмі людини. Джерелом інфекції може бути як хвора людина, так і вірусоносій, причому безсимптомне носійство може тривати тижні, іноді місяці. Найбільш інтенсивно збудник виділяється у перші дні хвороби. Про високу природну сприйнятливість людини говорить переважна захворюваність дітей. Для захворювань, спричинених даними вірусами, характерним є поліморфізм клінічних проявів. Найчастіше порушення загального стану незначне і характер перебігу захворювання доброякісний. Після початкової фази зазвичай з'являються енантема та еритематозні, папульозні або везикулярні ураження шкіри, що локалізуються переважно на долонях та підошвах, а також везикули в порожнині рота. Енантема зазвичай передує появі висипу на шкірі. Ураження ротової порожнини можуть з'являтися за відсутності шкірних симптомів.

Діагностика ентеровірусного везикулярного стоматиту ґрунтується на анамнестичних та клінічних даних. Доступно безліч діагностичних тестів, але ПЛР мазків із зіва та везикулярної рідини, якщо вони доступні, є одним із найбільш ефективних. Після перенесеного захворювання найчастіше формується імунітет, можливість розвитку перехресного імунітету інших типів вірусу не виключається.

Ключові слова: ентеровірусний везикулярний стоматит, клінічні прояви, діагностика.

UDC 616.31-002:578.835.1

Hand-Foot-and-Mouth Disease as a Manifestation of Enterovirus Infection

Nazaryan R. S., Fomenko Yu. V., Scheblykina N. A.,
Kolesova T. A., Golik N. V., Sukhostavets E. V.

Abstract. Lesions of the oral mucosa may be a sign of systemic human diseases. Most of manifested in the oral cavity diseases are benign, but it is necessary to differentiate them from more serious diseases. Dentists should know the manifestations and recent advances in the diagnosis and treatment of oral diseases, among which are viral infections, especially highly contagious, which include hand-foot-and-mouth disease. In order to prevent its spread and to identify in time possible complications, dentist should have deep knowledge about it.

Hand-foot-and-mouth disease is a highly contagious viral infectious disease caused by various enteroviruses. Viruses of the genus Enterovirus are RNA genomic.

It is necessary to know the main stages of the reproduction of RNA genomic viruses in the human body.

1. Adsorption on a cell (adhesion) – an interaction between specific receptors of virions and surface molecules of sensitive cells.

2. Penetration into the cell and "undressing" can be carried out in two ways: endocytosis and translocation.

3. The synthesis of viral particles of RNA-viruses (translation) – as a result specific proteins for viral replication are synthesized.

4. Complete assembly of RNA-viruses.

5. Release of daughter virions from the cell.

The source of infection can be both a sick person and a virus carrier. Asymptomatic carriage can last for weeks, sometimes months. The most intense pathogen is released in the first days of the disease. The predominant morbidity of children speaks about the high natural susceptibility of a human. For diseases, which are caused by enteroviruses, polymorphism of clinical manifestations is specific. In most cases, the violation of the general condition is insignificant and the course of the disease is benign. The initial phase is usually followed by enanthema and erythematous, papular or vesicular lesions of the skin, localized mainly on the palms and soles, as well as vesicles in the oral cavity. Enanthema usually precedes the appearance of a skin rash. Oral lesions may occur without skin symptoms. Diagnosis of enteroviral vesicular stomatitis is based on anamnestic and clinical data. There are many diagnostic tests available, but PCR of throat and vesicular fluid swabs, if available, is one of the most effective. After an illness, in most cases, immunity is formed, the possibility of developing cross-immunity to other types of the virus is not excluded.

Keywords: hand-foot-and-mouth disease, clinical manifestations, diagnostics.

ORCID and contributionship:
Rozana S. Nazarian : 0000-0002-0005-8777 [A,D,F]
Yuliia V. Fomenko : 0000-0003-0763-7859 [B,D]
Nataliia A. Shcheblykina : 0000-0001-7042-6312 [C,D]
Tamara A. Kolesova : 0000-0003-1388-8881 [A,D]
Nataliia V. Golik : 0000-0002-5397-199X [A,B,D]
Elena V. Sukhostavets : 0000-0003-2345-7006 [B,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Rozana S. Nazarian
Kharkiv National Medical University,
Department of Pediatric Dentistry and Implantology, University Dental Center
51, Pobedy Ave., Kharkiv 61202, Ukraine
tel: +380505975829, e-mail: rs.nazarian@knmu.edu.ua

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.213
УДК 611.86-071
Степанчук А. П.

МОРФОЛОГІЯ НЮХОВОГО АНАЛІЗАТОРА ЛЮДИНИ. ЛЕКЦІЯ

Полтавський державний медичний університет, Україна

Мета. Охарактеризувати основні закономірності будови відділів нюхового аналізатора та висвітлити їх функціональне значення.

Виявлення пахощів у навколишньому середовищі і від власного тіла забезпечує нюховий аналізатор. Первинні запахи, такі як камфорний, квітковий, фруктовий, пряний, смолистий, горілий і гнильний у різних кількостях формують вторинні запахи. Пахощі складаються із летких молекул – одорантів. Найменша кількість одоранта, яка викликає відчуття запаху називається – порогом нюху. У людей при коронавірусній інфекції нюх раптово зовсім тимчасово втрачається (аносмія), нюх знижений (гіпосмія) при цирозі печінки і риніті, а при хворобах Альцгеймера і шизофренії крім гіпосмії наявна нюхова галюцинація (фантосмія). Нюхові дисфункції негативно впливають на когнітивні здібності дітей. Пахощі змінюють емоції і поведінку людей. Пахощі застосовують для врегулювання фізичного і психологічного стану пацієнта. Леткі молекули пахощів проникають через шар слизу, який покриває нюховий епітелій, що розташований в нюховій ділянці слизової оболонки носа людини. Нюховий епітелій складається із нюхових, підтримуючих і базальних епітеліоцитів та секреторних клітин нюхових залоз. Нюхові клітини – це видозмінені нервові клітини, що мають тіло, аксон і дендрит, який закінчується рецептором у вигляді нюхових війок. Леткі молекули взаємодіють з нюховими війками, а потім з білком-рецептором, який міститься на тілах нюхових клітин. У людини нюхові клітини мають 350 білків-рецепторів. Один тип рецепторів може реєструвати молекули декількох різних одорантів. Молекули одного і того ж одоранта можуть активувати декілька різних рецепторів одночасно. Нервовий імпульс з нюхових клітин (тіла I нейронів) по їх центральним відросткам (нюховим ниткам) доходить до нервових клітин (тіла II нейронів) нюхових цибулин. Аксони нервових клітин нюхових цибулин ідуть до тіл III нейронів, які розташовуються в підкіркових центрах головного мозку (мигдалеподібне тіло, ядра прозорої перегородки). Далі, щоб людина могла усвідомити конкретний запах, аксони від тіл III нейронів, ідуть у кору, а саме в ділянку гачка приморськоконикової звивини головного мозку.

Ключові слова: запах, нейрон, кора головного мозку, лімбічна система, емоції.

Вступ. Нюх надає людям цінну інформацію щодо оточуючого біохімічного середовища і власного тіла. Порушення нюху зустрічається при патологіях порожнини носа, цирозі печінки, психологічних і ендокринних захворюваннях [1, 2, 3]. Нюх впливає на різні психологічні аспекти життя людей, формуючи позитивні і негативні емоційні згадування, пов'язані з запахами. При дисфункції нюхового аналізатора людина не зробить аналіз чи доброякісна їжа, не зможе відчувати наявність отруйних газів у повітрі, неприємний запах з ротової порожнини. Це ставить людину в незручне становище і збільшує ризик соціальної ізоляції. Люди зі стійкою нюховою дисфункцією схильні до стресу і ризику розвитку психічних розладів, особливо депресії. Розповсюдженість сенсорних дисфункцій в дитячій популяції доволі висока і складає біля 5%. Наявність сенсорних дисфункцій призводить до погіршення розвитку дитини, якості її життя та її родини [4]. Функція нюху стала інформативним інструментом при вивченні хвороби шизофренії, завдяки нейроанатомічній близькості нюхових структур до лобно-скроневої ділянки мозку, яка залучається в патофізіологію захворювання. У пацієнтів із шизофренією виявляється фантосмія, зміна порога нюху і труднощі у впізнаванні запахів [5]. Поріг нюху використовують як ранній індикатор хвороби Альцгеймера [3]. Крім того, у вагітних жінок ольфакторні порушення (паросмія, фантосмія) викликають нудоту, блювання, неспокій, соціальну дисфункцію і депресію [6]. Пандемія COVID-19, яка лютує у всьому світі викликає раптову втрату нюху без ознак нежиті і набряку слизової оболонки носа у людей. Тому втрату нюху можна розглядати як маркер доклінічного прояву коронавірусної інфекції [7]. В умовах відсутності медичних тестів на коронавірус тестування нюхової чутливості може стати інструментом для виявлення інфікування на початковій стадії захворювання і безсимптомних пацієнтів для своєчасної їх самоізоляції [8]. Дослідженням даного симптому займається 38 країн і біля 500 лікарів зі всього світу. Американська Академія отоларингологів і британська Ассоціація оториноларингології рекомендують додати втрату нюху в список первинних симптомів для скринінга COVID-19 [9].

Мета. Висвітлити складові нормальної будови і функціонування нюхового аналізатора людини.

Орган нюху (organum olfactorium)

Органи чуттів (organa sensuum seu organa sensoria), або аналізатори – це складні морфофункціональні утворення, що здійснюють сприйняття, проведення і аналіз нервового збудження. Аналізатором називається частина нервової системи, що складається з безлічі спеціалізованих рецепторів, нервових клітин та нервів, які їх з'єднують. Відмінними рисами аналізаторів є: висока специфічність до агента; взаємозамінність, адаптація до малої чи великої сили подразника, відповідна реакція на надсильне подразнення іншого аналізатора.

Запах – це специфічне відчуття присутності у повітрі летких пахощів. Сила запаху важлива в екології, якості харчових продуктів, парфумерії, в клінічних дослідженнях при різних видах патології. Пахощі володіють чудодійною силою, спроможною не лише пробудити різноманітні спогади, а й почуття. Подразником нюхового аналізатора служать леткі молекули пахучих речовини. Пахощі складаються із частинок (молекул) які Хейнинкс назвав одорівекторами (одорантами). Одоранти мають позитивний заряд. Інтенсивність одорантів залежить від їх леткості, здатності до дифузії, довжини вуглеводного ланцюга, маси, адсорбції на поверхні мембран і розчинності в ліпоїдних речовинах.

Ольфактологія – вчення про запахи. Першу класифікацію запахів запропонував у XVIII столітті шведський вчений Карл Лінней і виділив серед усього різноманіття запахів наступні: пряні, благовонні, амброво-мускусні, часникові, козлині, відштовхуючі і тошнотворні. У 1895 році голландський фізіолог Генрік Цваардемакер в монографії «Фізіологія запахів» додав до описаних запахів ще два типа, а саме ефірні і горілі. Даний автор винайшов прилад – ольфактометр, за допомогою якого вимірюється гострота нюху. Німецький вчений фізіолог Ханс Хеннінг створив «парфумну призму», вершини якої утворюють шість основних, первинних запахів: квітковий, фруктовий, пряний, смолистий, горілий і гнильний. Внутрішній простір такої призми займають складові аромати. У кінці XIX століття Французьке товариство парфумерів розробило свою систему класифікації запахів, яка використовується і на теперішній час. Остання версія (1998 рік) цієї системи включає 7 основних категорій: цитрусові, квіткові, деревні, амброві, шкіряні, фужерні і шипрові. Усі запахи, які існують, представляють собою комбінації із семи первинних.

Нюховий поріг – це мінімальна кількість пахучої рідини, при подразненні якою реєструється реакція збудження нюхового аналізатора. При концентрації, що наближається до порогових, латентні періоди відчуття збільшуються, а зі збільшенням концентрації – зменшуються. Поріг розрізнення – це відносна величина, що показує, яку мінімальну кількість подразника треба додати чи зменшити, щоб одержати ледь помітне відчуття зміни в силі даних подразників. Нижні і верхні абсолютні пороги відчуттів (абсолютна чутливість) характеризують межі людської чутливості. Але чутливість кожної людини змінюється в залежності від різних умов. Зниження нюху можна пояснити віковою інволюцією нюхового аналізатора, яка призводить до зменшення кількості як нюхових клітин нюхового епітелія, так і нейронів в центральній нервовій системі [10].

Адаптація – це зниження чуттєвості органа нюху, його пристосування до тривалого впливу однакової якості і незмінної інтенсивності діючого подразника. При випробуванні великої кількості проб з однаковим запахом однієї інтенсивності, адаптація є причиною виникнення спотворених результатів.

Аромотерапія – це стародавнє, вдосконалене віками мистецтво використання ефірних олій, фітонцидів рослин та інших ароматів для укріплення фізичного і психічного здоров'я та для косметичного догляду за тілом. При захворюваннях аромотерапія врегульовує фізичний і психологічний стан пацієнта та покращує повсякденне життя [11].

Орган нюху – це дистантний аналізатор, який складається із: **периферійного** (рецепторного), **провідникового** і **центрального** відділів.

Периферійний відділ нюхового аналізатора. Роль первинного механізму, який уловлює пахощі, відіграють, так звані, нейрорецепторні клітини нюхового епітелію, що розташовані в нюховій частині слизової оболонки носа, яка покриває задні відділи верхніх носових раковин і задній відділ носової перегородки. Загальна поверхня, яку займає нюховий епітелій у двох половинках носа дорослої людини невелика і складає 2-4 см^2. Нюховий епітелій має товщину приблизно 150-300 мкм, покритий шаром слизу (10-50 мкм) [12]. Нюховий епітелій складається із нюхових (нейрорецепторних), підтримуючих і базальних епітеліоцитів. У нюховому епітелії міститься приблизно 10 млн. нюхових клітин. Базальні стовбурові клітини безперервно поновлюють популяцію нюхових клітин, забезпечуючи нейрогенез протягом всього життя для підтримки інтактної нюхової системи [13]. Кожна нейрорецепторна клітина відокремлена від сусідньої підтримуючою клітиною. Ці клітини, крім опорної функції, виконують фагоцитарну, секреторну (для підтримки місцевого сольового і водного балансу) функції і функцію детоксикації пошкоджуючих агентів, які проникають в епітелій безпосередньо із оточуючого середовища [14]. Коронавірус напряму не входить у нюхові нейрони, а націлюється на підтримуючі і стовбурові клітини, інфікування яких може бути причиною аносмії і пов'язаною з нею нюховою дисфункцією у пацієнтів з COVID-19 [15].

Нейрорецептори мають потовщене тіло 5-10 мкм і два кінці, які переходять у периферійний і центральний відростки. Периферійні відростки нейрорецепторних клітин (діаметр 1-2 мкм) мають булавоподібну форму і містять від 10 до 15 нюхових війок (діаметр 0,2-0,3 мкм, довжина до 200 мкм), які занурені в шар слизу, а центральні відростки (діаметр 0,2 мкм) формують більше 15 нюхових ниток [12].

Шар слизу, який покриває поверхню нюхового епітелія є специфічним секретом трубчасто-альвеолярних нюхових залоз (glandulae olfactoriae). Слиз – це універсальний розчинник органічних речовин, що відіграє роль фільтра. Шар слизу складається із двох прошарків. Зовнішній, водяний, має товщину близько 5 мкм, а внутрішній, більш в'язкий, біля 30 мкм. Основна частина нюхових війок (85 %) розташовується поблизу межі розподілу слизу. Слиз містить білки, які утримують молекули води і утворюють гель та інші види білків – одорант-звязуючі білки, що взаємодіють з молекулами одорантів і сприяють їх розчиненню. Перш, щоб дістатись до нюхових війок, через слиз повинні пройти і розчинитися пахучі молекули (одоранти). Після чого вони можуть взаємодіяти з нюховими війками. Далі, щоб нюховий сигнал був сприйнятий нейрорецепторною клітиною, молекула одоранта повинна зв'язатися з спеціальною білковою структурою, яка розташована на мембрані тіла нейрорецепторної клітини. Ця структура має назву білок-рецептор.

Застосовуючи метод молекулярної біології американські вчені Лінда Бак (біолог) і Річард Аксел (нейробіолог) лауреати Нобелівської премії по фізіології і медицині в 2004 році за дослідження нюхових рецепторів і організації системи органів нюху встановили, що у людини нюхові клітини мають біля 350 рецепторних білків. На одному нюховому нейроні наявний рецепторний білок тільки одного виду. Білок-рецептор утворює «кишеню» для зв'язку з молекулою одоранта. Ці «кишені» змінюють форму, коли молекула одоранта потрапляє в них і запускається процес передачі нервового сигналу. Один тип рецепторів може реєструвати молекули декількох різних одорантів. Молекули одного і того ж одоранта можуть активувати декілька різних рецепторів одночасно. Чим більше компонентів містять пахощі, тим більша кількість нюхових клітин активується. В розпізнаванні запахів задіяні більше 3% генів від загальної кількості генів організму. Кожен ген має інформацію тільки про один-єдиний нюховий рецептор білкової молекули, яка реагує з пахучою речовиною. Людина може розрізняти до 10000 тисяч пахощів. Нюховий аналізатор використовує кобінативну схему для ідентифікації одорантів і кодування сигналу. Різні одоранти кодуються різними комбінаціями нюхових рецепторів, при збільшенні концентрації одоранта збільшується і кількість активуючих рецепторів, що призводить і до ускладнення рецепторного коду. Кожен рецептор є літерою в алфавіті, із сукупності яких складаються відповідні слова-запахи. Взаємодія молекули одоранта з рецепторним білком активує, так званий, G-білок, розташований на внутрішній поверхні мембрани нюхової клітини. Внаслідок чого змінюється електричний потенціал мембрани і генерується електричний імпульс, який через центральні відростки нюхових клітин передається на нервові клітини нюхових цибулин, розташованих на нижній поверхні головного мозку [16].

Провідниковий відділ нюхового аналізатора – представлений I парою черепних нервів – нюховим нервом (nervus olfactorius), який починає свій шлях від тіла I нейрона (нюхова клітина) у кількості 10-15 безмієлінових нюхових ниток, які проходять через дірчасті отвори решітчастої кістки в порожнину черепа і передають нервовий імпульс до тіла II нейрона – це нервові клітини нюхових цибулин. Нюхові цибулини містять мітральні і пучкові нервові клітини. В них відбувається первинне опрацювання набутої пахучої інформації. Аксони цих клітин утворюють нервовий шлях, волокна якого розходяться і мають вигляд нюхового трикутника, що розділяється на присередню і бічну стрічки. Волокна бічної стрічки ідуть до тіла III нейрона (мигдалеподібне тіло), а присередньої направляються до ядер підмозолистої ділянки і ядер прозорої перегородки (підкіркові центри), а потім аксони від тіла III нейрона ідуть безпосередньо в кору головного мозку (кірковий центр) [12].

Центральний відділ нюхового аналізатора – це ділянки кори (гачок приморськоконикової звивини) головного мозку, в яких закінчується кірковий кінець нюхового аналізатора, де відбувається аналіз і синтез отриманих нюхових відчуттів і формується свідомість асоціативної пам'яті, яка встановлює зв'язок нового запаху з відбитками сприйнятих раніше нюхових стимулів. Нюхові центри кори головного мозку через нервові шляхи пов'язані з лімбічною системою, яка породжує індивідуальну емоційну поведінкову відповідь людини на нюховий сигнал. Подразнення або пошкодження структур лімбічної системи викликає у людини різноманітні вісцеральні і складні поведінкові відповіді.

У 2005 році Дункан Боук упав і серйозно травмував голову, і, як наслідок, втратив нюх. У інтерв'ю він сказав: «Це важко пояснити. Без нюху ти ніби стоїш за склом і дивишся на своє життя збоку. Світ втрачає яскравість, ти почуваєш себе самотнім та ізольованим» [17].

Емоційна поведінка людини змінюється при випадковому вдиханні пахощів (дизельне топливо, запах горілого тіла), які були на місці давньої стресової події (війна у В'єтнамі, Персидській затоці). У ветеранів війни цей спогад провокує агресивну поведінку(застосування зброї), а у інших паніку страху. Деякі військові «парфумери» розробляють на рідкість гидко пахучу бомбу, яка здібна розігнати солдат противника. На теперішній час виникла така галузь ринкової економіки як аромомаркетинг – «наука» про залучення клієнтів за допомогою приємних запахів. Використовуючи приємність запахів кави, парфумів і фруктів торговці спонукають людей до покупок в даній торгівельній мережі [12]. Запах має чимале значення і у виборі партнера. Людей сексуально приваблюють ті представники протилежної статі, чий запах відрізняється від власного. Існують запахи, які людина не відчуває – це запах газу, тому в побутовий природній газ додають сполуки, які надають йому особливий запах.

Клінічні терміни:

аносмія – повна втрата нюху(може бути вроджена або набута); гіпосмія – знижене нюхове сприйняття; гіперосмія – підвищене нюхове сприйняття; дизосмія – порушення нюху (усі запахи сприймаються як один запах з навколишнього середовища); фантосмія – нюхові галюцинації; паросмія – спотворене сприйняття запахів.

Заключення. Висвітлені вище анатомічні особливості будови нюхового аналізатора людини вказують на те, що неушкоджена нюхова система може визначати незначну концентрацію пахощів та ідентифікувати їх серед дуже схожих хімічних структур. Роль нюху для людини має важливе значення. Відчуття запаху допомагає людині в повсякденному житті і впливає на її поведінку в соціумі. Але яким чином пахощі формують в головному мозку сигнали, які спонукають людей здійснювати покупки, вибирати партнера вчені ще відповісти не можуть.

References

1. Smbatyan AS, Vakhrushev SG. Diagnostika obonyatel`nogo analizatora u paczientov s atroficheskim rinitom [Diagnostics of the olfactory analyzer in patients with atrophic rhinitis]. *Ross Otorinolaringol*. 2016;80(1):88-93. [Russian]. doi: 10.18692/1810-4800-2016-1-88-93
2. Heiser C, Haller B, Sohn M, Hofauer B, Knopf A, Mühling T, et al Olfactory Function is Affected in Patients with Cirrhosis Depending on the Severity of Hepatic Encephalopathy. *Ann Hepatol*. 2018 Aug 24;17(5):822-29. PMID: 30145560. doi: 10.5604/01.3001.0012.3143
3. Gelastanovna DN, Enikolopov SN. Narusheniya obonyaniya pri psikhicheskikh rasstrojstvakh [Smell disorders in mental disorders]. *Soczial`naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2019;29(4):96-9. [Russian]
4. Sadovskaya YuE, Blokhin BM, Troiczkaya NB, Pronicheva YuB. Narusheniya sensornoj obrabotki u detej [Sensory processing disorders in children]. *Lechebnoe delo*. 2010;4:24-8. [Russian]
5. Borisenko GN, Nosulya EV. Osobennosti obonyatel`noj disfunkczii u bol`ny`kh s psikhicheskimi rasstrojstvami [Features of olfactory dysfunction in patients with mental disorders]. *Ross Otorinolaringol*. 2008;4:42-5. [Russian]
6. Cherny`kh NM. Sostoyanie obonyatel`noj funkczii u beremenny`kh [The state of the olfactory function in pregnant women]. *Ross Otorinolaringol*. 2008;1:163-7. [Russian]
7. Hopkins C, Kumar N. Loss of sense of smell as marker of COVID-19 infection. ENT UK. 2020. Available from: https://www.entuk.org/loss-sense-smell-marker-covid-19-infection
8. Moein ST, Hashemian SMR, Mansourafshar B, Khorram-Tousi A, Tabarsi P, Doty RL. Smell dysfunction: A biomarker for COVID-19. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2020;10(8):944–50. PMID: 32301284. PMCID: PMC7262123. doi: 10.1002/alr.22587
9. Xydakis MS, Dehgani-Mobaraki P, Holbrook EH, Geisthoff UW, Bauer C, Hautefort C, et al. Smell and taste dysfunction in patients with COVID-19. *Lancet Inf Dis*. 2020;20(9):1015–16. PMID: 32304629. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30293-0
10. Richard M, Taylor SR, Greer CA. Age-induced disruption of selective olfactory bulb synaptic circuits. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010; 107(35):15613–18. PMID: 20679234. PMCID: PMC2932573. doi: 10.1073/pnas.1007931107
11. Shutova SV. Aromoterapiya: fiziologicheskie effekty i vozmozhnye mekhanizmy [Aromatherapy: Physiological Effects and Possible Mechanisms]. *Vestnik TGU*. 2013;18(4):1330-36. [Russian]
12. Majorov VA. Vospriyatie zapakhov [Perception of smells]. *Nauka i zhizn*. 2007;2:64-7. [Russian]
13. Barber CN, Coppola DM. Compensatory plasticity in the olfactory epithelium: Age, timing, and reversibility. *J Neurophysiol*. 2015;114(3):2023–32. PMID: 26269548. PMCID: PMC4583562. doi: 10.1152/jn.00076.2015
14. Goldstein BJ, Goss GM, Choi R, Saur D, Seidler B, Hare JM, et al. Contribution of Polycomb group proteins to olfactory basal stem cell self-renewal in a novel c-KIT1 culture model and in vivo. *Development*. 2016;143(23):4394–4404. PMID: 27789621. PMCID: PMC5201051. doi: 10.1242/dev.142653

15. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor. *Cell.* 2020;181(2):271–280. PMID: 32142651. PMCID: PMC710262. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.052
16. Lozovskaya E. Shtrikh-kod zapakha [Smell barcode]. *Nauka i zhizn*. 2004;12:31. [Russian]
17. Vinterman D. Zhittya lyudej, yaki vtratili nyukh i smak. BBC News Ukraine [The lives of people who have lost their sense of smell and taste. BBC News Ukraine]. 2013. [Ukrainian]. Available from: https://www.bbc.com|ukrainian|entertainment|2013|07|130704_smell_disords_ms.

УДК 611.86-071

МОРФОЛОГИЯ ОБОНЯТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА ЧЕЛОВЕКА

Степанчук А. П.

Резюме. *Цель.* Осветить составляющие нормального строения и функционирования обонятельного анализатора человека.

Определение запахов в окружающей среде и от собственного тела обеспечивает обонятельный анализатор. Первичные запахи как камфорный, цветочный, фруктовый, пряный, смолистый, горелый и гнилостный в разных количествах формируют вторичные запахи. Ароматы состоят из летучих молекул – одорантов. Найменшие количество одоранта которое вызывает ощущение запаха называется – порогом обоняния. У людей при коронавирусе обоняние временно совсем исчезает (аносмия), снижено (гипосмия) при циррозе печени и рините, а при болезнях Альцгеймера и шизофрении кроме гипосмии имеет место обонятельная галлюцинация (фантосмия). Обонятельные дисфункции отрицательно влияют на когнитивные способности детей. Ароматы изменяют эмоции и поведение людей. Ароматы применяют для урегулирования физического и психологического состояния пациента. Летучие молекулы ароматов проникают через слой слизи, который покрывает обонятельный эпителий, расположенный в обонятельной области слизистой оболочки носа человека. Обонятельный эпителий состоит из обонятельных, поддерживающих и базальных эпителиоцитов, а также из секреторных клеток обонятельных залоз. Обонятельные клетки — это видоизмененные нервные клетки, которые имеют тело, аксон и дендрит, который заканчивается рецептором ввиде обонятельных ресничек. Летучие молекулы взаимодействуют с обонятельными ресничками, а далее с белком-рецептором, который располагается на телах обонятельных клеток. У человека обонятельные клетки имеют 350 белков-рецепторов. Один тип рецепторов может регистрировать молекулы нескольких разных одорантов. Молекулы одного и того же одоранта могут активировать несколько разных рецепторов одновременно. Нервный импульс из обонятельных клеток (тела I нейронов) по их центральным отросткам (обонятельные нити) доходит к нервным клеткам (тела II нейронов) обонятельных луковиц. Аксоны нервных клеток обонятельных луковиц идут к телам III нейронов, которые располагаются в подкорковых центрах головного мозга (миндалевидное тело, ядра прозрачной перегородки). Далее, чтобы человек мог осмыслить конкретный запах аксоны от тел III нейронов, идут в кору, а именно в область крючка околоморской извилины.

Ключевые слова: запах, нейрон, кора головного мозга, лимбическая система, эмоции.

UDC 611.86-071

Morphology of the Human Olfactory Analyzer

Stepanchuk A. P.

Abstract. The sense of smell provides people with valuable information about the biochemical environment and their own body. Olfactory disorders occur in pathologies of the nasal cavity, liver cirrhosis, psychological and endocrine diseases. Smell affects various psychological aspects of people's lives, forming positive and negative emotional memories associated with smells. With the dysfunction of the olfactory analyzer, a person will not do the analysis whether the food is good, will not be able to feel the presence of poisonous gases in the air, bad breath. This puts a person in an awkward position and increases the risk of social isolation.

The purpose of the study was to highlight the components of the normal structure and functioning of the human olfactory analyzer.

Identification of odors in the environment and from one's own body is provided by the olfactory analyzer. Primary odors as camphor, floral, fruity, spicy, tarry, burnt and putrid in different quantities form secondary odors. Aromas are composed of volatile molecules called odorants. The smallest amount of odorant that causes an odor sensation is called the odor threshold. In people with coronavirus disease the sense of smell temporarily disappears (anosmia); it is reduced (hyposmia) in liver cirrhosis and rhinitis, and in Alzheimer's disease and schizophrenia besides hyposmia there is olfactory hallucination (phantosmia). Olfactory dysfunction adversely affects children's cognitive abilities. Fragrances change emotions and behavior. Aromas are used to regulate

the physical and psychological state of the patient. Volatile molecules of fragrances penetrate through the layer of mucus that covers the olfactory epithelium located in the olfactory region of the nasal mucosa. The olfactory epithelium consists of olfactory, supportive and basal epitheliocytes, as well as secretory cells of the olfactory glands. Olfactory cells are modified nerve cells that have a body, an axon, and a dendrite, which ends with a receptor in the form of olfactory cilia. Volatile molecules interact with the olfactory cilia and then with the receptor protein, which is located on the olfactory cell bodies. In humans, olfactory cells have 350 receptor proteins. One type of receptor can register molecules of several different odorants. Molecules of the same odorant can activate several different receptors simultaneously. The nerve impulse from the olfactory cells (bodies of I neurons) reaches the nerve cells (bodies of II neurons) of the olfactory bulbs via their central outgrowths (olfactory filaments). Axons of nerve cells of olfactory bulbs continue to bodies of III neurons, which are located in subcortical centers of the brain (almond-shaped body, nuclei of the transparent septum). In human, to analyze a particular odor, axons from bodies of III neurons continue to cortex, namely to the area of the uncus of the parahippocampal gyrus.

Keywords: odor, neuron, cortex, limbic system, emotions.

ORCID and contributionship:
Alla P. Stepanchuk : 0000-0003-0848-6378 [A,B,C,D,E,F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Alla P. Stepanchuk
Poltava State Medical University,
Human Anatomy Department
23, Shevchenko St., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380975097841, e-mail: borysfylenko@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.219
УДК 612.017.2-057.875:[378.018.43+378.091.32
Трефаненко І. В.[1], Соловйова О. В.[2], Рева Т. В.[1], Шупер В. О.[1], Гречко С. І.[1]

ПОРІВНЯННЯ АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ СТУДЕНТІВ ВИПУСКНИХ КУРСІВ ЗАКЛАДУ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ ПІД ЧАС ДИСТАНЦІЙНОГО ТА АУДИТОРНОГО НАВЧАННЯ

[1]ВДНЗ України Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
[2] Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича, Україна

Метою роботи було порівняти соціально-психологічну адаптацію у студентів, які займалися на 6 курсі аудиторно, з показниками соціально-психологічної адаптації у студентів, які вимушені були займатися більше року дистанційно.

Об'єкт та методи. Було опрацьовано 148 заповнених анкет за К. Роджерсом, Р. Даймонд. Контрольну групу склали анкети 56 студентів, які навчались на 6 курсі аудиторно впродовж 2017-2018 навчального року. Дослідна група - 92 анкети студентів, які навчались на 6 курсі дистанційно в період весна 2020 – весна 2021 років.

Результати. В результати дослідження було виявлено, що адаптація у студентів обох груп була середнього ступеня - відповідно 86% та 78%. При проведенні аналіза цього показника чітко видно вплив на студента третього кризисного періоду навчання (відповідно криз на 1, 3, та 6 курсах навчання). В 2-й групі був отриманий показник, нижчий на 8% за контрольну групу. В контрольній групі показник інтернальності (сприйняття всіх змін, що відбуваються з ними, як результат власної діяльності) майже не відрізнявся, ймовірно перехід на дистанційне навчання в середньому своєму значенні не змінює його істотно. Емоційна комфортність в дослідній групі студентів була на 12% вищою за контрольну групу. Отримані дані в контрольній групі свідчать про майже однаковий відсоток рівня самосприйняття та сприйняття інших. Студенти показують дружнє ставлення до сокурсників, оточення, позитивне відношення до себе оточуючих. У студентів дослідної групи виявляється позитивний полюс самосприйняття, що відображає ступінь доброзичливості до себе. Більш низький показник прагнення до домінування в групі студентів, які навчалися дистанційно, обумовлений прихильністю працювати в команді.

Висновки. Студенти, які перейшли на зовсім новий для них вид навчання, мають особливості у соціально-психологічній адаптації. При порівнянні у студентів на онлайн та офлайн формах навчання виявлені відмінності частоти та структури порушення соціально-психологічної адаптації. Порушення соціально-психологічної адаптації при дистанційній формі навчання представлені низькими оцінками її інтегральних характеристик: адаптації, інтернальності, прагнення до домінування на тлі підвищення показників самосприйняття та емоційного комфорту.

Ключові слова: локдаун, дистанційне навчання, соціально-психологічна адаптація, студенти.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Ця стаття є фрагментом науково-дослідної роботи «Особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів: чинники ризику, механізми розвитку та взаємообтяження, фармакотерапія», № державної реєстрації 0114U002475.

Вступ. Пандемія Covid-19 внесла багато змін в життя суспільства в цілому, та в навчальний процес зокрема. Викладачі та студенти всіх навчальних закладів переключились з роботи в аудиторіях на роботу в дистанційному режимі. Цей процес відбувся в швидкому режимі, студенти медики втратили можливість набувати клінічний досвід, уся навчальна програма була переведена у формат теоретичного навчання, оцінювання, іспити також було переведено в онлайн формат. Навчання у вищих медичних закладах завжди було достатньо складним та потребувало залучення різноманітних резервів студентів [1, 2]. Але у 2020 році стресові обставини загострились, що вимагало включення всіх адаптаційних можливостей від кожного особисто [3, 4]. Саме «адаптація», як постійний процес активного пристосування індивідуума до умов навколишнього середовища, який торкається всіх рівнів функціонування людини, мала допомогти навчитись працювати в цих умовах [5].

Мета дослідження. Порівняти соціально-психологічну адаптацію (СПА) у студентів, які займалися на 6 курсі аудиторно з показниками СПА у студентів, які вимушені були займатися більше року дистанційно.

Матеріал та методи дослідження. Для вивчення СПА у студентів застосовували методику К. Роджерса, Р. Даймонд [6, 7].

Для вирішення поставленої мети було опрацьовано 148 заповнених формулярів за методикою діагностики соціально-психологічної адаптації

К. Роджерса, Р. Даймонд (в адаптації А.К. Осницького). Були вивчені показники СПА у студентів за останні роки при різних змінах в умовах навчання, тому на момент даного дослідження вже були опрацьовані анкети для контрольної групи, а саме анкети студентів, які на 6 курсі займалися в звичайному аудиторному режимі. Контрольна група складалась з 56 студентів, які навчались на 6 курсі аудиторно впродовж 2017-2018 навчального року. Дослідна група була досліджена на основі 92 анкет студентів, які навчались на 6 курсі дистанційно за період весна 2020 – весна 2021 років. Опитування проводилось анонімно, за однакових умов. Отримані в ході дослідження результати опрацьовувались за допомогою методів математичної статистики, а також критерію Ст'юдента. Різниця вважалася вірогідною при коефіцієнті p ≤0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати порівняння соціально-психологічної адаптації у студентів 6-го курсу при різних формах навчання наведені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Характеристика структурних компонентів адаптованості студентів, які працюють в СНГ

Компоненти адаптованості	1 група, яка працювала офлайн	2 група, яка працювала онлайн	p
Адаптація (A)	86%	78%	p<0,05
Самосприйняття (S)	72%	78%	
Сприйняття інших (L)	67%	70%	p>0,05
Емоційна комфортність (E)	74%	86%	p<0,05
Інтернальність (I)	82%	78%	p>0,05
Прагнення до домінування (D)	52%	38%	p<0,05

В результаті дослідження було виявлено, що адаптація у студентів обох груп відповідає середньому ступеню – відповідно 86% та 78%. При аналізі даного показника чітко видно вплив на студента третього кризисного періоду навчання. В літературі описані кризові періоди навчання студентів медиків, які припадають на 1, 3, та 6 курс навчання. Літературні джерела [8] підтверджують отримані в результаті дослідження показники з точки зору того, що в даний період відбувається вихід за рамки звичного (студент розуміє, що незабаром постане перед проблемою вибору професії, зміни умов праці, співпраці з новим колективом). В 2-й групі був отриманий показник, нижчий на 8% за контрольну групу. Це можна пояснити тим, що різкий перехід на дистанційне навчання вже змінив звичайні умови, що потребувало залучення додаткових резервів від студента.

В контрольній групі показник інтернальності (сприйняття індивідом всіх змін, що відбуваються з ним, як результату власної діяльності) майже не відрізнявся, тож перехід на дистанційне навчання в середньому своєму значенні не змінює його істотно.

Емоційна комфортність в дослідній групі студентів була на 12% вищою за контрольну групу. Це можна пояснити тим, що умови праці дистанційно не вимагали від студентів залучення додаткових зусиль, а домашня обстановка сприяла комфорту для роботи на парах. Прояви емоційного дискомфорту (фрустрації, невідповідність бажань можливостям, які є) були дещо вищими в дослідній групі. Такий дискомфорт спостерігається у тих студентів, які дистанційно могли відчути негативні емоції, такі як відчуженість, розчарованість, апатія, тривога. Цей показник обтяжує процес навчання в даній когорті обстежених студентів.

Отримані дані в контрольній групі свідчать про майже однаковий відсоток рівня самосприйняття та сприйняття інших. Студенти показують дружнє ставлення до колег-студентів, оточення, позитивне відношення до себе оточуючих. У студентів дослідної групи виявляється позитивний полюс самосприйняття, що відображає ступінь доброзичливості до себе. Такий позитивний приріст відбувається паралельно з підвищенням емоційного комфорту. Більш низький показник прагнення до домінування в групі студентів, які навчалися дистанційно, ймовірно, обумовлений тим, що при онлайн навчанні студенту комфортно працювати за ширмою екрану та інших своїх одногрупників.

Таким чином студенти, які перейшли на зовсім новий для них вид навчання, мають особливості у СПА. З однієї сторони дистанційне навчання робить цей процес більш емоційно комфортним: не треба нікуди йти, можна вимкнути камеру і робити свої справи паралельно, завжди є допомога одногрупників з паралельних чатів під час відповіді. Хоча тут треба відокремити і тих студентів, яким дистанційна форма дала змогу самостійно планувати свою роботу, самоорганізовуватися, виділити окремий час на додаткові види роботи. Сприйняття себе та інших під час онлайн навчання також мало тенденцію до підвищення. Студент, особливо медик, при дистанційній формі опрацьовує переважно теоретичну частину теми (з урахуванням дидактичного матеріалу). Практична частина (робота з хворим), яка потребує роботи «сам на сам», а отже і вихід на опанування вищих рівнів піраміди Блума – аналізу, оцінки, синтезу – не може відбуватись дистанційно. Тому важливим аспектом для аналізу адаптаційної здатності є усвідомлення того, що при онлайн навчанні опанування когнітивних навичок студентами медиками утруднюється.

Висновки

1. При дослідженні у студентів при онлайн та офлайн формах навчання були виявлені порушення соціальної-психологічної адаптації в обох групах.
2. Порушення соціальної-психологічної адаптації при дистанційній формі навчання представлені низькими оцінками її інтегральних характеристик: адаптації, інтернальності, прагнення до домінування на тлі підвищення показників самосприйняття та емоційного комфорту.

В подальшому планується пошук методів для усунення змін СПА та покращення рівня засвоєння матеріалу онлайн.

References

1. Sinaiko V, Korovina L, Radchenko T. Foreign medical students' anxiety in the context of the COVID-19 pandemic. *Psycholog J.* 2020 Jun 30;6(6):49-56. doi: 10.31108/1.2020.6.6.5
2. Mikheyv AO, Popovych VB, Dzhuryak VS. Features of adaptation of foreign students to studying at university on speciality "medicine". *Bukovinian Medical Herald.* 2020;24(2):167-72. doi: 10.24061/2413-0737.xxiv.2.94.2020.59
3. Moreno-Fernandez J, Ochoa JJ, Lopez-Aliaga I, Alferez MJM, Gomez-Guzman M, Lopez-Ortega S, et al. Lockdown, emotional intelligence, academic engagement and burnout in pharmacy students during the quarantine. *Pharmacy.* 2020 Oct 22;8(4):194. PMID: 33105864. PMCID: PMC7711796. doi: 10.3390/pharmacy8040194
4. Lasheras I, Gracia-García P, Lipnicki D, Bueno-Notivol J, López-Antón R, de la Cámara C, et al. Prevalence of anxiety in medical students during the COVID-19 pandemic: a rapid systematic review with meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Sep 10;17(18):6603. PMID: 32927871. PMCID: PMC7560147. doi: 10.3390/ijerph17186603
5. Ananev B.G. *Chelovek kak predmet poznanyya* [Man as an object of knowledg]. Glav red VV Usmanov. 3-e izd. SPb: Piter; 2001. 288 s. [Russian]
6. Dubovytskaya TD, Krylova AV. Metodyka yssledovanyya adaptyrovannosty studentov v vuze [Research methodology for students' adaptability at a universit]. Psykhologycheskaya nauka i obrazovanye. 2010;2. [Russian]. Available from: http://psyedu.ru/journal/2010/2/ Dubovitskaya_Krilova.phtml
7. Evert LS, Potupchyk TV, Gryshkevych NYu, Akhmeldynova YuR. Pokazately sotsyalno-psykhologycheskoy adaptatsyy y emotsyonalnogo statusa podrostkov y lyts yunosheskogo vozrasta [Indicators of socio-psychological adaptation and emotional status of adolescents and adolescents]. *Obozrenye psykhyatryy y medytsynskoy psykhologyy*. 2018;4:75-82. [Russian]. doi: 10.31363/2313-7053-2018-4-75-82
8. Podolyak LG, Yurchenko VI. *Psykhologiya vyshchoyi shkoly: Navchalnyy posibnyk dlya magistrantiv i aspirantiv* [High School Psychology: A Study Guide for Undergraduate and Postgraduate Students]. K: TOV "Fil-studiya"; 2006. 320 s. [Ukrainian]

УДК 612.017.2-057.875:[378.018.43+378.091.32

СРАВНЕНИЕ АДАПТАЦИОННЫХ ВОЗМОЖНОСТЕЙ СТУДЕНТОВ ВЫПУСКНЫХ КУРСОВ ЗАВЕДЕНИЙ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ВО ВРЕМЯ ДИСТАНЦИОННОГО И АУДИТОРНОГО ОБУЧЕНИЯ

Трефаненко И. В., Соловьева О. В., Рева Т. В., Шупер В. А., Гречко С. И.

Резюме. *Целью* работы было сравнить социально-психологическую адаптацию студентов, занимавшихся на 6 курсе аудиторно, с показателями социально-психологической адаптации студентов, которые вынуждены были заниматься больше года дистанционно.

Материал и методы. Было обработано 148 анкет по методике К. Роджерса, Р. Даймонд. Контрольная группа – анкеты 56 студентов, которые учились на 6 курсе аудиторно в течение 2017-2018 учебного года. Исследуемая группа - 92 анкеты студентов, учившихся на 6 курсе дистанционно в период весна 2020 - весна 2021.

Результаты. В результате исследования было выявлено, что адаптация студентов обеих групп была средней степени - соответственно 86% и 78%. При анализе данного показателя видно влияние на студента третьего кризисного периода обучения (в соответствии кризисов на 1, 3, и 6 курсах обучения). Во 2-й группе был получен показатель, ниже на 8% контрольной группы. Это можно объяснить тем, что резкий переход на дистанционное обучение уже сменил обычные условия, что требует привлечения дополнительных резервов от студента. В контрольной группе показатель интернальности (восприятие всех изменений, происходящих с личностью, как результат собственной деятельности) почти не отличался. Эмоциональная комфортность в исследовательской группе студентов была на 12% выше, чем в контрольной группе. Это можно объяснить тем, что условия труда дистанционно не требовали от студентов привлечения дополнительных усилий, а наоборот, домашняя обстановка способствовала

комфорту для работы на парах. Полученные данные в контрольной группе свидетельствуют о почти одинаковом проценте уровня самовосприятия и восприятия других. Студенты показывают дружеское отношение к сокурсникам, окружению, положительное отношение к себе окружающих. Более низкий показатель «стремление к доминированию» в группе студентов, которые учились дистанционно, обусловлен комфортностью работать в команде.

Выводы. Студенты, которые перешли на совершенно новый для них вид обучения, имеют особенности в социально-психологической адаптации. Нарушения социально-психологической адаптации при дистанционной форме обучения представлены снижением интернальности, адаптации, стремления к доминированию на фоне повышения показателей самовосприятия и эмоционального комфорта.

Ключевые слова: локдаун, дистанционное обучение, социально-психологическая адаптация, студенты.

UDC 612.017.2-057.875:[378.018.43+378.091.32

Comparison of Adaptive Capabilities of Graduate Students of Higher Educational Institutions during Distance and Classroom Learning

Trefanenko I. V., Solovyova O. V., Hrechko S. I., Reva T. V., Shyper V. O.

Abstract. Studying in medical higher education institutions has always been quite challenging and requires the involvement of various student reserves. The COVID-19 pandemic has brought many changes to the life of society in general and the educational process in particular. Teachers and students of all educational institutions had to switch from working in classrooms to working remotely. All these factors create certain stressful circumstances, so it requires including all adaptive capabilities from each individual.

The purpose of the study was to compare socio-psychological adaptation of students who studied in classroom with those forced to practice remotely for more than a year.

Materials and methods. One hundred forty-eight completed questionnaires based on the questionnaire of K. Rogers and R. Diamond were processed. The control group consisted of 56 students – these are the answers of students who studied in the 6th year in their classroom during the 2017-2018 academic year. The experimental group included 92 questionnaires of students who worked on the 6th year remotely in the period from spring 2020 to spring 2021.

Results and discussion. The study found that the adaptation of students in both groups at an intermediate level was 86% and 78%, respectively. The analysis results show the impact of the third crisis period of study (respectively, 1, 3, and 6 years) on the student. In the 2nd group, we received a figure by 8% lower for the control group. In the control group, the indicator of internality (perception of changes occurring to them due to their activities) did not differ. The transition to distance learning in its average value does not change it significantly. Emotional comfort in the experimental group of students was 12% higher than in the control group. The data obtained in the control group indicate an almost equal percentage of self-perception and perception of others. Students show a friendly attitude to classmates, the environment, a positive attitude towards others. The experimental group students show a positive pole of self-perception, which reflects the degree of self-friendliness. The lower rate of desire for dominance in distance learning students is probably due to the commitment to work in a team.

Conclusion. Thus, students who have switched to an entirely new type of education have deviations in the socio-psychological adaptation. The adaptation of students tended to decrease, which indicates the need for additional time to adapt to new conditions and may affect the level of learning. Comparing students of online and offline forms of education revealed differences in the frequency and structure of deviations of social-psychological adaptation. Violations of social-psychological adaptation in distance learning are represented by low scores of its essential characteristics: adaptation, internality, the desire for dominance against the background of increasing self-perception and emotional comfort.

Keywords: lockdown, online teaching, socio-psychological adaptation, students.

ORCID and contributionship:

Iryna V. Trefanenko : 0000-0002-7751-9412 B,C
Olha V. Soloviova : 0000-0002-3758-5925 A,D
Svitlana I. Hrechko : 0000-0003-0660-334X E
Tetiana V. Reva : 0000-0003-0035-1655 F
Vira O. Shyper : 0000-0001-9881-1757 B,E

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

CORRESPONDING AUTHOR
Iryna V. Trefanenko
Bukovinian State Medical University
Internal medicine, clinical pharmacology and occupational diseases
7, Pivdeno-Kiltseva St., apt. 18, Chernivtsi 58001, Ukraine
tel: +380503747545, e-mail: ira.trefanenko@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.224
УДК 004.773:378.4:61(477)
Яремина І. В., Головчанська-Пушкар С. Є.,
Дерезюк А. В., Байдюк І. А.

СУЧАСНІ ПЕРЕВАГИ, НЕДОЛІКИ ТА ПЕРСПЕКТИВИ РОЗВИТКУ ОСВІТИ В УМОВАХ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ У ЗАКЛАДАХ ВИЩОЇ МЕДИЧНОЇ ОСВІТИ УКРАЇНИ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, Україна

Мета: виявити та проаналізувати актуальність можливостей та особливостей позитивних і негативних рис дистанційного навчання в умовах карантину, розвиток перспектив та виявлення основних проблем дистанційної освіти у закладах вищої медичної освіти України упродовж карантину.

Практичне значення одержаних результатів дає змогу оцінити сучасний стан, переваги, недоліки та доцільність впровадження переходу закладів вищої освіти України від традиційного навчання до масової електронної дистанційної освіти у закладах вищої медичної освіти України. Завданням дослідження є характеристика дистанційного навчання, виявлення переваг та недоліків даної форми навчання, вміння користуватися сучасними комп'ютерними технологіями на високому рівні як викладачів, так і студентів. Визначення позитивних та негативних моментів при використанні дистанційної освіти (освітніх платформ).

Матеріали та методи – головний метод дослідження – метод соціологічного опитування, оснований на анкетуванні студентів медичного університету.

Результати. Результатом роботи є характеристика сучасного стану, переваг, недоліків та перспектив розвитку дистанційної освіти у закладах вищої медичної освіти України. Також з'ясовано, що при дистанційному навчанні в закладах вищої медичної освіти студенти і викладачі зіткнулись з рядом проблем, до яких потрібно було швидко адаптуватись та навчитись застосовувати вміння використовувати сучасні комп'ютерні технології, що непросто для викладачів старшого покоління. Але, разом з тим, дистанційне навчання під час карантину, надало вихід для студентів-медиків не припиняти навчання, а поповнювати свої знання і досвід в незвичних для всього світу умовах. З результатів досліджень випливає, що карантин став мотивацією для навчання по-новому. У будь-якій ситуації, яка б не складалася під час пандемії, надання знань студентам-медикам - найважливіша мета. В епоху новітніх ІТ-технологій на допомогу освітянам приходять інтернет-ресурси, платформи для онлайн спілкування, соціальні мережі.

Висновки. В результаті дослідження виявлена мотивація студентів до навчання в умовах карантину, швидке оволодіння інформацією, вміння користування комп'ютером на сучасному рівні, спілкування з викладачем з будь якого місця перебування. З боку викладачів також є відчуття задоволення від нових можливостей, які відкривають використання електронних платформ та інструментів в освітній діяльності. Це можливість пошуку та застосовування принципово нових форм та методів навчання, постійний розвиток та вдосконалення власної педагогічної майстерності. Що стосується практичної роботи майбутніх лікарів, то для дистанційного навчання необхідно вдосконалювати систему надання знань та навичок, починаючи з технічного забезпечення студентів та викладачів і закінчуючи вдосконаленням безпосередньо процесу дистанційної передачі практичних навичок, використовуючи найсучасніші технології. Наприклад, надавати студентам доступ до хмарних рішень, які дозволять їм виконувати практичні навички та моделювання поза приміщенням, використовувати симулятори, тренажери, отримувати доступ до віртуальних лабораторій.

Ключові слова: дистанційне навчання, карантин, сучасні ІТ-технології викладання, дистанційна медична освіта, інформаційно-комунікаційні засоби.

Вступ. Криза, що пов'язана з COVID-19, показала навчальним закладам, що інтеграція змішаного та дистанційного навчання в навчальний процес закладу – це тривалий процес, який вимагає кваліфікованих викладачів [1].

Історично дистанційне навчання виникло у 1840 році, коли Ісаак Пітман запропонував навчання через поштовий зв'язок для студентів Англії [2]. Інтенсивний розвиток дистанційної освіти в Європі і Америці розпочався в 70-і роки. В Україні дистанційна форма освіти запроваджується з 2000 року і регулюється Концепцією розвитку дистанційної освіти в Україні і Положенням про дистанційну освіту МОН України, яке було затверджено Наказом № 40 Міністерства освіти і науки України від 21.01.2004 р. Саме в цьому документі наведено визначення поняття «дистанційне навчання» - це

індивідуалізований процес передання і засвоєння знань, умінь, навичок і способів пізнавальної діяльності людини, який відбувається за опосередкованої взаємодії віддалених один від одного учасників навчання у спеціалізованому середовищі, яке створене на основі сучасних психолого-педагогічних та інформаційно комунікаційних технологій. І хоч часто дистанційне навчання плутають з заочним, але це не одне і теж. В даному випадку мається на увазі спілкування обох сторін практично постійно за допомогою передових технологій. Це забезпечує можливість навчатись в умовах сьогоднішньої пандемії [3, 4, 5].

Основне питання, яке постає сьогодні - чи можливе дистанційне навчання в закладах вищої медичної освіти України? Усі розуміють, що заочного навчання у медицині не існує, а що говорити про онлайн-навчання? Проте, в умовах пандемії, застосування дистанційних технологій в окремих розділах, у вивченні теоретичних питань, при виконанні самостійної роботи студентів, коли необов'язково бути присутнім в аудиторії, показало ефективні переваги. Під дистанційним навчанням розуміється індивідуалізований процес набуття знань, умінь, навичок і способів пізнавальної діяльності людини, який відбувається в основному за опосередкованої взаємодії віддалених один від одного учасників навчального процесу у спеціалізованому середовищі, яке функціонує на базі сучасних інформаційно-комунікаційних технологій [6].

В епоху сучасних комп'ютерних технологій, актуальність дистанційного навчання полягає в поглибленні знань студентів закладів вищої медичної освіти, пов'язаному з пошуком джерел підвищення якості підготовки студента-медика, здобуття професійної компетентності майбутнього лікаря, що змушує студента підвищувати свій рівень знань в інформаційно-комунікаційних та дистанційних освітніх технологіях. Дистанційне навчання стає сьогодні важливою складовою в системі вищої медичної школи. Виникає необхідність організовувати навчальний процес таким чином, щоб кожен мав доступ до створеного навчального матеріалу незалежно від часу та місця знаходження студента.

Якщо говорити про недоліки дистанційного навчання, то жодні відеоконференції не можуть замінити живе спілкування між викладачем та студентом та відпрацювання практичних навичок безпосередньо при роботі з пацієнтом, вивчення пропедевтики на клінічних кафедрах. Також, оцінюючи індивідуальну роботу (тестування, підготовка рефератів, презентацій), варто відмітити, що викладач не може перевірити, чи самостійно виконувалося завдання, тому що досить складно з'ясувати хто саме здає іспит. Деякі ВНЗ вимагають обов'язкове надання документів на іспиті, що підтверджують особу. Крім того, досить вагомою проблемою є низька пропускна спроможність електронної мережі під час навчальних чи екзаменаційних телеконференцій. Від цього, насамперед, страждають студенти невеликих містечок України, яким, власне, найбільше підходить дистанційна освіта через географічну віддаленість від наукових осередків [3, 4, 5].

Особливе місце розвитку в умовах дистанційного навчання у закладах вищої медичної освіти належить контролю засвоєння програмного матеріалу студентами-медиками. Актуальною проблемою контролю є індивідуальний підхід до перевірки знань студентів та оцінка його якості. Працездатність студентів, а також ефективність сприйняття матеріалу, уваги, пам'яті, мислення значно зростають в умовах, коли методи контролю є різноманітними. Тому планування процесу навчання із застосуванням різних форм контролю якості знань має просуватися в напрямі максимальної індивідуалізації та різноманітності [5].

І, тим не менш, дистанційне навчання має великі перспективи, тому що виправдовує себе і є дійсно зручним. Дане навчання користується великим попитом у жителів різних країн. У ситуації, коли дістатися до місця навчання важко – надається можливість навчатися дистанційно. Це також зручно в період хвороби, коли вихід з дому не бажаний. Дана форма навчання інноваційна, але вже зараз дистанційне навчання набуває своїх послідовників [2].

Отже, через постійний розвиток і вдосконалення інформаційних технологій стає актуальною модернізація сучасної системи освіти. Суть таких змін полягає в методиці дистанційного навчання, яке, завдяки інтернету, стає найважливішим фактором його розвитку. Тому країнам, у яких дистанційне навчання впроваджене на низькому рівні, потрібно забезпечити гідну підготовку та підвищення кваліфікації викладачів для дистанційного навчання, швидкими темпами, за допомогою інтернету, формувати сучасне освітнє середовище для створення якісного дистанційного навчання та належних умов для студентів. Тільки після вагомих змін та нововведень в системі освіти дистанційне навчання стане доступне усім верствам населення і зможе повністю відповідати своїй місії - забезпечувати доставку якісної інформації через інтернет для тих, хто навчає і тим, хто навчається [7].

Мета дослідження: виявлення, аналіз актуальності та особливостей позитивних і негативних рис, сучасний стан, перспективи розвитку та виявлення основних проблем дистанційної освіти у закладах вищої медичної освіти України упродовж карантину.

Матеріал та методи дослідження. Для досягнення поставленої мети було проведено соціологічне опитування студентів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова 5 курсу, основане на анкетуванні.

Введення карантинних заходів по всій території України у зв'язку з поширенням COVID-19 (коронавірусу) кардинальним чином вплинуло на всі сфери людського життя, які традиційно відбувались. Зокрема це торкнулося навчального процесу в університеті, одним із заходів стала заборона традиційних (очних) форм навчання, закриття усіх навчальних закладів та введення режиму карантину. Це змусило до самовдосконалення не лише студентів, але й викладачів. Стрімкий процес переходу на онлайн-навчання, стало викликом для всіх учасників освітнього процесу. Використання комп'ютерних технологій в освіті створило можливість проведення безперервного розвитку, надання рівних прав у підвищенні професійних знань незалежно від місця знаходження, динамічного процесу навчання та створення інформаційного матеріалу для значної кількості студентів.

Викладачам, насамперед, самим довелося швидко оволодівати новим, широким колом технологій та організації якісного учбового онлайн процесу. Використання комп'ютерних і телекомунікаційних технологій, інтерактивна взаємодія викладача та студента, суттєво відрізняється від звичного спілкування в аудиторії. Професія лікаря унікальна, тому розум студента повинен бути постійно в тонусі.

Основною формою викладання в закладах вищої медичної освіти вважається лекція, адже саме в її матеріалах студент може використати потрібну інформацію не витрачаючи свій час на пошук важливих знань. Використовуються різноманітні платформи для взаємодії між студентом і викладачем, серед яких Zoom, Google-Meet, MS Teams месенджери Telegram, Viber, WhatsApp тощо. Отже, навчальний процес - лекційна програма, розбір тематичного матеріалу практичних занять, модульний контроль, відпрацювання раніше пропущених занять змінились на онлайн спілкування. Велике значення має взаємодія між викладачем та студентом, що ускладняється дистанційним навчанням.

Відмічені проблеми, з якими зіткнулися викладачі на момент старту онлайн-навчання. На початку була недосконала ІТ-програма, збій платформи, велика кількість студентів знаходилася в карантині вдома у різних областях та районах, де був обмежений доступ до інтернету.

Запропонована багатьма українськими закладами вищої освіти дистанційна освіта для студентів-медиків має перелік недоліків та переваг у порівнянні з очною формою навчання:

Переваги - навчання у відповідності до власного графіку дня, необмежений вибір навчального закладу незалежно від місця перебування студента, безперервність навчання, використання сучасних технологій, які потім знадобляться на роботі, самостійне планування часу для лекцій, навчання у комфортній атмосфері, яку студент створює сам, зручне проходження занять для студентів з особливими потребами.

Недоліки – відсутність особистого спілкування між студентом та викладачем, недостатнє спілкування між колегами-студентами для обміну досвідом, відсутність мотивації навчатись самостійно без підтримки викладача, відсутність можливостей застосування знань з поясненням на прикладах, некомпетентність викладачів щодо організації дистанційного навчання, відсутність інтернету на місці проживання або недостатня забезпеченість технічним обладнанням.

Результати дослідження. Результатом роботи є характеристика сучасного стану, переваг, недоліків та перспектив розвитку дистанційної освіти у закладах вищої медичної освіти України. Також з'ясовано, що при дистанційному навчанні в закладах вищої медичної освіти студенти і викладачі зіткнулись з рядом проблем до яких потрібно було швидко адаптуватись та навчитись застосовувати вміння використовувати сучасні комп'ютерні технології, що непросто для викладачів старшого покоління. Але, разом з тим, дистанційне навчання під час карантину, знайшло вихід для студентів-медиків не припиняти навчання, а поповнювати свої знання і досвід в незвичних для всього світу умовах [8].

З результатів досліджень випливає, що карантин став мотивацією для навчання по-новому. У будь-якій ситуації, яка б не складалася під час пандемії, надання знань студентам-медикам найважливіша мета. В епоху новітніх ІТ-технологій на допомогу освітянам приходять інтернет-ресурси, платформи для онлайн спілкування, соціальні мережі.

Опитування проводилось серед 479 студентів закладу вищої медичної освіти. В результаті сформована структура факторів, які негативно впливають на результати навчання студентів (**таблиця 1**).

За результатами опитування 70%±2,1 респондентів мають бажання навчатись очно, їм недостає спілкування з викладачем (15,7%±1,7), пацієнтами (92%±1,2), однокурсниками (24,4%±1,96), недостатнє забезпечення навчального контенту з предмету(10,9%±1,42). У 10,2%±1,38 студентів немає доступу до інтернету, у 7,3%±1,19 відсутні технічні засоби для занять в режимі онлайн. Відсутність мотивації до навчання мають 20,7%±1,85 респондентів і 15,1%±2,68 мають некомфортні

Таблиця 1 – Структура факторів, які негативно впливають на результати дистанційного навчання студентів медиків

Відсутність спілкування з пацієнтами	92%±1,2
Недостатнє спілкування однокурсниками	24,4%±1,96
Недостатнє спілкування з викладачем	15,7%±1,7
Недостатнє забезпечення навчального контенту з предмету	10,9%±1,42
Відсутність доступу до інтернету	10,2%±1,38
Відсутність технічних засобів для занять в режимі онлайн	7,3%±1,19

соціально-побутові для навчання онлайн. Решту 30%±2,09 студентів задовольняє дистанційне навчання, адже в умовах карантину неможливе забезпечення головного аспекту в підготовці фахівця медичного профілю – робота з пацієнтами.

Висновки

1. З'ясовано, що якщо мова йде про теоретичні дисципліни, то заняття зручно проводити дистанційно.
2. Стосовно практичної роботи майбутніх лікарів, то для дистанційного навчання необхідно вдосконалювати систему надання знань та навичок, починаючи з технічного забезпечення студентів та викладачів і закінчуючи вдосконаленням безпосередньо процесу дистанційної передачі практичних навичок, використовуючи найсучасніші технології. Наприклад, надавати студентам доступ до хмарних рішень, які дозволять їм виконувати практичні навички та моделювання поза приміщенням, використовувати симулятори, тренажери, отримувати доступ до віртуальних лабораторій.
3. Доцільно використовувати технології гейміфікації, створення цифрових дидактичних ситуативних ігор і вправ, що також, окрім вдосконалення практичних навичок, буде залучати студентів до віддаленого навчання, тому що ігрові технології гарантують увагу та мотивацію кожного студента.
4. Найбільш доцільним для студентів-медиків буде використання гібридної моделі навчання, поєднання фізичного навчання з цифровим – це найкраща модель з позицій логістики та доступності.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть направлені на цілеспрямований інтерактивний процес взаємодії викладача та студента, що робить акцент на використанні сучасних ІТ-технологій, що дозволяє не припиняти навчання на відстані, так як це необхідно для підготовки та розвитку кваліфікованого, інтелектуального, високопрофесійного майбутнього спеціаліста вищої медичної школи.

References

1. Kukharenko VM, Bondarenko VV. *Ekstrene dystantsiyne navchannya v Ukrayini* [Emergency distance learning in Ukraine]. Kharkiv; 2020. 409 s. [Ukrainian]
2. Dystantsiyne navchannya. Perevagy ta nedoliky [Distance learning. Advantages and disadvantages]. Dotsetskyy Yurydychnyy instytut MVS Ukrayiny. [Ukrainian]. Available from: https://www.dli.donetsk.ua/news/2020-06-04-3
3. Samolyuk N, Shvets M. Aktualnist i problemnist dystantsiynogo navchannya [Actualist and the problem of distance learning]. *Nova pedagogichna dumka*. 2013;1(1):193. [Ukrainian]
4. Dystantsiyna osvita [Distance education]. [Ukrainian]. Available from: http://mon.gov.ua/activity/education/distanczijna/distantciyna.html
5. Andrushchenko VP, Kudin AP. Zasoby dystantsiynogo elektronnogo navchannya i pedagogichni tekhnologiyi [Means of distance e-learning and pedagogical technologies]. *Visn akademiyi dystantsiynoyi osvity.* 2004;2:2–5. [Ukrainian]
6. Pro zatverdzhennya Polozhennya pro dystantsiyne navchannya [On approval of the Regulations on distance learning] [Ukrainian] Available from: http://zakon2.rada.gov.ua/laws/show/z0703-13
7. Danelyuk A. Perevagy ta nedoliky dystantsiynogo navchannya [Advantages and disadvantages of distance learning]. 2021. [Ukrainian]. Available from: http://dspace.wunu.edu.ua/jspui/bitstream/316497/40682/1/320.pdf
8. Lytovchenko IYu. Testova systema otsinyuvannya yakosti znan: tochka zoru vykladachiv ta studentiv [Test system for assessing the quality of knowledge: the point of view of teachers and students]. *Problemy bezperervnoyi medychnoyi osvity ta nauky*. 2020;1:10–14. [Ukrainian]

УДК 004.773:378.4:61(477)

СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕИМУЩЕСТВА, НЕДОСТАТКИ И ПЕРСПЕКТИВЫ РАЗВИТИЯ ОБРАЗОВАНИЯ В УСЛОВИЯХ ДИСТАНЦИОННОГО ОБУЧЕНИЯ В УЧРЕЖДЕНИЯХ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ УКРАИНЫ

Яремина И. В., Головчанская-Пушкарь С. Е., Дерезюк А. В., Байдюк И. А.

Резюме. *Цель:* выявить и проанализировать актуальность возможностей и особенностей положительных и отрицательных черт дистанционного обучения в условиях карантина, развитие перспектив и выявление основных проблем дистанционного образования в учреждениях высшего образования Украины во время карантина.

Данное исследование показывает современное состояние, преимущества, недостатки и целесообразность внедрения перехода ВУЗов Украины от традиционного обучения к массовому электронному дистанционному образованию в учреждениях высшего медицинского образования Украины. Задачей исследования является характеристика дистанционного обучения, выявление преимуществ и недостатков данной формы обучения, умение пользоваться современными компьютерными технологиями на высоком уровне как преподавателей, так и студентов. Определение положительного и отрицательного моментов при использования дистанционного образования (образовательных платформ).

Материалы и методы – основной метод исследования – метод социологического опроса, основанный на анкетировании студентов медицинского университета.

Результаты. Результатом работы является характеристика современного состояния, преимуществ, недостатков и перспектив развития дистанционного обучения в учреждениях высшего медицинского образования Украины. Также выяснено, что при дистанционном обучении в учреждениях высшего медицинского образования студенты столкнулись с рядом проблем, к которым необходимо было быстро адаптироваться и приобрести умение использовать современные компьютерные технологии, что непросто для преподавателей старшего поколения. Но вместе с тем дистанционное обучение во время карантина дало возможность студентам медикам не приостанавливать обучение, а обогащать свои знания и приобретать опыт в непривычны для всего мира условиях.

Из результатов исследования видно, что карантин стал мотивацией для обучения на новом уровне. В любой ситуации, которая может сложиться во время пандемии, обучение студентов-медиков – важнейшая цель. В эпоху новейших IT-технологий на помощь учащимся приходят интернет-ресурсы, платформы для онлайн общения, социальные сети.

Выводы. В результате исследования выявлена мотивация студентов к обучению в условиях карантина, быстрое овладение информацией, умение пользования компьютером на современном уровне, общение с преподавателем из любого места нахождения. Со стороны преподавателей также есть ощущение удовлетворения новых возможностей, открывающих использование электронных платформ и инструментов в образовательной деятельности. Это возможность поиска и применения принципиально новых форм и методов обучения, постоянное развитие и усовершенствование собственного педагогического мастерства. Что касается практической работы будущих врачей, то для дистанционного обучения необходимо совершенствовать систему предоставления знаний и навыков, начиная с технического обеспечения студентов и преподавателей и заканчивая усовершенствованием непосредственно процесса дистанционной передачи практических навыков, используя самые современные технологии. Например, предоставлять студентам доступ к облачным решениям, позволяющим им выполнять практические навыки и моделирование вне помещения, использовать симуляторы, тренажеры, получать доступ к виртуальным лабораториям.

Ключевые слова: дистанционное преподавание, карантин, современные IT-технологии преподавания, дистанционное медицинское образование, информационно-коммуникационные средства.

UDC 004.773:378.4:61(477)

Modern Advantages, Disadvantages and Prospects for the Development of Education in the Context of Distance Learning in the Institutions of Higher Medical Education of Ukraine

Yaremena I. V, Holovchanska-Pushkar S. E., Dereziuk A. V., Baidiuk I. A.

Abstract. *The purpose of the study* was to identify and analyze the relevance of opportunities and positive and negative features of distance learning in quarantine, development of prospects and identification of the main problems of distance education in the institutions of higher medical education of Ukraine during quarantine. This study depicts the current state, advantages, disadvantages and feasibility of implementing the transition of the institutions of higher medical education in Ukraine from traditional education to mass

E-distance education. The purpose of the study is to characterize distance learning, identify the advantages and disadvantages of this form of learning, the ability to use modern computer technology at a high level of both teachers and students; determine the positive and negative use of distance education (educational platforms).

Materials and methods. The main research method is a sociological survey method based on a questionnaire survey of medical university students.

Results and discussion. The object of the study is distance learning in the institutions of higher medical education of Ukraine. The subject of the study is the current state and prospects for the development of distance learning. The study uses methods of analysis of reference sources and generalization of the features of the studied object, questionnaire.

Conclusion. The study reveals the motivation of students to study in quarantine, rapid acquisition of information, the ability to use a computer at a modern level, communication with the teacher from anywhere. Teachers also have a sense of satisfaction with the new opportunities that open up the use of electronic platforms and tools in educational activities. This is an opportunity to find and apply fundamentally new forms and methods of teaching, continuous development and improvement of their own pedagogical skills. Regarding the practical work of future doctors, for distance learning it is necessary to improve the system of knowledge and skills, starting with the technical support of students and teachers and ending with the improvement of the process of distance transfer of practical skills, using the latest technologies. For example, it is necessary to provide students with access to cloud solutions that will allow them to perform practical skills and modeling outdoors, use simulators, training devices, get access to virtual laboratories. It is advisable to use gamification technologies, creation of digital didactic situational games and exercises, which, in addition to improving practical skills, will involve students in distance learning, because game technologies guarantee the attention and motivation of each student. The most appropriate for medical students will be the use of a hybrid model of learning, combining real education with digital one – this is the best model from the standpoint of logistics and accessibility.

Keywords: distance teaching, quarantine, modern IT teaching technologies, distance medical education, information and communication tools.

ORCID and contributionship:
Irina V. Yaremena : 0000-0002-6760-8235 [A, B, D]
Svitlana E. Holovchanska-Pushkar : 0000-0002-3861-0133 [A, D, E]
Anatolii V. Dereziuk : 0000-0003-4886-5401 [C, F]
Iryna A. Baidiuk : 0000-0002-4009-4203 [A, E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Irina V. Yaremena
Pirogov Memorial Vinnitsa National Medical University
PHD student Social Medicine Department,
56 b, Pirogova St., Vinnitsa 21018, Ukraine
tel. +30674332353, e-mail: aria_adel@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.230
УДК 612.014.4; 591.044
Бесчасний С. П., Лисенко Є. М.

ВПЛИВ НИЗЬКИХ КОНЦЕНТРАЦІЙ МОНООКСИДУ ВУГЛЕЦЮ НА МЕТАБОЛІЗМ ІЗОЛЬОВАНОГО СЕРЦЯ В УМОВАХ ІШЕМІЇ-РЕПЕРФУЗІЇ

Херсонський державний університет, Україна

Мета дослідження – визначити вплив різних концентрацій CO на метаболізм ізольованих сердець мишей.

Матеріал та методи. Для з'ясування впливу низьких концентрацій монооксиду вуглецю на серцевий м'яз було проведено ретроградну перфузію ізольованих сердець лабораторних мишей розчинами Кребса-Хензелейта які насичували CO протягом 5, 10 та 30 хвилин. Після цього визначали, яким чином різні концентрації CO впливають на об'ємну швидкість коронарного потоку, споживання міокардом глюкози, кальцію, вивільнення креатиніну та аспартатамінотрансферази. Під час перфузії за допомогою електрокардіографа вимірювали амплітуду зубця R та інтервал R-R. Для визначення впливу ішемії на серцевий м'яз, в умовах перфузії розчинами з різними концентраціями CO, здійснювали вимірювання площі ураженого міокарду після зафарбовування 2,3,5-трифенілтетразолієм хлористим.

Результати. Після проведених досліджень було встановлено, що різні концентрації CO спричиняють дозозалежний вплив на ізольоване серце миші. При цьому збільшення концентрації не означало посилення несприятливого впливу на міокард. Навіть навпаки – найменша концентрація призводила до посилення ознак ішемічного ушкодження міокарду. Зокрема, використання розчину, через який пропускали CO протягом 5 хв, обумовлювало вазоконстрикторний ефект у період перфузії. Наприкінці реперфузії спостерігався вазоконстрикторний ефект у випадку застосування розчину, через який пропускали CO протягом 10 хв. Посилення споживання глюкози спостерігалося у групі із 30-ти хвилинним пропусканням CO на тлі мінімального вивільнення креатиніну із міокарду. У цій групі також відбувалося зменшення втрати міокардом Ca^{2+} на початку реперфузії (відразу після ішемії). Зазначене пояснює найменший розвиток ішемічного ушкодження міокарду ізольованого серця миші.

Висновок. Отримані результати вказують на те, що за різної концентрації CO може по різному впливати на різні структури у кардіоміоциті: одна концентрація зв'язується із кальцієвими каналами, інші впливають на йонні канали плазматичної мембрани чим і можна пояснити ці відмінності.

Ключові слова: ізольоване серце, монооксид вуглецю, об'ємна швидкість, глюкоза, креатинін.

Зв'язок роботи з науковими роботами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Вплив деяких вазоактивних речовин на центральні та периферичні лімфоїдні органи білих мишей», № державної реєстрації 0117U001764.

Вступ. Сигнальні молекули газоподібних сполук є невеликими молекулами, котрі в організмі, тканині або клітині викликають фізіологічні або біохімічні зміни, тим самим беручи участь у регуляції та модуляції фізіологічних і біохімічних процесів. Частина газотрансмітерів утворюються ендогенно, інші є екзогенними речовинами [1].

До ендогенних газотрансмітерів належить монооксид вуглецю (CO). Дійсно, це отруйний газ, який є забруднювачем повітря та, завдяки своїм властивостям зв'язуватися із гем-вмісними білками, призводить до загибелі організму під час пожежі. Проте у 60-ті роки минулого століття було з'ясовано, що CO за нормальних умов може бути ендогенного походження. В тканинах селезінки унаслідок активності ферменту гемоксигенази під час деградації гемоглобіну відбувається вивільнення CO. Пізніше було виявлено, що CO, так само як і оксид нітрогену, здатен до активації розчинної гуанілатциклази. З'явилися дослідження, які вказують на протизапальні, антипроліферативні властивості CO, здатність припиняти апоптоз [2].

Ендогенна продукція CO контролюється ферментом гемоксигеназою (HO-1, К. Ф. 1.14.99.3, ізоформи HO-2, HO-3). Цей фермент індукується стресорними факторами: гіпоксією, окисним стресом, впливом важких металів, прозапальних цитокінів. HO-1 відома під назвою HSP-32 (Heat shock

protein-32, білок теплового шоку-32). Експресія НО-2 відбувається за нормальних фізіологічних умов, вважається конститутивною ізоформою, локалізованою лише у ендоплазматичному ретикулюмі. НО-3 також є конститутивною формою, на 90% вона гомологічна із НО-2, каталітично є менш активною і «працює» у присутності кисню. Подібно до eNOS, експресія НО-1 та НО-2 виявлена у ендотеліальному шарі кровоносних судин, що вказує на її роль у регуляції судинного тонусу [3, 4]. НО-3 виявлена у тканинах багатьох органів – легенях, селезінці, серці, печінці, нервовій тканині. Цікавим є те, що ці ізоформи кодуються різними генами і за амінокислотним складом вони дуже різняться [5].

За фізіологічних умов продукція СО гемоксигеназами сягає 20 μМ *год$^{-1}$ [6, 7]. Проте посилення вивільнення СО відбувається за патологічних умов: тяжка астма, при муковісцидозі, вірусних інфекціях дихальних шляхів, діабеті, риніті, метаболічному синдромі [8]. Попередні дослідження вказують на те, що СО, подібно до NO, впливає на тонус судин [9]. В основному дія СО пояснюється його участю у регуляції загальних сигнальних шляхів, зокрема стимуляції sGC, відкритті кальційзалежних калієвих каналів великої провідності (BKCa каналів), активації мітоген-активованих протеїнкіназ (MAPK) та Akt, індукції NOS. Разом з тим, результати цієї активації у багатьох випадках залежать від типів клітин та обставин впливу [10].

Проблема використання СО полягає у складності його дозування. Через це було запропоновано використовувати т.зв. сполуки–донори (carbon monoxide-releasing molecules, CORMs) [11-13]. Відомо, що сполуки-донори СО призводять до розслаблення попередньо скорочених стінок кілець аорти, розширюють ниркові аферентні артеріоли, знижують внутрішньонирковий судинний опір, знижують внутрішньопечінковий судинний опір та збільшують перфузійний потік у печінці. Власне СО може опосередковано знижувати судинний опір шляхом блокування синтезу потужних вазоконстрикторів, зокрема ендотеліну-1, цитохром Р450-опосередкованої генерації вазоконстрикторів [12].

На клітинній лінії кардіоміоцитів щура H9c2 було виявлено протекторний вплив СО від ішемії-реперфузії шляхом інгібування Ca^{2+} каналів L-типу, що захищало їх від «перенавантаження» кальцієм, проте призводило до активації кальпаїну. Блокада спричиняла зниження потреби клітин у енергії, необхідній для скорочення, що у свою чергу відтерміновувало ішемічну загибель [14].

Цікавим є те, що за нормальних умов СО діє як вазодилататор, а за умов окисного стресу може діяти як вазоконстриктор [15]. Про це свідчать експерименти, проведені на ниркових артеріях щурів. Відповідно, окисно-відновний стан клітини може відігравати ключову роль у тому, як СО проявляє себе: як вазодилататор або вазоконстриктор. Такий механізм може вносити свій вклад у тонке налаштування судинного тонусу [16, 17].

Мета дослідження полягала у визначенні впливу різних концентрацій СО на метаболізм ізольованих сердець мишей.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводили із дотриманням Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту про захист тварин, що використовуються для наукових цілей та Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження».

Мишей-самців розділили на 4 групи по 7 тварин у кожній, серця яких використовували для дослідження впливу різних концентрацій СО (перфузійний розчин насичували СО протягом 5, 10 та 30 хв). Ретроградну перфузію коронарних судин ізольованого серця мишей здійснювали в умовах постійного тиску (70 ± 2 мм рт. ст.) теплим (+37°С) перфузійним розчином Кребса-Хензелейта (ммоль/л): NaCl – 118; KCl – 4,7; $MgSO_4$ – 1,2; KH_2PO_4 – 1,2; $CaCl_2$ – 2,5; глюкоза – 5,5; $NaHCO_3$ – 25. Перфузійний розчин (pH 7,2–7,4) постійно насичували вуглецем (95% O_2 і 5% CO_2). Перед початком вимірювань період стабілізації роботи серця становив 30 хв. Електричну активність серця досліджували у природному стані, штучну стимуляцію не проводили. Під час перфузії реєстрували електрограми серця електрокардіографом «МІДАС 6/12MINI» у II відведенні. Визначали об'ємну швидкість (ОШ) коронарного потоку вимірюванням об'єму, витікаючого з коронарних судин розчину (у мілілітрах за 1 хв) [18]. В отриманому перфузаті досліджували вміст глюкози, кальцію, креатиніну та аспартатамінотрансферази (АсАт) за допомогою набору реагентів НВП «Філісіт-Діагностика» (Україна).

Для з'ясування впливу СО на ішемічне ушкодження міокарда, серця після реперфузії заморожували та нарізали кільцями товщиною 1,5–2 мм і фарбували 2,3,5-трифенілтетразолієм хлористим, який розчиняли у фосфатному буфері з pH 7,4. Площу некротичних ділянок (які не зафарбовувалися у червоний колір) вимірювали за допомогою програми ImageJ та виражали у відсотках до загальної площі зрізу. Для досліджень використовували реагенти фірми «Sigma-Aldrich» (США). Періоди перфузії, ішемії та реперфузії тривали по 30 хв.

Статистичний аналіз результатів проводили із використанням програми Statistica 6.0, показники виражали у вигляді середнього значення і стандартного відхилення. Достовірність відмінностей визначали за критерієм Мана–Уітні та Вілкоксона. Зміни вважалися вірогідними при $P \leq 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Різна тривалість пропускання СО через перфузійний розчин спричиняла різний вплив на об'ємну швидкість кровотоку (ОШ) ізольованого серця (**рис. 1**). Про зміни ОШ судили після порівняння показників першої та тридцятої хвилини (до ішемії), останньої хвилини перед ішемією та першої хвилини на початку реперфузії (перед ішемією – на початку реперфузії), першої хвилини і останньої хвилини реперфузії (початок – кінець реперфузії).

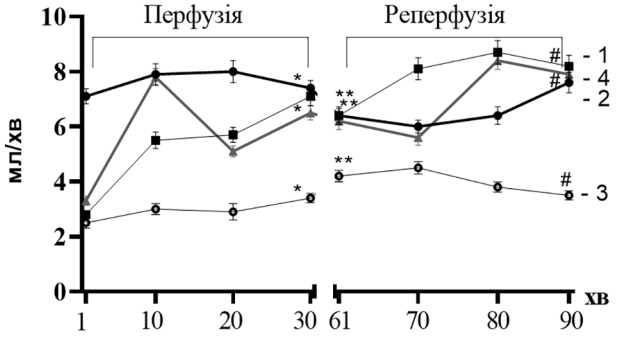

Рис. 1 – Динаміка об'ємної швидкості кровотоку ізольованого серця:
1 – контроль; 2 – насичення перфузійного розчину СО протягом 5 хв; 3 – протягом 10 хв; 4 – протягом 30 хв

Примітки: *P <0,05 порівняно зі значеннями на початку перфузії; **P <0,05 порівняно зі значеннями перед ішемією; #P <0,05 порівняно зі значеннями на початку реперфузії

У контрольній групі перед початком ішемії ОШ збільшилася на 153%, на початку реперфузії – зменшилася на 9,8%, наприкінці реперфузії – збільшилася на 28%. Використання перфузійного розчину, через який пропускали СО протягом 5 хв, збільшувало ОШ на 4,2% перед ішемією, знижувало ОШ на 13,5% на початку реперфузії та посилювало ОШ на 18,8% наприкінці реперфузії. Пропускання протягом 10 хвилин посилювало ОШ на 36% перед ішемією, після ішемії також спостерігали посилення на 23,5% та зниження на 16,7% наприкінці реперфузії. 30-хвилинне насичення перфузійного розчину СО спричиняло підвищення ОШ на 96,9% у період перед ішемією, проте на початку реперфузії знижувало ОШ на 4,6%, а наприкінці реперфузії спостерігалося збільшення на 27,42% (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Зміни об'ємної швидкості кровотоку ізольованого серця, мл/хв, m±M

Група	Перфузія		Реперфузія	
	початок	кінець	початок	кінець
Контроль	2,8±0,1	7,1±0,4*	6,4±0,3**	8,2±0,4#
СО 5 хв	7,1±0,3	7,4±0,3	6,4±0,3**	7,6±0,4#
СО 10 хв	2,5±0,2	3,4±0,2*	4,2±0,2**	3,5±0,2#
СО 30 хв	3,3±0,2	6,5±0,3*	6,2±0,3	7,9±0,3#

Примітки: *P <0,05 порівняно зі значеннями на початку перфузії; **P <0,05 порівняно зі значеннями перед ішемією; #P <0,05 порівняно зі значеннями на початку реперфузії.

Споживання глюкози ізольованим серцем у досліджуваних групах також мало свої відмінності. Перед ішемією у контрольній групі цей показник збільшився на 33%, у початковий період реперфузії – на 36%, наприкінці реперфузії, навпаки, знизився на 63% відносно вихідного рівня (**рис. 2А**).

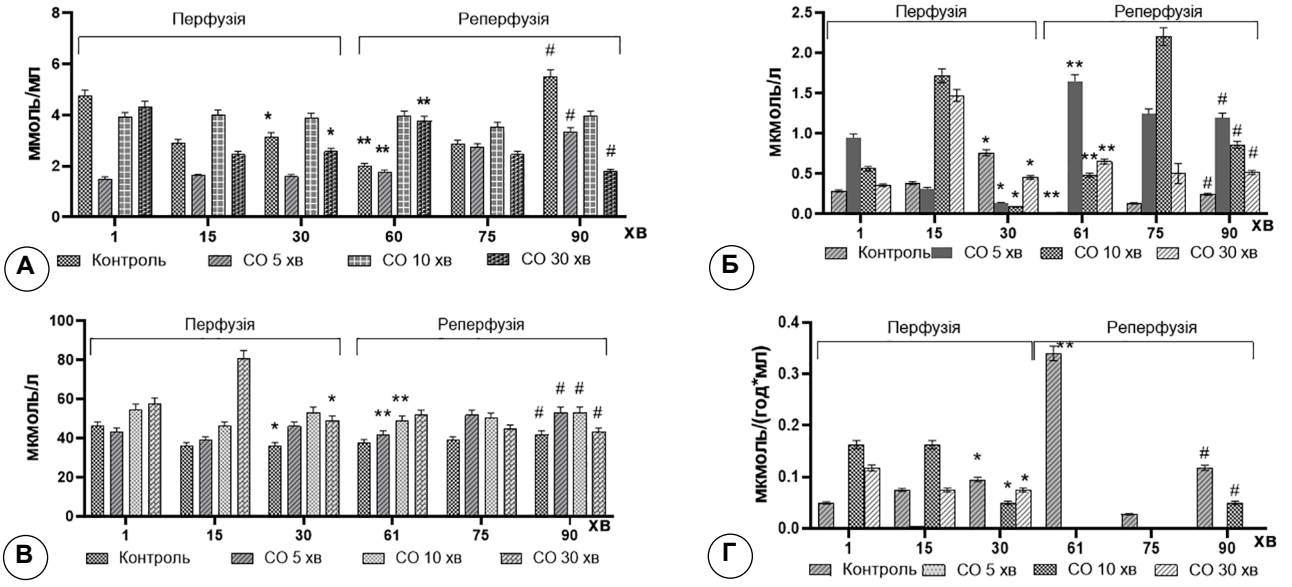

Рис. 2 – Динаміка змін біохімічних показників у перфузійному розчині, який витікав з ізольованого серця, під впливом на міокард різних концентрацій СО (**А** – вміст глюкози; **Б** – вміст Ca^{2+}; **В** – вміст креатиніну; **Г** – вміст АсАт)

Примітки: *P <0,05 порівняно зі значеннями на початку перфузії; **P <0,05 порівняно зі значеннями перед ішемією; #P <0,05 порівняно зі значеннями на початку реперфузії.

Дія перфузійного розчину, який насичували СО протягом 5 хвилин, у період до ішемії знижував споживання глюкози на 6%. На початку реперфузії споживання глюкози знизилося на 10%, а вже наприкінці реперфузії – на 90%. Разом з тим, після насичення протягом 10 хв не спостерігалося достовірних змін споживання глюкози міокардом. Насичення перфузійного розчину СО протягом 30 хв призвело до того, що перед ішемією споживання глюкози збільшилося на 40%, проте після ішемії спостерігалося її зниження на 47%. Наприкінці реперфузії знову спостерігалося посилення споживання глюкози на 53%.

Різна концентрація СО також чинить вплив на вміст кальцію у розчині, який відтікав від серця. У контрольній групі (**рис. 2Б**) перед ішемією депонування Ca^{2+} було знижене в 2,6 раза щодо вихідного значення. При порівнянні показників, отриманих на останній хвилині перед ішемією та на початку реперфузії, спостерігалося збільшення депонування кальцію у міокарді на 97%. Наприкінці реперфузії поглинання не лише знижувалося, а й відбувалося вивільнення кальцію із кардіоміоцитів, про що свідчить підвищення його вмісту в перфузійному розчині у 12 разів. Після п'ятихвилинного пропускання СО через перфузійний розчин та використання його для перфузії ізольованого серця, перед ішемією спостерігалося депонування Ca^{2+} міокардом на 85%, на початку реперфузії – кальцій виходив з міокарду (підвищення Ca^{2+} у 12 разів) але наприкінці реперфузії знову відбувалося поглинання і вміст Ca^{2+} у розчині знизився на 27% (**табл. 2**).

Насичення перфузійного розчину протягом 10 хв також спричиняло депонування Ca^{2+}, про що свідчить зниження його рівня на 84%. Разом з тим, на початку реперфузії вивільнення Ca^{2+} посилилося у 5 разів. Наприкінці реперфузії надходження Ca^{2+} до перфузійного розчину збільшилося на 78%. Перед ішемією 30-хвилинне пропускання СО посилило вивільнення Ca^{2+} з міокарду на 28%. Відразу на початку реперфузії – збільшення сягало 43%, проте наприкінці реперфузії кальцій знов почав депонуватися міокардом.

Вміст креатиніну у контрольній групі в період перед ішемією був знижений на 22% (**рис. 2В**). На початку реперфузії він збільшився на 4% відносно періоду до ішемії, наприкінці реперфузії – на 12%. Пропускання СО протягом 5 хв через перфузійний розчин у період до ішемії посилювало вивільнення креатиніну на 7%, проте, на початку реперфузії, відбувалося зниження на 9%. Наприкінці реперфузії вивільнення креатиніну збільшилося на 28%. Після 10-ти хвилинного насичення у період до ішемії не спостерігалася достовірна зміна рівня креатиніну. Проте на початку реперфузії вивільнення креатиніну знизилося на 8%. Наприкінці реперфузії – вивільнення креатиніну збільшилося на 9%. Пропускання СО через розчин протягом 30 хв перед ішемією призводило до зниження рівня креатиніну на 15%, на початку реперфузії – вивільнення збільшилося на 6%, а наприкінці реперфузії знову рівень знизився на 17%.

Вміст аспартатамінотрансферази (яка є маркером пошкодження кардіоміоцитів) за умов перфузії розчинами з різною концентрацією СО мав різну динаміку (**рис. 2Г**). У контрольній групі перед ішемією цей показник збільшився на 90% від вихідного рівня, на початку реперфузії – на 258%, а наприкінці реперфузії зменшився на 68%. Вміст АсАт за умови використання розчину, через який пропускали СО протягом 5 хв, зовсім не

Таблиця 2 – Біохімічні показники перфузійного розчину під впливом різних концентрацій СО, який витікав з ізольованого серця, m±M

Група	Перфузія		Реперфузія	
	початок	кінець	початок	кінець
вміст глюкози, ммоль/мл				
Контроль	4,749± 0,237	3,156 ± 0,158*	2,011 ± 0,101**	5,503± 0,275#
СО 5 хв	1,500± 0,075	1,592 ± 0,079	1,760± 0,088**	3,352± 0,168#
СО 10 хв	3,911± 0,196	3,883± 0,194	3,966± 0,198	3,966± 0,198
СО 30 хв	4,330±0,216	2,570±0,129*	3,771±0,189**	1,788±0,089#
вміст Ca^{2+}, мкмоль/л				
Контроль	0,287±0,014	0,761±0,038*	0,020±0,001**	0,247±0,012#
СО 5 хв	0,949±0,047	0,138±0,007*	1,650±0,083**	1,196±0,059#
СО 10 хв	0,563±0,028	0,089±0,004*	0,484±0,024**	0,860±0,043#
СО 30 хв	0,356±0,018	0,455±0,023*	0,652±0,033**	0,514±0,026#
вміст креатиніну, мкмоль/л				
Контроль	46,124±2,306	36,034±1,802*	37,476±1,874	41,800±2,090#
СО 5 хв	43,241±2,160	46,124±2,306	41,800±2,090**	53,331±2,667#
СО 10 хв	54,772±2,739	53,331±2,667	49,007±2,450**	53,331±2,667#
СО 30 хв	57,655±2,883	49,007±2,450*	51,889±2,594	43,241±2,162#
вміст аспартатамінотрансферази, ммоль (год*мл)				
Контроль	0,050±0,002	0,095±0,004*	0,340±0,014**	0,118±0,005#
СО 5 хв	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000	0,000±0,000
СО 10 хв	0,163±0,008	0,050±0,003*	0,000±0,000	0,050±0,003#
СО 30 хв	0,118±0,006	0,075±0,004*	0,000±0,000	0,000±0,000

Примітки: *P <0,05 порівняно зі значеннями на початку перфузії; **P <0,05 порівняно зі значеннями перед ішемією; #P <0,05 порівняно зі значеннями на початку реперфузії.

збільшувався. У розчині, через який пропускали СО протягом 10 хв на початку перфузії, вміст АсАт сягав 0,163 ± 0,008 мкмоль/(год*мл), перед ішемією цей показник знизився на 69%. Аналогічна ситуація спостерігалася і після 30-ти хвилинного насичення розчину: на початку перфузії 0,118±0,006 мкмоль/(год*мл), перед ішемією зафіксоване зниження на 63%.

Цікавими виявилися результати, отримані при дослідженні електрокардіографічних параметрів ізольованого серця. У контрольній групі амплітуда зубця R перед ішемією підвищилася у 4,9 раза, у період ішемії – на 5% (**рис. 3А**). При цьому на початку реперфузії вона знизилась на 49% (відносно значень наприкінці ішемії), наприкінці реперфузії – збільшилася на 71%.

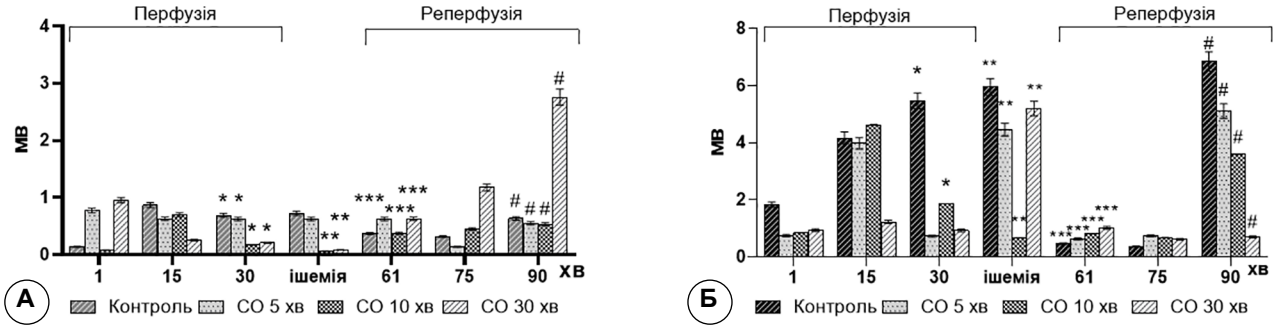

Рис. 3 – Електрокардіографічні параметри ізольованого серця під впливом різних концентрацій СО (**А** – амплітуда зубця R; **Б** – Тривалість інтервалу R-R)

Примітки: *P <0,05 порівняно зі значеннями на початку перфузії; **P <0,05 порівняно зі значеннями перед ішемією; *** P <0,05 порівняно зі значеннями під час ішемії; # P <0,05 порівняно зі значеннями на початку реперфузії.

Насичення СО перфузійного розчину протягом 5 хв впливало на показники амплітуди наступним чином: під час перфузії вона знижувалася на 19%, натомість під час ішемії та на початку реперфузії вона не змінювалася. Лише наприкінці реперфузії відбулося зниження на 12%. Насичення протягом 10 хв обумовило підвищення амплітуди у 2 рази на початку перфузії, під час ішемії відбулося її зниження на 62%. На початку реперфузії спостерігалося підвищення амплітуди у 5,9 разів, наприкінці реперфузії встановлено підвищення на 42%. У випадку насичення протягом 30 хв під час перфузії спостерігалося зниження амплітуди на 78%, під час ішемії – зниження на 58%. Проте на початку реперфузії відбулося підвищення амплітуди у 7 разів, а наприкінці реперфузії – у 4 рази (**табл. 3**).

Тривалість інтервалу R-R у контрольній групі перед ішемією збільшилася у 3 рази, під час ішемії – усього на 9%, на початку реперфузії відбулося вкорочення інтервалу на 92% та наприкінці реперфузії – знову відбулося подовження інтервалу у 15 разів. 5-ти хвилинне пропускання СО через перфузійний розчин проявилося подовженням інтервалу у 6 разів під час ішемії, проте на початку реперфузії цей показник знизився у 7 разів. Наприкінці реперфузії відбулося подовження інтервалу у 8 разів (**рис. 3Б**). 10-ти хвилинне пропускання СО спричинило подовження інтервалу перед ішемією у 2 рази, під час ішемії спостерігалося його вкорочення у 2,7 разів. На початку реперфузії відбувалося подовження інтервалу на 21%. Наприкінці реперфузії виявлено подовження інтервалу у 4 рази.

Таблиця 3 – Показники амплітуди зубця R (мВ) та інтервалу R-R (мс), m±M

Група	1 хв	30 хв	Ішемія	61 хв	90 хв
амплітуда зубця R (мВ)					
Контроль	0.140 ±0.010	0,69 ±0,007*	0,725±0,036	0,372±0,019***	0,636±0,032#
СО 5 хв	0,775±0,039	0,625±0,031*	0,625±0,031	0,625±0,031	0,550±0,028#
СО 10 хв	0,080±0,004	0,170±0,009*	0,063±0,003**	0,375±0,019***	0,533±0,027#
СО 30 хв	0,955±0,048	0,210±0,011*	0,088±0,004**	0,630±0,032***	2,760±0,138#
інтервал R-R (мс)					
Контроль	1,830± 0,091	5,470± 0,274*	5,950± 0,297**	0,470± 0,024***	6,850± 0,343#
СО 5 хв	0,750±0,037	0,730±0,036	4,460±0,223**	0,630±0,031***	5,110±0,255#
СО 10 хв	0,850±0,005	1,870±0,002*	0,670±0,006**	0,810±0,003***	3,590±0,003#
СО 30 хв	0,940±0,047	0,930±0,046	5,200± 0,260**	1,020±0,051***	0,700±0,035#

Примітки: *P <0,05 порівняно зі значеннями на початку перфузії; **P <0,05 порівняно зі значеннями перед ішемією; *** P <0,05 порівняно зі значеннями під час ішемії; # P <0,05 порівняно зі значеннями на початку реперфузії.

Пропускання СО протягом 30 хв у період до ішемії не впливало на зміни інтервалу. Проте під час ішемії подовження збільшилося в 6 разів. На початку реперфузії відбулося вкорочення інтервалу у 5 разів, а наприкінці – на 69%.

Цікавими виявилися результати вимірювання площі ішемічного міокарду на зрізах (**рис. 4**). Найбільше ураження спостерігалося після використання перфузійного розчину через який пропускали СО протягом 5 хвилин (ушкодження сягало 52%). Найменше – після розчину, через який СО пропускали 30 хв (18%). Схожі результати були у контрольній групі та у групі із використанням розчину, через який пропускали СО протягом 10 хвилин (31% та 25% відповідно).

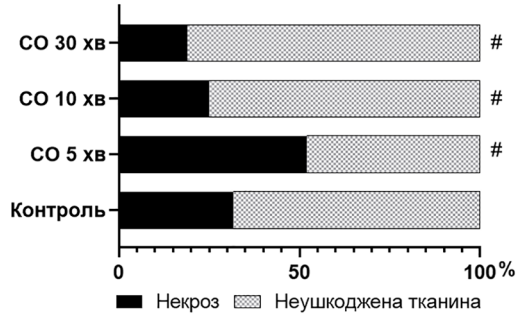

Рис. 4 – Вплив різних концентрацій СО на ступінь розвитку некрозу після ішемії-реперфузії ізольованого серця миші

Примітка: #P <0,05 порівняно з контролем.

Проведені дослідження вказують на те, що вплив низьких концентрацій СО має дозозалежні ефекти. Різні концентрації СО впливали як на біохімічні, так і на електрокардіографічні показники ізольованого серця миші. За динамікою ОШ найбільш стабільні показники спостерігалися у випадку використання перфузійного розчину через який пропускали СО протягом 5 хв. Споживання глюкози у цій групі посилювалося у період реперфузії. Депонування Ca^{2+} у цьому випадку відбувалося в період перфузії. Відразу після ішемії спостерігали дуже суттєве вивільнення Ca^{2+} з міокарду до перфузійного розчину. Маркером пошкодження міокарду є рівень креатиніну, який у цій групі посилено починав вивільнятися наприкінці реперфузії. Активність ферменту АсАт за цих умов не була виявлена, що вказує на відсутнє пошкодження кардіоміоцитів. Амплітуда зубця R була найбільш стабільною у цій групі.

Розчин, через який пропускали СО протягом 10 хвилин, посилював ОШ у період перфузії та на початку реперфузії (вказує на можливий вазодилатаційний вплив після ішемії). Споживання глюкози при цьому істотно не змінювалося. Динаміка Ca^{2+} також показала депонування його у міокарді під час перфузії, а у період реперфузії – вихід у розчин. Вивільнення креатиніну у цій групі було невеликим і незначно підвищилося наприкінці реперфузії (найменше з усіх груп). Отримані результати пояснюють те, чому у різних джерелах не існує єдиної думки стосовно впливу незначних концентрацій СО. Часто вплив СО пов'язували із гіпотонією [19], або навпаки – гіпертонією [20] та впливом на судинноруховий центр [21].

Разом з тим, найбільш наближені до ОШ контролю були показники після використання розчину через який пропускали СО протягом 30 хв. Тут спостерігалося посилення споживання глюкози у період перфузії та реперфузії, вказуючи на процес ішемії. У деяких дослідників зазначено, що при збільшенні рівня СО відбувається посилення споживання кисню, зміни у метаболізмі глюкози [22]. Стосовно періодів до ішемії та реперфузії, то Ca^{2+} переходив із міокарду до перфузійного розчину. Наприкінці реперфузії відбувалося поглинання Ca^{2+}. Зазначені результати можуть пояснити розвиток гіпертрофії міокарда при хронічному впливові СО [23], порушення водно-сольового балансу [24].

Насичення перфузійного розчину СО призводило до подовження інтервалу R-R. При цьому, найменший вплив встановлено у період до ішемії у групі, в якій використовували розчини через які пропускали СО протягом 5 та 30 хв. Отримані результати узгоджуються з іншими дослідниками, які виявили порушення шлуночкової провідності та явища блокади у серці кролів [25].

За даними Тиунова Л.А. та Кустова В.В. отруєння СО спричиняють ушкодження міокарда, його дегенерацію [26]. Проте використання низьких та короткотривалих концентрацій СО показало протилежний ефект. Найнижчий відсоток ішемічної зони (у порівнянні з іншими групами та контролем) виявлено у групі, в якій використовували розчин, насичений СО протягом 30 хв. Також наближеним до контролю був показник, отриманий у групі, для якої використовували перфузійний розчин через який пропускали СО протягом 10 хв. Таким чином, виявлено дозозалежний ефект впливу невеликих концентрацій СО на міокард. При цьому, найменша його концентрація не означає найменший вплив на біохімічні показники та мінімальне ішемічне ушкодження.

Висновки. Різні концентрації СО спричиняють дозозалежний вплив на ізольоване серце миші. Проте, вираженість ефектів не підпорядковується залежності «найменша концентрація-найменший вплив». Найменша концентрація здатна впливати потужніше, ніж концентрація у 10 разів більша. Невисока концентрація СО у перфузійному розчині обумовлювала вазоконстрикторний ефект у період перфузії. Наприкінці реперфузії спостерігався вазоконстрикторний ефект у випадку застосування

розчину через який пропускали СО протягом 10 хв. Посилення споживання глюкози спостерігалося у групі із 30-ти хвилинним пропусканням СО на тлі мінімального вивільнення креатиніну із міокарду. У цій групі також відбувалося зменшення втрати Ca^{2+} на початку реперфузії (відразу після ішемії). Це пояснює найменший розвиток ішемічного ушкодження міокарду ізольованим серцем миші.

Перспективи подальших досліджень. Результати потребують подальшого розширення досліджень функціонального стану серця в умовах дії сполук-донорів монооксиду вуглецю.

References

1. Kukoba TV, Moybenko OO. Hemoksyhenaza ta monooksyd vuhletsyu: zakhyst chy poshkodzhennya klityn? [Hemoxygenase and carbon monoxide: protection or cell damage?]. *Fiziol Zh*. 2002;48(5):79-92. [Ukrainian]
2. Motterlini R, Otterbein LE. The therapeutic potential of carbon monoxide. *Nat Rev Drug Discov*. 2010;9(9):728–743. PMid: 20811383. doi: 10.1038/nrd3228
3. Abraham NG, Kappas A. Pharmacological and clinical aspects of heme oxygenase. *Pharm Rev*. 2008;60:79–127. PMid: 18323402. doi: 10.1124/pr.107.07104
4. Abrahams S, Haylett WL, Johnson G, Carr JA, Bardien S. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review. *Neurosci.* 2019;406:1-21. PMid: 30825584. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.02.020
5. McDonagh AF. Is bilirubin good for you? *Clin Perinatol*. 1990;17:359–369. doi: 10.1016/S0095-5108(18)30572-4
6. Marks GS, Brien JF, Nakatsu K, McLaughlin BE. Does carbon monoxide have a physiological function? *Trends Pharmacol Sci*. 1991;12:185–188. doi: 10.1016/0165-6147(91)90544-3
7. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science.* 1987;235:1043–1046. PMid: 3029864. doi: 10.1126/science.3029864
8. Beschasnyi S, Hasiuk O, Shakhman N, Sheldahayeva H. Oxidative stress in athletes after occasional smoking. *J Phys Educat Sport*. 2021;21(2):942-947. doi: 10.7752/jpes.2021.02117
9. Lamon BD, Zhang FF, Puri N, Brodsky SV, Goligorsky MS, Nasjletti A. Dual pathways of carbon monoxide-mediated vasoregulation: modulation by redox mechanisms. *Circ Res.* 2009;105:775–783. PMid: 19745167. PMCid: PMC2771695. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.109.197434
10. Deniz T, Kandis H, Eroglu O, Gunes H, Saygun M, Kara IH. Carbon monoxide poisoning cases presenting with non-specific symptoms. *Toxicol Industrial Health*. 2017;33(1):53-60. PMid: 27495248. doi: 10.1177/0748233716660641
11. Petrova IV, Birulina JG, Trubacheva OA, Belyaeva SN, Shnayder OL, Nosarev AV, et al. Eksperimentalnaya otsenka vliyaniya ekzogennogo monooksida ugleroda na kletki krovi [Experimental estimation of the effects of exogenous carbon monoxide on blood cells]. *Bull Siberian Med*. 2020;19(1):94-100. [Russian]. doi: 10.20538/1682-0363-2020-1-94–100
12. Motterlini R, Foresti R. Biological signaling by carbon monoxide and carbon monoxide-releasing molecules. *Am J Physiol-Cell Physiol*. 2017;312(3):C302-C313. PMid: 28077358. doi: 10.1152/ajpcell.00360.2016
13. Beschasnyi S, Hasiuk O. CO-releasing molecule (CORM-2) in the regulation of Ca^{2+}-dependent K^+-permeability of erythrocyte. *Ukr J Med Biol Sport.* 2020;2(24): 66-171. doi: 10.26693/jmbs05.02.166
14. Johnson TE, Wells RJ, Bell A, Nielsen VG, Olver CS. Carbon monoxide releasing molecule enhances coagulation and decreases fibrinolysis in canine plasma exposed to Crotalus viridis venom in vitro and in vivo. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2019;125(4):328-336. PMid: 31059181. doi: 10.1111/bcpt.13242
15. Metere A, Iorio E, Scorza G, Camerini S, Casella M, Crescenzi M, et al. Carbon monoxide signaling in human red blood cells: evidence for pentose phosphate pathway activation and protein deglutathionylation. *Antioxid Redox Signal*. 2014;20(3):403-416. PMid: 23815439. PMCid: PMC3894680. doi: 10.1089/ars.2012.5102
16. Wang R, Wu L. The chemical modification of KCa channels by carbon monoxide in vascular smooth muscle cells. *J Biol Chem*. 1997;272:8222–8226. PMid: 9079640. doi: 10.1074/jbc.272.13.8222
17. Kotsyuba AYe, Chertok VM, Khramova IA. Vliyaniye sistemy gemoksigenaza-monooksid ugleroda (HO-CO) na reaktivnost' vetvey matochnoy arterii u krys [Effect of the heme oxygenase-carbon monoxide (HO-CO) system on the reactivity of the branches of the uterine artery in rats]. *Byull Eksp Biol Med.* 2019;167(6):767-771. [Russian]
18. Sagach VF, Dorofeyeva NA, Drachuk KO. Contribution of hydrogen sulfide to cardio-vascular function restoration in old rats. *J Mol Cell Cardiol*. 2018;120:35. doi: 10.1016/j.yjmcc.2018.05.108
19. Goldstein M. Carbon monoxide poisoning. *J Emergency Nurs*. 2008;34(6): 538-542. PMID: 19022078. doi: 10.1016/j.jen.2007.11.014
20. Hoetzel A, Schmidt R. Carbon monoxide-poison or potential therapeutic? *Der Anaesthesist.* 2006;55(10):1068-1079. PMID: 16826415. doi: 10.1007/s00101-006-1056-x
21. Kinoshita H, Türkan H, Vucinic S, Naqvi S, Bedair R, Rezaee R, et al. Carbon monoxide poisoning. *Toxicol Rep*. 2020;7:169-173. PMID: 32015960. PMCID: PMC6992844. doi: 10.1016/j.toxrep.2020.01.005

22. Eichhorn L, Thudium M, Jüttner B. The diagnosis and treatment of carbon monoxide poisoning. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(51-52):863. PMID: 30765023. PMCID: PMC6381775. doi: 10.3238/arztebl.2018.0863
23. Kim H, Choi S. Therapeutic aspects of carbon monoxide in cardiovascular disease. *Int J Molec Sci*. 2018;19(8):2381. PMID: 30104479. PMCID: PMC6121498. doi: 10.3390/ijms19082381
24. Jeon SB, Sohn CH, Seo DW, Oh BJ, Lim KS, Kang DW, et al. Acute brain lesions on magnetic resonance imaging and delayed neurological sequelae in carbon monoxide poisoning. *JAMA Neurol*. 2018;75(4):436-443. PMID: 29379952. PMCID: PMC5885203. doi: 10.1001/jamaneurol.2017.4618
25. Rose J, Nouraie M, Gauthier M, Pizon A, Saul M, Donahoe M, et al. Clinical outcomes and mortality impact of hyperbaric oxygen therapy in patients with carbon monoxide poisoning. *Critical Care Med*. 2018;46(7):e649. PMID: 29629990. PMCID: PMC6005724. doi: 10.1097/CCM.0000000000003135
26. Tiunov LA, Kustov VV. *Toksikologiya okisi ugleroda* [Carbon monoxide toxicology]. M: Medicina; 1980. 142 p. [Russian]

УДК 612.014.4; 591.044

ВЛИЯНИЕ НИЗКИХ КОНЦЕНТРАЦИЙ МОНООКСИДА УГЛЕРОДА НА МЕТАБОЛИЗМ ИЗОЛИРОВАННОГО СЕРДЦА В УСЛОВИЯХ ИШЕМИИ-РЕПЕРФУЗИИ

Бесчасный С. П., Лысенко Е. Н.

Резюме. *Цель исследования* – определить влияние разных концентраций CO на метаболизм изолированных сердец мышей.

Материалы и методы. Для выяснения влияния низких концентраций монооксида углерода на миокард было проведено ретроградную перфузию изолированных сердец лабораторных мышей раствором Кребса-Хензелейта, который насыщали CO в течение 5, 10 и 30 минут. После этого определяли, каким образом разные концентрации CO влияют на объемную скорость коронарного потока, потребление миокардом глюкозы, кальция, высвобождение креатинина и аспартатаминотрансферазы. Во время перфузии при помощи электрокардиографа измеряли амплитуду зубца R и интервал R-R. Для определения влияния ишемии на сердечную мышцу в условиях перфузии растворами с разными концентрациями осуществляли измерение площади пораженного миокарда после окрашивания 2,3,5-трифенилтетразолием хлористым.

Результаты. После проведенных исследований было установлено, что разные концентрации CO оказывают дозозависимое влияние на изолированное сердце мыши. При этом увеличение концентрации не означало усиление неблагоприятного воздействия на миокард. Даже наоборот – малейшая концентрация приводила к усилению признаков ишемического повреждения миокарда. В частности, использование раствора, через который пропускали CO в течение 5 мин, обусловливала вазоконстрикторный эффект в период перфузии. В конце реперфузии наблюдался вазоконстрикторный эффект после применения раствора через который пропускали CO на протяжении 10 мин. Усиление потребления глюкозы наблюдали в группе с 30 минутным пропусканием CO на фоне минимального высвобождения креатинина из миокарда. В этой группе также происходило уменьшение потери Ca^{2+} в начале реперфузии (сразу после ишемии). Указанное явление объясняет наименьшую степень развития ишемического повреждения миокарда изолированного сердца мыши.

Выводы. Полученные результаты указывают на то, что при разной концентрации CO может по-разному влиять на разные структуры кардиомиоцита: при одной концентрации связывается с кальциевыми каналами, другие концентрации влияют на ионные каналы плазматической мембраны, чем и можно объяснить все эти зависимости.

Ключевые слова: изолированное сердце, монооксид углерода, обьемная скорость, глюкоза, креатинин.

UDC 612.014.4; 591.044

Influence of Low Concentrations of Carbon Monoxide on Metabolism of Isolated Heart under Conditions of Ischemia-Reperfusion

Beschasnyi S. P., Lysenko Ye. M.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the effect of different concentrations of carbon monoxide on the metabolism of isolated mice hearts.

Materials and methods. To elucidate the effect of low concentrations of carbon monoxide on the myocardium, we performed retrograde perfusion of isolated hearts of laboratory mice with Krebs-Henseleit solution, which was saturated with carbon monoxide for 5, 10, and 30 minutes. We then determined how different concentrations of carbon monoxide affected coronary volumetric flow rate, myocardial glucose and calcium uptake, creatinine release, and aspartate aminotransferase release. During perfusion, R-wave

amplitude and R-R interval were measured using an electrocardiograph. To determine the effect of ischemia on the heart muscle during perfusion with solutions of different concentrations, we measured the area of the affected myocardium after staining with 2,3,5-triphenyltetrazolium chloride.

Results and discussion. After these studies, it was found that different concentrations of carbon monoxide had a dose-dependent effect on the isolated mouse heart. However, the dependence of the effects does not follow the pattern «lowest concentration – lowest effect». At the same time, an increase in concentration did not mean an increase in adverse effects on the myocardium. Even on the contrary, the smallest concentration led to increased signs of ischemic myocardial damage. In particular, the use of the solution, through which carbon monoxide was passed for 5 minutes, caused vasoconstrictor effect during perfusion. At the end of reperfusion, vasoconstrictor effect was observed after using a solution through which carbon monoxide was passed for 10 minutes. Increased glucose uptake was observed in the group with 30-minute carbon monoxide permeation against the background of the minimal myocardial creatinine release. In this group there was also a decrease in Ca^{2+} loss at the beginning of reperfusion (immediately after ischemia). The above phenomenon explains the least degree of ischemic myocardial damage in the isolated mouse heart. The obtained data should be expanded. Since it is difficult to accurately determine the dose of carbon monoxide, then the use of donor compounds is promising. Such compounds include CORM-2 and CORM-3. Under physiological conditions, they decompose in a controlled manner, releasing a specific amount of carbon monoxide.

Conclusion. The obtained results indicate that at different concentrations of carbon monoxide can differently influence different structures of cardiomyocyte: at one concentration it binds to calcium channels, other concentrations influence ion channels of plasma membrane, which can explain all these dependencies.

Keywords: isolated heart, carbon monoxide, volumetric rate, glucose, creatinine.

ORCID and contributionship:
Sergii P. Beschasnyi : 0000-0002-7423-4112[A,C,D,E,F]
Eugene M. Lysenko : 0000-0001-8637-0771[B]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Sergii P. Beschasnyi
Kherson State University
Department of Human Biology and Imunology
27, Universitetska St., Kherson 73000, Ukraine
tel. +38 (0552) 494375, e-mail: beschasnyis@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.239
УДК: 577.118:591.147
Гложик І. З.

ВМІСТ МІНЕРАЛЬНИХ ЕЛЕМЕНТІВ У ТКАНИНІ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ ЗА НАБУТОЇ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ТА ОЖИРІННЯ НА ТЛІ ЙОДОДЕФІЦИТУ

Львівський державний університет фізичної культури ім. Івана Боберського, Україна

Мета – визначення вмісту мінеральних елементів у гепатоцитах щурів з інсулінорезистентністю, ожирінням, йододефіцитом, інсулінорезистентністю у поєднанні з йододефіцитом та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 90 білих нелінійних щурах масою 120–180 г, яких розділили на п'ять дослідних груп: щури з інсулінорезистентністю (Ір) (1-га дослідна група, n=15), тварини з йододефіцитом (Йд) (2-га дослідна група), тварини з інсулінорезистентністю у поєднанні з йододефіцитом (Ір + Йд) (3-я дослідна група, n=15), тварини з ожирінням (О) (4-та дослідна група, n=15), тварини з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом (О + Йд) (5-а дослідна група, n=15). Контрольну групу складали 15 інтактних щурів. У гомогенаті печінки щурів визначали вміст Fe, Ca, Cu, Mg, Zn, Mn, Cr методом атомноабсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі SPECORD M 40 (Німеччина).

Результати. Виявлено збільшення вмісту міді в усіх дослідних групах, за винятком групи тварин з інсулінорезистентністю. Там цей показник знизився на 26,9%. Вміст заліза та кальцію зріс у всіх дослідних групах, показники вмісту Магнію, Мангану, Цинку та Хрому були нижчими порівняно з контролем. Найбільша різниця щодо вмісту Магнію виявлена між контрольною групою і тваринами групи з інсулінорезистентністю у поєднанні з йододефіцитом. Щодо Цинку, то суттєвих коливань вмісту даного мікроелементу виявлено не було, у тварин 4-ї та 5-ї дослідних груп він нижчий порівняно з контролем на 18,4% та 23,5% відповідно. Вміст Мангану у групі тварин з ожирінням знизився на 14,8%, а у групі ожирінням у поєднанні з йододефіцитом вміст даного мікроелементу знизився на 16,2% порівняно з контролем. Щодо Хрому, то нами виявлено вірогідне зниження концентрації даного мікроелементу у тварин групи з ожирінням на 58,1% та у групі тварин з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом на 56,2%.

Висновки. Отримані результати демонструють зміни вмісту мінеральних елементів у групах тварин з інсулінорезистентністю, йододефіцитом, інсулінорезистентністю у поєднанні з йододефіцитом, ожирінням та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом.

Ключові слова: макроелементи, мікроелементи, інсулін.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планових науково-дослідних робіт Івано-Франківського національного медичного університету: кафедри фізіології на тему «Метаболічні основи впливу есенціальних мікроелементів на забезпечення структурного і функціонального гомеостазу щитоподібної залози», № державної реєстрації 0111U000871.

Вступ. Інсулінорезистентність (Ір) визначають як стан, що супроводжується зниженим поглинанням глюкози тканинами організму під впливом інсуліну. У розвитку Ір чітко простежується наявність двох її компонентів: спадкового та набутого, але досі не ідентифіковані точні генетичні порушення, що лежать в основі її наявності. Чинниками розвитку Ір є дуже багато захворювань та фізіологічних станів, зокрема йододефіцитні стани, ожиріння [1]. Надлишкова продукція вільних жирних кислот вісцеральною жировою тканиною на тлі Ір призводить до зниження чутливості печінки до блокуючої дії інсуліну на процеси глюконеогенезу, наслідком чого є гіперглікемія. Відомо, що за умови тривалого високого вмісту насичених жирних кислот у крові активуються внутрішньоклітинні шляхи пошкодження клітин за рахунок оксидаційного стресу [2]. У патогенезі багатьох захворювань печінки важливу роль відіграє апоптична загибель гепатоцитів [3]. На клітинному рівні передумовою для формування стану Ір слугують відхилення у функціонуванні будь-якого з компонентів інсулінового сигнального каскаду. Важлива роль у формуванні порушень функціонування будь-якого з компонентів інсулінового сигнального каскаду відводиться мінеральним елементам. Зокрема, дефіцит Магнію негативно впливає на секрецію та активність інсуліну, що призводить до формування Ір [4]. Дефіцит Цинку призводить до порушення синтезу та секреції нормальної фізіологічної молекули інсуліну [5]. Важливим мікроелементом, який забезпечує реалізацію інсулінового сигналу є Хром. Серед

численних біохімічних ефектів Cr^{3+} найважливішим є його взаємодія з молекулою інсуліну в ході ампліфікації гормонального сигналу. Мідь потенціює гіпоглікемічний ефект інсуліну, прискорює процеси окислення глюкози, гальмує розпад глікогену та сприяє його накопиченню у печінці. Манган є компонентом багатьох ферментів і виконує в організмі ряд важливих функцій, однією з яких є підсилення гіпоглікемічного ефекту інсуліну [6]. Мінеральні елементи відіграють велику роль у процесах вільнорадикального окиснення та у регуляції апоптозу. Так, залізо й мідь, з однієї сторони, виступають ланцюгами вільнорадикальних реакцій, а Цинк і Манган – антиоксидантами, які контролюють окисні процеси. Цинк є селективним інгібітором апоптозу, Манган, Кадмій, свинець – модуляторами апоптозу, Кобальт, Ферум запускають апоптоз [7].

Отже, вивчення патогенезу Ір та ожиріння у контексті стану макро- та мікроелементного забезпечення, розуміння особливостей патогенетичної та терапевтичної значущості рівня макро- та мікроелементів може стати підґрунтям для доопрацювання нових методів профілактики та лікування даних патологій.

Мета дослідження. Визначити вміст мінеральних елементів у гепатоцитах щурів з інсулінорезистентністю, ожирінням, йододефіцитом, інсулінорезистентністю у поєднанні з йододефіцитом та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено на 90 білих нелінійних щурах масою 120–180 г, яких розділили на п'ять дослідних груп: щури з інсулінорезистентністю (Ір) (1-га дослідна група, n=15), тварини з йододефіцитом (Йд) (2-га дослідна група), тварини з інсулінорезистентністю у поєднанні з йододефіцитом (Ір + Йд) (3-я дослідна група, n=15), тварини з ожирінням (О) (4-та дослідна група, n=15), тварини з ожирінням у поєднанні з йододефіцитом (О + Йд) (5-а дослідна група, n=15). Контрольну групу складали 15 інтактних щурів. Розвиток набутої Ір у дослідних тварин відтворювали шляхом додавання до питної води 10% розчину фруктози впродовж 8-тижнів. Розвиток ожиріння та йододефіциту моделювали за допомогою спеціальної дієти. Контрольну групу складали 15 інтактних щурів.

Утримання тварин та експерименти на базі віварію Львівського державного університету фізичної культури ім. Івана Боберського проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П`ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013). Евтаназію здійснювали шляхом декапітації під кетаміновим наркозом (100 мг/кг маси тіла).

У гомогенаті печінки визначали вміст Fe, Ca, Cu, Mg, Zn, Mn, Cr методом атомноабсорбційної спектрофотометрії на спектрофотометрі SPECORD M 40 (Німеччина)[8].

Отримані дані опрацьовані статистично за допомогою програмного забезпечення Excel ("Microsoft", США) і Statisticav.10.1. ("Statsoft", США), методом варіаційної статистики з використанням U-критерію Манна–Уітні та критерію Стьюдента. Статистично достовірно вважали різницю при $p<0,05$.

Результати дослідження. У тварин з Ір встановлено зниження вмісту міді в печінці на 26,9%, у тварин з Йд вміст даного мікроелементу зростає на 20,5%, а у групі тварин з Ір+Йд зростає на 10,1%. Вміст заліза в групі тварин з Ір вищий по відношенню до контролю на 33,7%, у групі тварин з Йд на 38,5%, у тварин з Ір+Йд на 40,8%. Щодо вмісту Кальцію, то у гомогенаті печінки тварин з Ір він вищий порівняно з контролем на 24%, у тварин другої дослідної групи на 26,4%, у тварин 3-ї дослідної групи на 22%. Вміст Магнію у тварин з Ір нижчий порівняно з контролем на 19%, у тварин з Йд на 25,5%, у тварин з Ір+Йд на 29%. Щодо Цинку, то суттєвих коливань вмісту даного мікроелементу не було виявлено. У тварин 1-ї, 2-ї та 3-ї дослідних груп він нижчий порівняно з контролем на 10%, 15% і 11,1% відповідно. Вміст Мангану у тварин з IP нижчий порівняно з контролем на 13,6%, у тварин з Йд на 18,2%, у тварин з Ір+Йд на 14,8%. Щодо Хрому, то нами виявлено вірогідне зниження концентрації даного мікроелементу у тварин групи з Ір на 48%, у тварин 2-ї дослідної групи на 57,5%, у тварин 3-ї дослідної групи на 58%. У групі тварин з О та О+Йд виявили збільшення вмісту міді порівняно з контролем на 27,4% та 36,2% відповідно. Вміст заліза у тварин з О перевищує контроль на 34,8%, у групі тварин з О+Йд на 38,4%. Щодо вмісту Кальцію, то у тварин з О він вищий на 25,7%, а у тварин з О+Йд на 28,4% порівняно з контролем. Показники вмісту Магнію у тварин з О нижчі на 27,3% порівняно з показниками контрольної групи, а у тварин з О+Йд на 28,4%. Щодо Цинку, то суттєвих коливань вмісту даного мікроелементу виявлено не було, у тварин 4-ї та 5-ї дослідних груп він нижчий порівняно з контролем на 18,4% та 23,5% відповідно. Вміст Мангану у групі тварин з О знизився на 14,8%, а у групі О+Йд вміст даного мікроелементу знизився на 16,2% порівняно з контролем. Щодо Хрому, то нами виявлено вірогідне зниження концентрації даного мікроелементу у тварин групи з О на 58,1% та у групі тварин з О+Йд на 56,2% (**табл. 1**).

Таблиця 1 – вміст біоелементів у печінці щурів з ісулінорезистентністю (Ір), йододефіцитом (Йд), інсулінорезистентністю у поєднанні йододефіцитом (Ір + Йд), ожирінням у поєднанні з йододефіцитом (О+Йд) та ожирінням (О) (M±m; n=15)

МЕ	Контроль	Ір	Ір + Йд	О + Йд	О
Cu, мг/кг	3,27±0,52	2,39±0,5*	3,6±0,65	4,46±0,23*	4,17±0,20
Fe, мг/кг	55,12±3,60	73,70±10,89*	77,62±9,13*	74,21±12,82*	73,93±11,69*
Ca, мг/кг	30,13±3,43	37,36±3,45*	36,73±3,35*	38,68±4,29*	37,86±4,06*
Mg, мг/кг	180,46±15,39	146,17±13,44*	128,18±24,19*	129,24±8,55*	131,20±5*
Zn, мг/кг	23,32±2,58	20,99±2,78	20,73±3,56	17,84±1,36	19,02±0,88
Mn, мг/кг	1,83±0,30	1,58±0,27	1,56±0,18	1,53±0,38	1,56±0,21
Cr, мг/кг	0,05±0,02	0.024±0,005*	0,029±0,006	0,022±0,004	0,021±0,02

Примітка: * – достовірна різниця між показниками дослідних груп і контролем (p <0,05).

Обговорення отриманих результатів. Зниження вмісту міді у групі тварин з Ір, ймовірно, можна пояснити розвитком патологічного процесу в печінці, котрий супроводжується руйнуванням гепатоцитів і виходом у кров речовин, котрі містять мідь. Зниження вмісту міді може призводити до зниження активності мідьзалежних металоферментів, і, як результат, до посилення процесів перекисного окиснення ліпідів, окисної модифікації білків, деструкції нуклеїнових кислот, вивільнення цитокінів, порушень функціонального стану та розвитку патологічного процесу. А зростання вмісту міді у групах тварин з Йд, Ір+Йд, О та О+Йд ймовірно пов'язано з експресією Zn, Cuвмісних супероксиддисмутаз і металотіонеїнів [9]. З літературних джерел відомо, що патологічний процес у печінці може спричиняти зміни метаболізму заліза. Враховуючи, що основною функцією заліза є його участь в окисно-відновних реакціях, отриманий результат можна пояснити посиленням окисних процесів у гепатоцитах [10]. Підвищення рівня Кальцію у гепатоцитах, можливо, пов'язане із запуском мітохондріального апоптозного сигнального каскаду, оскільки даний катіон відіграє важливу роль у механізмах загибелі клітин печінки [11]. Як відомо з літературних джерел, розвиток інсулінорезистентності асоціюється, перш за все, з дефіцитом Магнію. За даними клінічних і фундаментальних досліджень, Магній проявляє гепатопротекторну дію. Видалення Магнію з гепатоцитів може бути пов'язано зі зниженням вмісту АТФ. Досліджено, що іони Магнію виступають есенційними кофакторами багатьох ферментів, які беруть участь в обміні вуглеводів і жирів, а низький його рівень підвищує індекс атерогенності, що є фактором аліментарного ожиріння [12]. Порушення метаболізму гепатоцитів веде до генерування АФК, які спричиняють вивільнення Цинку з білків, призводячи до їх дисфункції. Зниження вмісту даного мікроелементу порівняно до контролю було незначним у гепатоцитах тварин п'яти дослідних груп [13]. Манган є важливим біоелементом, котрий підсилює гіпоглікемічний ефект інсуліну, протидіє жировій дегенерації печінки. Тенденцію до зниження його вмісту у тварин всіх дослідних груп можна пояснити розвитком патологічного процесу у гепатоцитах. Порушення метаболізму в печінці зумовлює різке зниження вмісту Хрому [14].

Висновки. Отримані результати демонструють зміни вмісту мінеральних елементів у групах тварин з інсулінорезистентністю, йододефіцитом, інсулінорезистентністю у поєднанні з йододефіцитом, ожирінням та ожирінням у поєднанні з йододефіцитом.

Перспективою подальших досліджень є дослідження особливостей метаболізму біоелементів, з метою поглибленого розуміння біохімічних механізмів розвитку даних патологій.

References

1. Mayorov AYU. Insulinorezistentnost' v patogeneze sakharnogo diabeta 2 tipa [Insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus]. *Sakharnyy diabet*. 2011;1:35-43. [Russian]
2. Kobylyak NM, Mykhal'chyshyn HP, Savchynyuk OA, Falalyeyeva TM. Patofiziolohichna rol' adyponektynu v rozvytku ozhyrinnya ta suputnikh zakhvoryuvan' [Pathophysiological role of adiponectin in the development of obesity and comorbidities]. *Myr medytsyny y byolohyy*. 2013;2-3(40):81-87. [Ukrainian]
3. Marushchak MI, Antonyshyn IV, Habor HH, Brzhys'kyy AV. Vplyv dysbalansu mikroelementiv na rehulyatsiyu apoptozu v shchuriv z alimentarnym ozhyrinnyam [The effect of micronutrient imbalance on the regulation of apoptosis in rats with alimentary obesity]. *Visnyk naukovykh doslidzhen*. 2015;3:97-100. [Ukrainian]. doi: 10.11603/2415-8798.2015.3.5206

4. Sales CH, Pedrosa LF, Lima JG, Lemos TM, Colli C. Influence of magnesium status and magnesium intake on the blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Clin Nutr*. 2011 Jun;30(3):359-64. PMID: 21288611. doi: 10.1016/j.clnu.2010.12.011
5. Sörensen-Zender I, Beneke J, Schmidt BM, Menne J, Haller H, Schmitt R. Zincalpha 2glycoprotein in patients with acute and chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013 Jul 12;14:145. PMID: 23849457 PMCID: PMC3717003. doi: 10.1186/1471-2369-14-145
6. Suslyk HI, Kapustyns'ka OS, Hyryavenko OYA. Rol' makro- ta mikroelementiv u patohenezi tsukrovoho diabetu 2-ho typu [The role of macro- and microelements in the pathogenesis of type 2 diabetes]. *Klinichna endokrynolohiya ta endokrynna khirurhiya.* 2014;2:19-24. [Ukrainian]
7. Tsuchiya H, Sakabe T, Akechi Y, Ikeda R, Nishio R, Terabayashi K, et al. A close association of abnormal iron metabolism with steatosis in the mice fed a choline-deficient diet. *Biol Pharm Bull.* 2010;33(7):1101-4. PMID: 20606296. doi: 10.1248/bpb.33.1101
8. Vlizlo VV, Fedoruk RS, Ratych IT. *Laboratorni metody doslidzhen' u biolohiyi, tvarynnytstvi ta veterynarniy medytsyni* [Laboratory research methods in biology, animal husbandry and veterinary medicine]. Lviv; 2012. 762 s.; s. 305-306. [Ukrainian]
9. Stepanets' IO, Kudryavtseva, AH, Kharchenko OI, Voytenko VV, Ostapchenko LI. Aktyvnist' alkohol'dehidrohenazy ta vmist bioelementiv u tkanynakh pechinky shchuriv za umov rozvytku alkohol'noyi intoksykatsiyi [Alcohol dehydrogenase activity and the content of bioelements in the liver tissues of rats under conditions of alcohol intoxication]. *Visnyk Kharkivs'koho natsional'noho universytetu imeni VN Karazina. Seriya: Biolohiya*. 2013;17(1056):37-43. [Ukrainian]
10. Berezenko VS, Mostovenko RV, Dyba MB. Rol' porushen' obminu zaliza v prohresuvanni khronichnykh virusnykh hepatytiv [The role of iron metabolism disorders in the progression of chronic viral hepatitis]. *Suchasna pediatriya*. 2012;2(42):102-105. [Ukrainian]
11. Garcin I, Tordjmann T. Calcium signaling and liver regeneration. *Int J Hepatol.* 2012; 2012:630670. PMID: 23119169. PMCID: PMC3479951. doi: 10.1155/2012/630670
12. Gromova OA, Fedotova LE, Grishina TR. Rol' magniya v formirovanii metabolicheskogo sindroma, korrektsii izbytochnogo vesa i ozhireniya u detey i podrostkov [The role of magnesium in the formation of metabolic syndrome, correction of overweight and obesity in children and adolescents]. *Pediatriya.* 2014;93:2. [Russian]
13. García OP, Ronquillo D, Caamaño Mdel C, Camacho M, Long KZ, Rosado JL. Zinc, vitamin A, and vitamin C status are associated with leptin concentrations and obesity in Mexican women: results from a crosssectional study. *Nutr Metab (Lond).* 2012 Jun 15;9(1):59. PMID: 22703731. PMCID: PMC3406981. doi: 10.1186/1743-7075-9-59
14. Zhao C, Wang H, Zhang J, Feng L. Correlations of trace elements, glucose and body compositions in type 2 diabetics. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2009;37(5):600-601.
15. Massey VL, Arteel GE. Acute alcohol-induced liver injure. *Front Physiol*. 2012 Jun 12;3:193. PMID: 22701432. PMCID: PMC3372892. doi: 10.3389/fphys.2012.00193

УДК 577.118:591.147

СОДЕРЖАНИЕ МИНЕРАЛЬНЫХ ЭЛЕМЕНТОВ В ТКАНИ ПЕЧЕНИ КРЫС С ПРИОБРЕТЕННОЙ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТЬЮ И ОЖИРЕНИЕМ В СОЧЕТАНИИ С ЙОДОДЕФИЦИТОМ

Гложик И. З.

Резюме. *Цель* – определение содержания минеральных элементов в гепатоцитах крыс с инсулинорезистентностью, ожирением, йододефицитом, инсулинорезистентностью в сочетании с йододефицитом и ожирением в сочетании с йододефицитом.

Материалы и методы. В гомогенате печени определяли содержание Fe, Ca, Cu, Mg, Zn, Mn, Cr методом атомно-абсорбционной спектрометрии на спектрофотометре SPECORD M 40 (Германия).

Результаты. Выявлено увеличение содержания меди во всех опытных группах, за исключением группы животных с инсулинорезистентностью. Там этот показатель снизился на 26,9%. Содержание железа и кальция выросло во всех опытных группах, показатели содержания Магния, Мангана, Цинка и Хрома были ниже по сравнению с контролем. Наибольшая разница по содержанию Магния обнаружена между контрольной группой и животными группы с инсулинорезистентностью в сочетании с йододефицитом. Что касается Цинка, то существенных колебаний содержания данного микроэлемента обнаружено не было, у животных 4-й и 5-й опытных групп он ниже по сравнению с контролем на 18,4% и 23,5% соответственно. Содержание Мангана в группе животных с ожирением снизилось на 14,8%, а в группе ожирением в сочетании с йододефицитом содержание данного микроэлемента снизилось на 16,2% по сравнению с контролем. Что касается Хрома, то мы выявили вероятное снижение концентрации

данного микроэлемента у животных группы с ожирением на 58,1% и в группе животных с ожирением в сочетании с йододефицитом на 56,2%.

Выводы. Полученные результаты показывают изменения содержания минеральных элементов в группах животных с инсулинорезистентностью, йододефицитом, инсулинорезистентностью в сочетании с йододефицитом, ожирением и ожирением в сочетании с йододефицитом.

Ключевые слова: макроэлементы, микроэлементы, инсулин.

UDC 577.118:591.147

Content of Mineral Elements in Rat Liver Tissue with Acquired Insulin Resistance and Obesity in Combination with Iodine

Hlozhyk I. Z.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the content of mineral elements in the hepatocytes of rats with insulin resistance, obesity, iodine deficiency, insulin resistance in combination with iodine deficiency and obesity in combination with iodine deficiency.

Materials and methods. The study was performed on 90 white nonlinear rats weighing 120-180 g, which were divided into five experimental groups: rats with insulin resistance (1st experimental group, n = 15), animals with iodine deficiency (2nd experimental group), animals with insulin resistance in combination with iodine deficiency (3rd experimental group, n = 15), obese animals (4th experimental group, n = 15), obese animals in combined with iodine deficiency (5th experimental group, n = 15). The control group consisted of 15 intact rats. The content of Fe, Ca, Cu, Mg, Zn, Mn, Cr in the liver homogenate was determined by atomic absorption spectrometry on a SPECORD M 40 spectrophotometer (Germany).

Results and discussion. In animals with insulin resistance, there was a decrease in the content of copper in the liver by 26.9%, in animals with iodine deficiency the content of this trace element increased by 20.5%, and in the group of animals with insulin resistance in combination with iodine deficiency it increased by 10.1%. The iron content in the group of animals with insulin resistance is higher in relation to the control by 33.7%, in the group of animals with iodine deficiency – by 38.5%, in animals with insulin resistance in combination with iodine deficiency – by 40.8%. Regarding the content of Calcium, in the liver homogenate of animals with insulin resistance it is higher compared to the control by 24%, in animals of the second experimental group –by 26.4%, in animals of the 3rd experimental group – by 22%. The Magnesium content in animals with insulin resitance is lower compared to the control by 19%, in animals with iodine deficiency – by 25.5%, in animals with insulin resistance in combination with iodine deficiency – by 29%. As for Zinc, no significant fluctuations in the content of this trace element were detected. In animals of the 1st, 2nd and 3rd experimental groups it is lower compared to the control by 10%, 15% and 11.1%, respectively. The Manganese content in animals with insulin resistance is lower compared to the control by 13.6%, in animals with iodine deficiency – by 18.2%, in animals with insulin resistance in combination with iodine deficiency – by 14.8%. With regard to chromium, we found a probable decrease in the concentration of this trace element in animals of the group with insulin resistance by 48%, in animals of the 2nd experimental group – by 57.5%, in animals of the 3rd experimental group – by 58%. In the group of animals with obesity and obesity in combined with iodine deficiency we found an increase in copper content compared to the control by 27.4% and 36.2%, respectively. The iron content in animals with obesity exceeds the control by 34.8%, in the group of animals with obesity in combined with iodine deficiency – by 38.4%. Regarding the content of Calcium, in animals with obesity it is higher by 25.7%, and in animals with obesity in combined with iodine deficiency – by 28.4% compared to the control. Magnesium content in animals with obesity is lower by 27.3% compared to the control group, and in animals with obesity in combined with iodine deficiency – by 28.4%. Regarding Zinc, no significant fluctuations in the content of this trace element were detected. In animals of the 4th and 5th experimental groups it is lower compared to the control by 18.4% and 23.5%, respectively. The content of Manganese in the group of animals with obesity decreased by 14.8%, and in the group with obesity in combined with iodine deficiency the content of this trace element decreased by 16.2% compared to the control. With regard to chromium, we found a probable decrease in the concentration of this trace element in animals of the group with obesity by 58.1% and in the group of animals with obesity in combined with iodine deficiency by 56.2%.

Conclusion. The obtained results demonstrate changes in the content of mineral elements in groups of animals with insulin resistance, iodine deficiency, insulin resistance in combination with iodine deficiency, obesity and obesity in combination with iodine deficiency.

Keywords: macronutrients, microelements, insulin.

ORCID and contributionship:
Iryna Z. Hlozhyk : 0000-0002-5467-9229 [A-F]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Iryna Z. Hlozhyk
Lviv State University of Physical Culture named after Ivan Bobersky,
Department of biochemistry and hygiene
11, Kostiushka Str., Lviv 79000, Ukraine
tel. +380677565516, e-mail: glozyk.ira@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.245
УДК 616.432-091-092.9:613.63
Гринцова Н. Б., Романюк А. М., Тімакова О.О., Хрін Д. Р.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ГІПОФІЗА СТАТЕВОЗРІЛИХ ЩУРІВ ЗА УМОВИ РЕАДАПТАЦІЙНИХ ПЕРЕБУДОВ ДО ДОВГОТРИВАЛОГО ВПЛИВУ КОМПЛЕКСУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА КОРЕКЦІЇ L-ТОКОФЕРОЛОМ

Сумський державний університет, Медичний інститут, Україна

Метою роботи стало вивчення морфофункціональних перебудов структурних компонентів аденогіпофіза статевозрілих щурів-самців за умови 30-ти добового терміну реадаптації до довготривалого впливу солей важких металів (цинку, міді, заліза, марганцю, свинцю та хрому), поєднаного з корекцією L-токоферолом.

Матеріал та методи. Експеримент проведений на 24 білих статевозрілих щурах-самцях, що були розподілені на 1 контрольну та 1 експериментальну групу. Експериментальну групу склали щури, які на протязі 30 діб вживали звичайну питну воду після 90-то добового отримання до раціону води, насиченої комбінацією солей важких металів: цинку ($ZnSO4 \cdot 7H2O$) – 5 мг/л, міді ($CuSO4 \cdot 5H2O$) – 1 мг/л, заліза ($FeSO4$) – 10 мг/л, марганцю ($MnSO4 \cdot 5H2O$) – 0,1 мг/л, свинцю ($Pb(NO3)2$) – 0,1 мг/л та хрому ($K2Cr2O7$) – 0,1 мг/л та коректора L-токоферолу.

Результати. За умов 30-ти добового терміну реадаптації до дії комплексу солей важких металів, поєднаної з прийомом препарату-коректора L-токоферолу, у структурних компонентах гіпофіза розвивалися морфологічні перебудови, що носили неспецифічний поліморфній характер: спостерігалася компенсаторна гіпертрофія та підвищена васкуляризація гіпофіза, поліпшувався стан реологічних властивостей крові, збільшувалася кількість хромофілів та зменшувалася кількість хромофобів, зникали процеси кістоутворення, зменшувалося напруження зі сторони адаптивно-пристосувальних процесів у гландулоцитах аденогіпофіза, а саме їх секреторної активності, значно збільшувалася експресія рецепторів Hsp90α у цитоплазмі аденоцитів. До негативних перебудов відносились збільшене значення волокнистого компонента сполучної тканини міжтрабекулярних просторів, підвищена колагенізація стінки вен та капілярів, збереження стромального набряку, повнокров'я гемокапілярів, присутність незначної кількості аденоцитів з ознаками вакуолізації цитоплазми, балонної дистрофії.

Висновки. Комплексне дослідження структурних компонентів аденогіпофіза піддослідних тварин за умови 30-ти добового терміну реадаптації до довготривалих термінів споживання солей важких металів та корекції L-токоферолом, безумовно, вказують на низку адаптаційних та регенераторних морфофункціональних змін, що направлені на зменшення напруження адаптивних процесів зі сторони аденогіпофіза у відповідь на відміну дії стресорного фактору.

Ключові слова: гіпофіз, солі важких металів, реадаптація, L-токоферол.

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», № держ. реєстрації 0118U006611 та планової наукової теми кафедри патологічної анатомії «Сучасні погляди на морфогенез загальнопатологічних процесів», № держ. реєстрації 0119U100887.

Вступ. Нейроендокринна система є регулятором процесів життєдіяльності організму, однак серед усіх систем організму підлягає першочерговій загрозі інтоксикації та дестабілізації, наслідки якої вкрай небезпечні для життєвих функцій [1]. Роль гіпофіза у регуляції функціональних порушень гормонального гомеостазу при різних патологічних станах надзвичайно важлива. Суттєве місце серед екзогенних чинників займають солі важких металів, які є особливо небезпечними з погляду на їх токсичність і розповсюдженість, як на території України, так і інших країн світу [2]. В окремих північних регіонах України відмічається підвищене накопичення в ґрунті та питній воді солей важких металів, що негативно впливають на здоров'я населення та стають фактором ризику розвитку багатьох захворювань [3]. Відомо, що гіпофіз та надниркові являються морфологічним субстратом стрес-реалізуючих систем організму, що забезпечують розвиток компенсаторно-пристосувальних процесів у відповідь на дію екстремальних чинників [4]. Важкі метали призводять до розладу

антиоксидантного захисту та викликають посилення вільнорадикального окиснення (ВРО). Продукти ВРО ушкоджують білки, тіолові сполуки, нуклеотидфосфати, змінюють ступінь гліколізу, ушкоджують ядерну ДНК [5]. Питання пошуку компенсаторних резервів організму й активізації його природних захисних сил в умовах критичної екологічної ситуації навколишнього середовища є актуальною проблемою сьогодення. На сьогоднішній час добре відомі роботи що до використання фармакологічних засобів для корекції впливу хімічних засобів та порушення водно-сольового обміну на гіпофіз піддослідних тварин. Так, вивчено протекторну дію метиленової сині для корекції впливу нітратів на проміжну частку гіпофіза [6], препарату «Тівортін» для корекції впливу гіпергідратаційних порушень на аденогіпофіз щурів у віковому аспекті [7] та інш. Але, вивченню протекторної дії L-токоферолу для корекції впливу солей важких металів на гіпофіз статевозрілих щурів присвячені поодинокі роботи [4]. Вибір в даній роботі препарата-коректора обумовлений тим, що однією з патогенетичних ланок дії солей важких металів на організм є посилення процесів перекісного окиснення ліпідів, а L-токоферол є найбільш потужним природним антиоксидантом [4, 8]. Актуальність проблеми спонукало авторів до вивчення цієї важливої проблеми екологічної морфології.

Метою дослідження стало вивчення морфофункціональних перебудов структурних компонентів аденогіпофіза статевозрілих щурів-самців за умови 30-ти добового терміну реадаптації до довготривалого впливу солей важких металів (цинку, міді, заліза, марганцю, свинцю та хрому), поєднаного з корекцією L-токоферолом.

Матеріал та методи дослідження. Експеримент проведений на 24 білих статевозрілих щурах-самцях масою 250-300г, віком 7-8 місяців, що були розподілені на 2 групи (контрольну та експериментальну). Щури обох груп утримувалися у звичайних умовах віварію, на стандартному питному та харчовому раціоні. Експериментальну групу склали щури, які на протязі 30 діб вживали звичайну питну воду після 90-то добового отримання до раціону води, насиченої комбінацією солей важких металів: цинку ($ZnSO4 \cdot 7H2O$) – 5 мг/л, міді ($CuSO4 \cdot 5H2O$) – 1 мг/л, заліза ($FeSO4$) – 10 мг/л, марганцю ($MnSO4 \cdot 5H2O$) – 0,1 мг/л, свинцю ($Pb(NO3)2$) – 0,1 мг/л та хрому ($K2Cr2O7$) – 0,1 мг/л та коректора L-токоферолу. З метою корекції впливу негативної дії суміші солей важких металів у підвищених концентраціях використовували синтетичний препарат з діючою речовиною альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е) у вигляді 10% (100 мг/мл) масляного розчину (20 мл в флаконі). Згідно рекомендацій виробника добова середня доза для дорослої людини становить 100 мг. Для розрахунку дози для лабораторного щура [9] дозу вітаміну Е розраховували з врахуванням видової приналежності за формулою: Доза для щура (на 1 кг маси) = r×доза для людини / (R×70). Де r – коефіцієнт видової приналежності для щура (r = 3,62), R – коефіцієнт видової приналежності для людини (R = 0,57). Так як середня терапевтична доза препарату для людини середньою масою 70 кг складає 100 мг/кг, то кількість вітаміну Е для щурів буде наступною: Доза для щура =3,62×100мг/(0,57×70кг)=9,1мг/кг. Така кількість препарату для щура відповідної маси становить 2,0 мг /1 раз на добу (відповідно 1 крапля препарату з очної піпетки, як додаток до звичайної питної води). Групи піддослідних тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під тіопенталовим наркозом на 120-ту добу від початку досліду. З черепної коробки щурів вилучали гіпофіз згідно розробленої авторами оригінальної методики [10].

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П`ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Для вивчення морфологічних, морфометричних та імуногістохімічних перебудов у аденогіпофізі застосовували загальноприйняті методики мікроанатомічного (гістологічного) методу дослідження. Зрізи фарбували гематоксилін-еозином та за Масоном-Голднером. Загальний морфологічний та морфометричний аналіз проводили за допомогою світлооптичного мікроскопа «Zeiss Primo Star», з об'єктивами х10, х20, х40, бінокулярами 7, 10. Фотодокументування отриманих результатів проводили цифровою відеокамерою «Axiocam ERC 5S Zeiss».

Визначення експресії маркера проліферації Кі-67 та маркера білка теплового шоку 90 (Hsp90α) проводили на депарафінованих зрізах товщиною 4–5 мкм згідно рекомендацій виробника. Демаскування антигенів проходило у водяній бані «ВБ-4» при температурі 97-98^{0}С. Реакція антиген-антитіло була візуалізована з використанням системи детекції «UltraVision Quanto Detection System HRP DAB Chromogen» («Thermo scientific», США), яка включала блокування ендогенної активності пероксидази перекисnем водню, блокування неспецифічного фонового забарвлення з використанням «Ultra V block», посилення реакції «Primary Antibody Amplifier Quanto» та кінцева візуалізація діамінобензидином (ДАБ) з дозабарвленням ядер

гематоксиліном Маєра [11]. Для імуногістохімічної реакції використовували панель антитіл («Thermo scientific», США): кролячі моноклональні антитіла (клон SP6) з титром 1:100 та кролячі поліклональні антитіла до білка Hsp90α з титром 1:200 згідно рекомендацій виробника. Оцінку експресії маркера проліферації Кі-67 проводили по кількості забарвлених ядер. Результат виражався у відсотках і оцінювався за прийнятою шкалою: 1) негативна реакція (-), 2) 0-20% - слабкий рівень експресії (+), 3) 21-50% - помірний рівень експресії (++), 4) 51-100% - значний рівень експресії (+++) [12].

Оцінку експресії маркера Hsp90α проводили по кількості забарвлених ядер та цитоплазми клітин залози. Результат виражався у відсотках і оцінювався за прийнятою шкалою у випадку позитивної реакції: слабопозитивна (1 бал), помірнопозитивна (2 бали) та сильнопозитивна (3 бали) реакція, враховуючи кількість клітин та інтенсивність їх забарвлення [12]. Обробка цифрових результатів виконувалася прикладними статистичними методами за допомогою текстового редактора Microsoft Word Excell 2010 з додатком AtteStat 12.0.5. Достовірність розходження експериментальних і контрольних даних морфометричних показників оцінювали з використанням критерію Стьюдента, достатньою вважали ймовірність похибки менше 5% (p≤0,05).

Результати дослідження. 30-ти добовий термін реадаптації до 90-то добового надходження до організму піддослідних тварин солей важких металів, поєднаного з прийомом L-токоферолу, виявив декотре зменшення виразності низки негативних морфологічних явищ, що були присутні у аденогіпофізі тварин 90-то добового терміну досліду [13]. Так, виразність волокнистого компонента сполучної тканини залози була помірною у порівнянні з показниками контрольних тварин. Товщина капсули гіпофіза була менша за показники контрольних тварин на 50,3% (P<0,05, t=3,86) (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Результати органометрії гіпофіза експериментальних тварин за умови 30-ти добового терміну реадаптації до довготривалого впливу солей важких металів та корекції L-токоферолом (X±Sx).

Показник	Серії	
	щури контрольної групи, n=6	щури експериментальної групи, n=6
Довжина гіпофіза, мм	7,92±0,83	10,34±1,02
Ширина гіпофіза, мм	4,26±0,19	6,67±0,74***
Товщина капсули, мкм	3,52±0,27	1,75±0,37**

Примітки: різниця між показниками контролю і експерименту: * ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p≤0,001.

Однак, при забарвленні препаратів трихромом за Масоном–Голднером у паренхімі залози спостерігалася збільшена колагенізація стінки вен, капілярів та більша виразність сполучнотканинного компонента міжтрабекулярних просторів. Зберігався стромальний набряк, повнокров'я гемокапілярів, хоча ступінь виразності цих морфологічних перебудов дещо зменшувалася у порівнянні з показниками тварин попереднього терміну експерименту [13]. Так, площа просвіту судин зменшувалася на 47,3% (P<0,001, t=13,0) відносно показників контрольних тварин (**табл. 2**). Крім того, поліпшувався і стан реологічних властивостей крові, однак, на декотрих ділянках у просвіті крупних судин ще зберігалося сладжування еритроцитів до інтіми та незначне просякання клітин крові у позасудинний простір з формуванням діапедезних

Таблиця 2 – Результати морфометричного дослідження аденогіпофіза статевозрілих щурів за умови 30-ти добового терміну реадаптації до довготривалого впливу солей важких металів та корекції L-токоферолом (X±Sx)

Показник	Групи лабораторних тварин	
	щури контрольної групи, n=6	щури експериментальної групи, n=6
Великий діаметр тіл аденоцитів, мкм	4,04±0,31	4,51±0,44
Малий діаметр тіл аденоцитів, мкм	2,72±0,1	2,5±0,2
Площа перетину тіл аденоцитів, мкм^2	89,9±7,13	70,25±3,96*
Великий діаметр ядер аденоцитів, мкм	2,42 ±0,15	2,18±0,13
Малий діаметр ядер аденоцитів, мкм	1,52±0,15	1,49±0,06
Площа перетину ядер аденоцитів, мкм^2	33,07±1,87	33,52±2,09
Площа цитоплазми аденоцитів, мкм^2	56,83±0,13	36,73±1,27***
Ядерно-цитоплазматичне співвідношення	1:0,5±0,08	1:0,91±1,06**
Оптична щільність ядра, у.о.	77,47±5,03	128,94±6,81***
Оптична щільність цитоплазми, у.о.	106,19±4,98	147,27±5,6***
Середній діаметр каріона (СДК)	1,92±0,42	1,8±0,61
Площа судин, мкм^2	215,83±5,96	113,64±5,12***

Примітки: різниця між показниками контролю і експерименту: * ≤ 0,05; ** p ≤ 0,01; *** p≤0,001.

крововиливів невеликих розмірів. Збільшувалася площа васкуляризації залози **(рис. 1).**

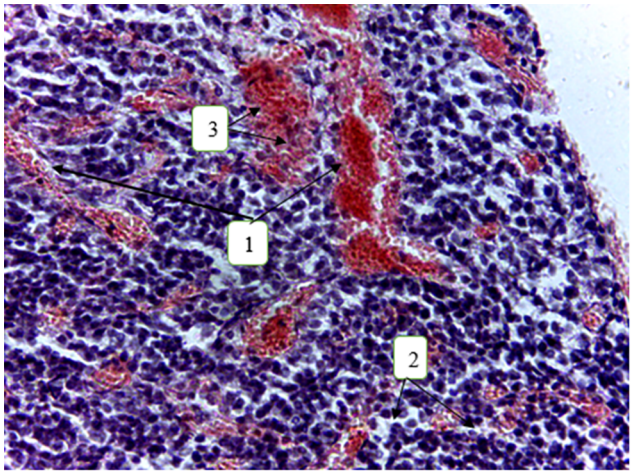

Рис. 1 – Морфологічні перебудови структурних компонентів гіпофіза за умови 30-ти добової реадаптації до 90-ти добового впливу солей важких металів та корекції L-токоферолом: 1 – венозне та капілярне повнокров'я; 2 – набряк сполучнотканинних трабекул; 3 – діапедезний крововилив. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення ×400

Як і у тварин попереднього терміну досліду спостерігалася гіпертрофія залози. Так, довжина та ширина гіпофіза збільшувалися, відповідно, на 30,5% (P >0,05) та на 56,6% (P<0,001, t=8,08) у порівнянні з показниками контрольних тварин (**табл. 1**). При дослідженні паренхіми залози фарбуванням за Масоном–Голднером звертали на себе увагу позитивні морфологічні перебудови зі сторони клітинного складу аденогіпофіза та секреторної активності гландулоцитів. Так, на 30-ту добу реадаптивних змін у складі епітеліальних трабекул експериментальних тварин обох статей спостерігалося збільшення кількості хромофілів та зменшення кількості хромофобів у порівнянні з показниками тварин попереднього терміну досліду [13]. Поліпшувався стан секреторної активності хромофілів, що виявлялося у збільшенні ступеня інтенсивності фарбування клітин (**рис. 2**). На окремих периферійних ділянках залози виявлялися аденоцити з ознаками вакуолізації цитоплазми, що розташовувалися у групах значних розмірів.

Морфологія клітин аденогіпофіза вказувала на декотре зменшення напруження зі сторони секреторної активності гландулоцитів. У периферійних ділянках, субкапсулярно розташовувалися групи аденоцити з ознаками вакуолізації цитоплазми, балонної дистрофії. Ядра таких клітин часто були просвітленими, з маргінацією хроматина. Практично всі ядра клітин такого типу мали гіперхромне, гіпертрофоване ядерце, що добре контурувалося на фоні просвітленої каріоплазми. Але процесів кістоутворення у паренхімі не спостерігалося.

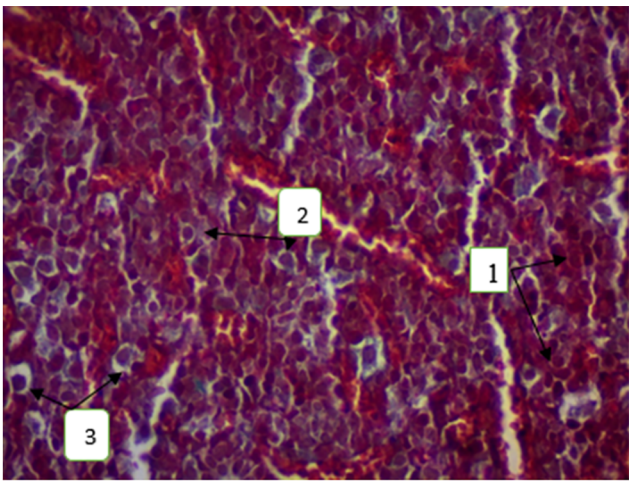

Рис. 2 – Клітинний склад аденогіпофіза експериментальних щурів за умови 30-ти добового терміну реадаптації до 90-ти добового впливу солей важких металів та корекції L-токоферолом: 1 – хромофільні ацидофіли; 2 – базофіли; 3 – хромофоби. Забарвлення: за Масоном-Голднером. Збільшення х400

Переважна кількість клітин паренхіми мала нормота гіперхромну цитоплазму та гіперхромні овальні та округлі ядра, але кількість гетерохроматину у них зменшувалася, про що свідчать показники їх оптичної щільності. Невеликий відсоток ядер клітин мали ознаки пікнозу та часткового лізису. Морфологічні ознаки клітин підтверджувалися їх морфометричними показниками. Лінійні показники ядер аденоцитів зменшувалися відносно показників контрольних тварин. Так, на 9,9% (P>0,05) зменшувався показник великого діаметра ядер клітин, а на 2% (P>0,05) - показник їх малого діаметра стосовно показників контрольних тварин. Показник великого діаметра тіл клітин збільшувався на 11,6% (P>0,05), а малого діаметра тіл клітин зменшувався на 8,1% (P>0,05) стосовно показників контрольних тварин. Показники площі перетину тіл аденоцитів зменшувалися на 21,8% (P<0,05, t=2,41), а показники площі перетину цитоплазми аденоцитів - на 35,4% (P<0,001, t=15,74) відносно показників контрольних тварин. Площа ядра збільшувалася відносно показників контрольних тварин на 1,4% (P>0,05), а середній діаметр каріона, навпаки, зменшувався відносно показників контрольних тварин на 6,2% (P>0,05). Загальні показники ядерно-цитоплазматичного співвідношення у клітинах складали 1:0,91 та збільшувалися стосовно показників контрольних тварин на 82% (P<0,01, t=4,1). Оптична щільність ядер аденоцитів збільшувалася на 66,4% (P<0,001, t=6,08), а оптична щільність цитоплазми аденоцитів - на 38,7% (P<0,001, t=5,48) у порівнянні з показниками контрольних тварин (**табл. 2**). Результати імуногістохімічного дослідження маркера проліферативної активності Ki-67 у аденогіпофізі тварин 30-ти

добового терміну реадаптації виявили слабко-позитивну експресію до цього маркера у 7-9% ядер аденоцитів, що перевищувало показники тварин попереднього терміну експерименту [13]. Інтенсивність забарвлення ядер фібробластів оцінювалася як помірна (++) (**рис. 3**). На цьому терміні реадаптації спостерігалося значне збільшення експресії рецепторів Hsp90α у цитоплазмі аденоцитів гіпофіза у порівнянні з тваринами попереднього терміну експерименту. Спостерігалася дифузна виразно-позитивна реакція цитоплазматичного типу що до експресії Hsp90α у цитоплазмі 87-90% клітин (**рис. 4**).

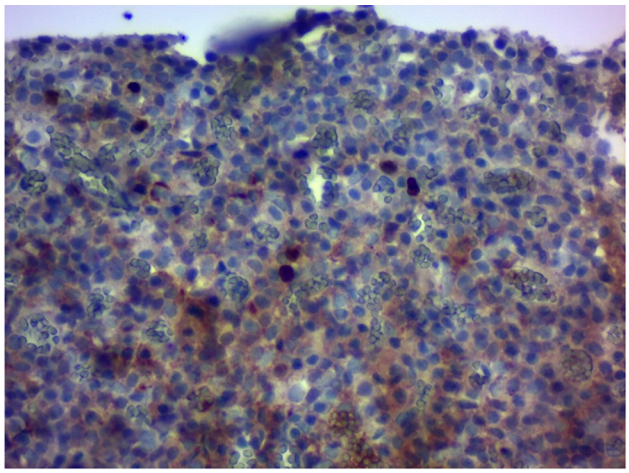

Рис. 3 – Експресія Кі-67 у ядрах аденоцитів аденогіпофіза тварин за умови 30-ти добового терміну реадаптації до 90-ти добового впливу солей важких металів та вживання препарату-коректора а-токоферолу. Збільшення × 400

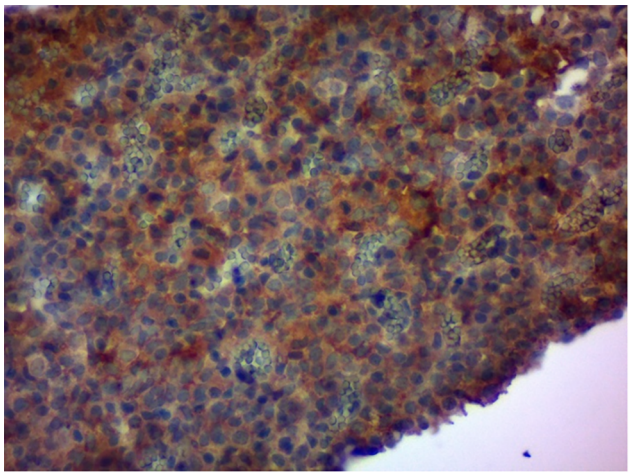

Рис. 4 – Експресія Hsp90α у цитоплазмі аденоцитів аденогіпофіза експериментальних тварин за умови 30-ти добового терміну реадаптації до 90-ти добового впливу солей важких металів та вживання препарату-коректора а-токоферолу: 1 – виразно-позитивна експресія Hsp90α у цитоплазмі аденоцитів. Імуногістохімічне дослідження експресії Hsp90α. Збільшення ×400

Обговорення отриманих результатів. За умови 30-ти добового терміну реадаптації до дії комплексу солей важких металів, поєднаної з прийомом препарату-коректора L-токоферолу, у структурних компонентах гіпофіза розвивалися морфологічні перебудови, що носили неспецифічний поліморфній характер. Відновлення гістоструктури залози свідчило про розвиток у органі адаптаційних та регенераторних процесів, направлених на нівелювання стрес-реакції та низки гіпоксичних явищ, спричинених попереднім впливом солей важких металів [14]. До позитивних структурних морфологічних перебудов можливо віднести декотре зменшення виразності низки негативних морфологічних явищ, що були присутні у аденогіпофізі тварин 90-то добового терміну надходження до організму солей важких металів та корекції L-токоферолом. Як і у тварин попереднього терміну експерименту, спостерігалася компенсаторна гіпертрофія та підвищена васкуляризація залози. У результаті виразного набряку та повнокров'я виявлялася гіпертрофія органу, що корелює з дослідженнями інших авторів [15]. Поліпшувався стан реологічних властивостей крові, однак, ще зберігалися окремі фігури сладжування та збільшеного просякання судинної стінки з формуванням діапедезних крововиливів невеликих розмірів. Крім того, виявлялися позитивні морфологічні перебудови і зі сторони клітинного складу аденогіпофіза та секреторної активності гландулоцитів: виявлялося збільшення кількості хромофілів та зменшення кількості хромофобів у порівнянні з показниками тварин 90-то добового терміну вживання солей важких металів та L-токоферолу. Поліпшувався стан секреторної активності хромофілів, що виявлялося у збільшенні ступеня інтенсивності фарбування клітин та збільшення у препаратах кількості клітин з ядрами, що мали ядерця. Процесів кістоутворення у паренхімі не спостерігалося. Морфологія клітин аденогіпофіза вказувала на декотре зменшення напруження зі сторони секреторної активності гландулоцитів у порівнянні з показниками тварин 90-то добового терміну вживання солей важких металів та L-токоферолу. На це вказували морфометричні показники аденоцитів, більшість з яких або зменшувалася, або наближалася до показників контрольних тварин. Показник функціональної активності залози - середній діаметр каріона (СДК) зменшувався відносно показників контрольних тварин на 6,2% (P>0,05), що також можливо вважати показником зменшення напруження зі сторони адаптивно-пристосувальних процесів у гландулоцитах аденогіпофіза, а саме їх секреторної активності [16]. Згідно результатів імуногістохімічних досліджень, виявлялося незначне збільшення проліферативної активності

аденоцитів та значне збільшення експресії рецепторів Hsp90α у цитоплазмі аденоцитів у порівнянні з тваринами 90-то добового терміну вживання солей важких металів та L-токоферолу.

Але, не зважаючи на позитивні перебудови, необхідно відмітити і негативні зрушення, а саме: збільшення значення волокнистого компонента сполучної тканини міжтрабекулярних просторів, збільшену колагенізацію стінки вен та капілярів, що свідчило про розвиток альтернативних змін внаслідок гіпоксії органу [7]. Гіпоксичні явища, що супроводжували розлади у судинному руслі, викликали збільшення проліферативної активності фібробластів строми та продукцію ними волокнистого сполучнотканинного компоненту [17]. Зберігався стромальний набряк, повнокров'я гемокапілярів, хоча ступінь виразності цих морфологічних перебудов дещо зменшувалася у порівнянні з показниками тварин з 90-то добовим терміном споживання солей важких металів та корекції L-токоферолу. У периферійних ділянках аденогіпофіза, субкапсулярно, ще виявлялися групи аденоцитів з ознаками вакуолізації цитоплазми, балонної дистрофії. Невеликий відсоток ядер клітин мали ознаки пікнозу та часткового лізису.

Висновки. Комплексне дослідження структурних компонентів аденогіпофіза піддослідних тварин за умови 30-ти добового терміну реадаптації до довготривалих термінів споживання солей важких металів та корекції L-токоферолом, безумовно, вказують на низку адаптаційних та регенераторних морфофункціональних змін, що направлені на зменшення напруження адаптивних процесів зі сторони аденогіпофіза у відповідь на відміну дії стресорного фактору. Наведена позитивна динаміка розвитку адаптивних процесів у аденогіпофізі дає змогу припустити, що в подальшому, збільшення термінів реадаптації може позитивно вплинути на досягнення гомеостазу у органі та призведе до повної або часткової компенсації дії пошкоджуючого агента на організм піддослідних тварин.

Перспективи подальших досліджень базуються на проведенні досліджень адаптивних перебудов у аденогіпофізі експериментальних тварин за умови збільшення термінів реадаптації.

References

1. Chumachenko OYu. Strukturno-funktsionalni zminy promizhnoyi chastky gipofiza u vikovomu aspekti [Structural and functional changes of the intermediate pituitary gland in the age aspect]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2011; 2(88): 216-219. [Ukrainian]
2. Romanyuk AM, Hryntsova NB, Karpenko LI, Kiptenko LI, Ustyansky OO, Dunaeva MM. The long-term effect of the complex of heavy metal salts on the morpho functional changes in the structural components of the intermediate lobe of the mature rat's pituitary gland-the female. *Problems of Endocrine Pathology*. 2019; 2: 98–103. doi: 10.21856/j-PEP.2019.2.14
3. *Dopovid pro stan navkolishnogo prirodnogo seredovishcha v Sumskiy oblasti u 2000 rotsi* [Report on the state of the environment in Sumy region in 2000]. Sumi: Vidavnitstvo "Dzherelo"; 2001. 178 s. [Ukrainian]
4. Rogozina OV, Ozerova NYu, Kashirina NK. Morfologiya adenogipofiza i nadpochechnikov pri svintsovoy intoksikatsii i ee korrektsii [Morphology of the adenohypophysis and adrenal glands in lead intoxication and its correction]. *Svit meditsini ta biologiyi*. 2009; 3: 136-140. [Ukrainian]
5. Tsudzevich BO, Kalinin IV, Petruk NA. Antioksidantna sistema v tkaninakh shchuriv za umov intoksikatsiyi vazhkimi metalami [Antioxidant system in rat tissues under conditions of heavy metal intoxication]. *Suchasni problemi toksikologiyi.* 2012; 2: 36-39. [Ukrainian]
6. Chumachenko OYu. Morfofunktsionalni zminy promizhnoyi chastky gipofiza za umov tryvalogo vplyvu metylenovoyi syni [Morphofunctional changes of the intermediate pituitary gland under conditions of prolonged exposure to methylene blue]. *Visnyk problem biologiyi i medytsyny*. 2013; 2(103): 293-297. [Ukrainian]
7. Korniykova IP. *Morfofunktsionalni peretvorennya gipofiza pid vplivom gipergidratatsiynikh porushen vodno-solovogo obminu organizmu* [Morphofunctional transformations of the pituitary gland under the influence of hyperhydration disorders of water-salt metabolism]. Abstr. PhDr. (Med.). Lugansk; 2012. 19 s. [Ukrainian]
8. Azzi A., Breyer I., Feher M. Specific cellular responses to alpha- tocopherol. *J. Nutr*. 2000; 130(7): 1649-1652. PMid: 10867030. doi: 10.1093/jn/130.7.1649
9. Rybolovlev YuR, Rybolovlev RS. Dozirovanie veshchestv dlya mlekopitayushchikh po konstantam biologicheskoy aktivnosti [Dosing of substances for mammals according to the constants of biological activity]. *Doklady AN SSSR*. 1979; 6: 1513-16. [Russian]
10. Hryntsova NB, Romanyuk AM. Originalniy sposib viluchennya ta fiksatsiyi gipofiza statevozrilikh shchuriv dlya prigotuvannya yakisnikh postiynikh gistologichnikh preparative [An original method of extraction and fixation of the pituitary gland of adult rats for the preparation of high-quality permanent histological preparations]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2021; 1(29): 303-310. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.01.303
11. Lyndin MS. *Morfoghenez infiljtratyvnogho protokovogho raku molochnoji zalozy v umovakh zabrudnennja dovkillja soljamy vazhkykh metaliv* [Morphogenesis of infiltrative ductal breast cancer under conditions of environmental pollution by heavy metal salts]. Abstr. PhDr. (Med.). Sumy; 2015. 19 s. [Ukrainian]

12. Lucyk SO, Jashhenko AM. Imunoghistokhimichne doslidzhennja nadnyrkovykh zaloz nashhadkiv shhuriv, shho rozvyvalysj v umovakh eksperymentaljnogho hipo- ta hipertyreozu materynsjkogho orghanizmu [Immunohistochemical study of the adrenal glands of the offspring of rats that developed under conditions of experimental hypo- and hyperthyroidism of the maternal organism]. *Svit medycyny ta biologhiji*. 2018; 4(66):175-180. [Ukrainian]
13. Hryntsova NB, Romanyuk AM. Dovgotryvalyy vplyv zabrudnyuvachiv vodnogo seredovyshcha (vazhkykh metaliv) na morfofunktsionalnyy stan gipofiza statevozrilykh shchuriv [Long-term effect of aquatic pollutants (heavy metals) on the morphofunctional state of the pituitary gland of adult rats]. *Ukr Zh Med Biol Sport*. 2021; 4(32): 172-178. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs06.04.172
14. Serov VV, Yarygin NE, Paukov VS. *Patologicheskaya anatomiya (atlas)* [Pathological anatomy (atlas)] M: Meditsina; 1986. 367 s. [Russian]
15. Redka OG. Morfofunktsionalni zmini v sistemi adenogipofiz-shchitopodibna zaloza za umov trivalogo vplivu pestitsidnoyi intoksikatsiyi [Morphofunctional changes in the adenohypophysis-thyroid system under conditions of prolonged exposure to pesticide intoxication]. *Naukovi pratsi V Natsionalnogo Kongresu gerontologiv i gerontologiyi AMN Ukrayini*. 2010. s. 152. [Ukrainian]
16. Volkov VP. Novyy podkhod k otsenke morfofunktsionalnogo sostoyaniya endokrinnykh zhelyoz [A new approach to assessing the morphofunctional state of the endocrine glands]. Universum: Meditsina i farmakologiya: elektron nauch zhurn. 2014; 9(10). [Russian]. Available from: http://7universum.com/en/med/archive/item/1589
17. Sukhovey YuG, Kostolomova EG, Unger IG, Akuneeva TV, Aptekar IA. Model vliyaniya gipoksii na kletochnuyu sostavlyayushchuyu i sintez komponentov vnekletochnogo matriksa v kulture fibroblastov [Model of the effect of hypoxia on the cellular component and synthesis of extracellular matrix components in fibroblast culture]. *Ros Immunol Zh*. 2019; 22(2-2): 939- 941. [Russian]

УДК 616.432-091-092.9:613.63

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ГИПОФИЗА ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС ПРИ УСЛОВИИ РЕАДАПТАЦИОННЫХ ПЕРЕСТРОЕК К ДЛИТЕЛЬНОМУ ВЛИЯНИЮ КОМПЛЕКСА СОЛЕЙ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И КОРРЕКЦИИ L-ТОКОФЕРОЛОМ

Гринцова Н. Б., Романюк А. М., Тимакова Е. А., Хрин Д. Р.

Резюме. *Целью работы* стало изучение морфофункциональных перестроек структурных компонентов аденогипофиза половозрелых крыс-самцов при условии 30-ти суточного срока реадаптации к длительному влиянию солей тяжелых металлов (цинка, меди, железа, марганца, свинца, хрома), сочетанного с приемом препарата-корректора.

Материал и методы. Эксперимент проведен на 24 белых половозрелых крысах-самцах, которые были распределены на 1 контрольную и 1 экспериментальную группу. Экспериментальную группу составили крысы, которые в течение 30 суток употребляли обычную питьевую воду после 90 суточного получения в рацион воды, насыщенной комбинацией солей тяжелых металлов: цинка ($ZnSO4 \cdot 7H2O$) – 5 мг/л, меди ($CuSO4 \cdot 5H2O$) мг/л, железа ($FeSO4$) – 10 мг/л, марганца ($MnSO4 \cdot 5H2O$) – 0,1 мг/л, свинца ($Pb(NO3)2$) – 0,1 мг/л и хрома ($K2Cr2O7$) – 0 ,1 мг/л и корректора L-токоферола.

Результаты. При 30-ти суточном сроке реадаптации к действию комплекса солей тяжелых металлов, сочетанной с приемом препарата-корректора L-токоферола, в структурных компонентах гипофиза развивались морфологические перестройки, носившие неспецифический полиморфный характер: наблюдалась компенсаторная гипертрофия и повышенная васкуляризация гипофиза, улучшалось состояние реологических свойств крови, увеличивалось количество хромофилов и уменьшалось количество хромофобов, исчезали процессы кистообразования, уменьшалось напряжение со стороны адаптивно-приспособительных процессов в гландулоцитах аденогипофиза, а именно их секреторной активности, значительно увеличивалась экспрессия рецепторов Hsp90α в цитоплазме аденоцитов. К отрицательным перестройкам относились увеличенное значение волокнистого компонента соединительной ткани межтрабекулярных пространств, повышенная коллагенизация стенки вен и капилляров, сохранение стромального отека, полнокровие гемокапилляров, наличие незначительного количества аденоцитов с признаками вакуолизации цитоплазмы, балонной дистрофии.

Выводы. Комплексное исследование структурных компонентов аденогипофиза экспериментальных животных при условии 30-ти суточного срока реадаптации к длительным срокам потребления солей тяжелых металлов и коррекции L-токоферолом, безусловно, указывают на ряд адаптационных и регенераторных морфофункциональных изменений, направленных на уменьшение напряжения адаптивных процессов со стороны аденогипофиза в ответ на отмену действия стрессорного фактора.

Ключевые слова: гипофиз, соли тяжелых металлов, реадаптация, L-токоферол.

UDC 616.432-091-092.9: 613.63

Morphofunctional State of the Mature Rats Pituitary Gland under Readaptation Conditions to the Long Influence of Heavy Metal Salts Complex and Correction with L-Tocopherol

Hryntsova N. B., Romanyuk A. M., Tymakova O. O., Khrin D. R.

Abstract. *The purpose of the study* was to study the morphofunctional rearrangements of the structural components of the adenohypophysis of sexually mature male rats under the condition of a 30-day period of readaptation to the long-term influence of salts of heavy metals (zinc, copper, iron, manganese, lead and chromium) and taking a corrector drug.

Materials and methods. The experiment was carried out on 24 white sexually mature male rats, which were divided into 1 control and 1 experimental group. The experimental group consisted of rats that consumed ordinary drinking water for 30 days after 90 days of receiving water saturated with a combination of heavy metal salts: zinc (ZnSO4 7H2O) – 5 mg / l, copper (CuSO4 5H2O) mg / l, iron (FeSO4) – 10 mg / l, manganese (MnSO4 5H2O) – 0.1 mg / l, lead (Pb (NO3) 2) – 0.1 mg / l and chromium (K2Cr2O7) – 0.1 mg / l and L-tocopherol corrector.

Results and discussion. With a 30-day period of readaptation to the action of a complex of salts of heavy metals, combined with the intake of a corrector drug L-tocopherol, morphological rearrangements of a nonspecific polymorphic nature developed in the structural components of the pituitary gland: compensatory hypertrophy and increased vascularization of the pituitary gland were observed, the state of rheological properties of the blood improved, the number of chromophiles increased and the number of chromophobes decreased, the processes of cyst formation disappeared, the stress from the adaptive processes in the glandulocytes of the adenohypophysis decreased, namely their secretory activity, the expression of Hsp90α receptors in the cytoplasm of adenocytes significantly increased. Negative rearrangements include an increased value of the fibrous component of the connective tissue of the intertrabecular spaces, increased collagenization of the wall of veins and capillaries, preservation of stromal edema, plethora of hemocapillaries, the presence of a small number of adenocytes with signs of vacuolization of the cytoplasm, balloon dystrophy.

Conclusion. A comprehensive study of the structural components of the adenohypophysis of the test animals under the condition of a 30-day period of readaptation to long periods of consumption of heavy metal salts and correction with L-tocopherol certainly indicate a number of adaptive and regenerative morphofunctional changes aimed at reducing the stress of adaptive processes on the part of the adenohypophysis in response to cancel the action of the stress factor.

Keywords: pituitary gland, heavy metal salts, readaptation, L-tocopherol.

ORCID and contributionship:

Nataliia B. Hryntsova : 0000-0002-6713-7533 [D,F,C]
Anatoly N. Romanyuk : 0000-0003-2560-1382 [A,B,E]
Olena A. Tymakova : 0000-0001-7044-6276 [F]

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

CORRESPONDING AUTHOR

Nataliia B. Hryntsova
Sumy State University, Medical Institute,
Department of Morphology
33, Sanatorium St., Sumy 40018, Ukraine
tel: +380953928837, e-mail: natalia.gryntsova@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.253
УДК [616.33:616.348]+59.085-616-099
Кіка В. В. [1], Макаренко О. А. [2], Новікова Ж. О. [3]

РОЗВИТОК ЗАПАЛЕННЯ В ТРАВНОМУ ТРАКТІ ЩУРІВ ПІСЛЯ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ АЛКОГОЛЮ

[1] Одеський національний університет імені І. І. Мечникова, Україна
[2] Державна установа «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук», Одеса, Україна
[3] Одеський національний медичний університет, Україна

Мета: експериментальне дослідження хронічної алкогольної інтоксикації на показники запалення та перекисного окиснення ліпідів в травній системі.

Матеріал та методи. 2-х місячним самцям щурів в воду додавали етиловий спирт, починаючи з 5% до 15% протягом 108 днів. В гомогенатах слизових оболонок травного тракту та печінки визначали активність ферментів еластази, кислої фосфатази та концентрацію малонового діальдегіду (МДА), в сироватці крові – активність еластази та вміст МДА.

Результати. Хронічне введення етанолу призвело до підвищення активності еластази у сироватці крові щурів на 71,7%, у слизовій оболонці ротової порожнини – на 29,2%, у слизовій оболонці шлунку – на 55,5%, у печінці – на 29,0%. У тонкої та товстої кишки рівень цього маркера запалення змінився незначно. Рівень активності еластази відображає ступінь скупченості лейкоцитів у тканинах в результаті розвитку запального процесу. Активність кислої фосфатази в слизовій оболонці ротовій порожнині щурів, які вживали етанол, підвищилась на 47,4%, у слизовій оболонці шлунку – на 30,3%, у слизовій оболонці тонкої кишки – на 37,4%, у слизовій оболонці товстої кишки – на 40,4%, у печінці – на 112,6%. Активація кислої фосфатази поряд з іншими лізосомальними ферментами є первинною реакцією запалення, що запускає вироблення медіаторів, які у свою чергу обумовлюють вторинну альтерацію тканин на наступних етапах запального процесу. Введення алкоголю також призвело до збільшення концентрації МДА у слизових оболонках: ротовій порожнині – на 20,3%, шлунку – на 32,3%, тонкої кишки – на 96,6%, товстої кишки – на 50,2%, у печінці – на 39,4%, у сироватці – на 33,3%. Зростання рівня МДА у тканинах травного тракту щурів після тривалого прийому етанолу є ознакою активації перекисного окиснення ліпідів та інтенсифікації реакцій оксидативного стресу.

Висновки. Отримані результати дослідження активності еластази вказують на розвиток запалення в слизових оболонках травного тракту та печінці під впливом хронічного введення етанолу. Збільшення активності кислої фосфатази в тканинах травного тракту після тривалого прийому етанолу говорить про пошкодження клітинних мембран, яке є наслідком запалення. Суттєве зростання рівня МДА у слизових оболонках травного тракту, печінці та сироватці крови щурів після хронічного прийому етанолу є ознакою інтенсифікації реакцій оксидативного стресу.

Ключові слова: щури, хронічне введення етанолу, травний тракт, запалення, оксидативний стрес.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проведені в рамках наукової теми кафедри фізіології людини та тварин Одеського національного університету ім. І. І. Мечникова «Дослідження лікувально-профілактичних властивостей раковин молюсків Чорного моря», № держ. реєстрації 0119U000499 та ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії НАМН України» «Експериментальне дослідження змін тканин ротової порожнини у щурів під впливом ксенобіотиків та гіпоксії» № держ. реєстрації 0120U105477.

Вступ. Хронічне споживання алкоголю має згубний системний вплив на організм. Алкоголь може всмоктуватися в ротовій порожнині і в стравоході (хоча і в обмежених кількостях), швидкість адсорбції збільшується далі по травному тракту, особливо в шлунку, дванадцятипалій кишці, порожній кишці і, в меншій мірі, в клубової кишці [1]. Всмоктування алкоголю в проксимальних відділах тонкого кишечника призводить до проходження цих молекул в капіляри і кровоносні судини, звідки вони доставляються в печінку. Основні ефекти дії алкоголю на слизову оболонку тонкого та товстого кишечнику – надмірний ріст бактерій і порушення кореляції між симбіонтними і патогенними бактеріями, підвищення проникності кишечника, що призводить до потрапляння в кровотік бактеріальних компонентів – ендотоксинів [1, 2, 3, 4].

Після абсорбції алкоголь разом з ендотоксинами кишкового походження доставляється через портальну систему кровообігу в печінку, де починається метаболізм. Однак ендотоксин, алкоголь і його метаболіти можуть проходити через печінку і досягати системного кровообігу та інших органів [4]. Це може лежати в основі багатьох дисфункцій

органів, включаючи хвороби печінки, рак ротової порожнини, горла, стравоходу, шлунку, товстого кишечнику [2, 5]. В дослідженні Andre L. Wimberly et al. [5] розглядали гіпотезу про те, що запалення, опосередковане тучними клітинами, є одним із основних механізмів канцерогенезу тонкого та товстого кишечнику при хронічній алкогольній інтоксикації. Lore Hoes et al. підкреслюють роль ацетальдегіду в канцерогенезі ротової порожнини, пов'язаному зі зловживанням алкоголю. Однак згубна дія етанолу не обмежується ацетальдегідом і ще належить дослідити інші механізми розвитку патології [6].

Мета роботи: експериментальне дослідження хронічної алкогольної інтоксикації на показники запалення та перекисного окиснення ліпідів в травній системі.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводили на 2х-місячних щурах самцях (n=14) в віварії ОНУ ім. І.І. Мечникова. Тварини поділили на дві групи: контрольну (n=7) і дослідну (n=7). Алкоголізація дослідної групі проводилася наступним способом: починаючи з 5% спирту поступово збільшуючи до 15%, щоб уникнути падежу тварин [7]. Тривалість експерименту склала 108 днів. Виводили з експерименту щурів шляхом тотального кровопускання з серця під тіопенталовим наркозом (20 мг / кг).

Для проведення біохімічних досліджень в гомогенатах слизових ротової порожнини, шлунку, тонкого кишечнику, товстого кишечнику, в гомогенатах печінки (50 мг / мл 0,05М буфер трис-HCl pH 7,5) визначали активність еластази, кислої фосфатази і концентрацію малонового діальдегіду (МДА), також в сироватці визначали активність еластази і концентрацію МДА [8]. Статистична обробка результатів за допомогою t-критерію Стьюдента.

Перед проведенням дослідження проведена експертиза комісією по біоетиці в ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук», протокол №24 від 23.09.20. Експериментальні дослідження проводили з дотриманням етичних норм (Directive 86/609/EEC) положень Європейської конвенції про захист безхребетних тварин, які використовуються для експериментів та наукових цілей (2005) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (2013).

Результати дослідження та їх обговорення. Біохімічне дослідження одного з маркерів запалення (активності еластази) у щурів встановили вірогідне підвищення цього показника у різних відділах травного тракту після тривалого вживання алкоголю (**рис. 1**). Так, у сироватці крови щурів після введення етанолу активність еластази збільшилась на 71,7% (p <0,001), у слизовій оболонці ротової порожнини – на

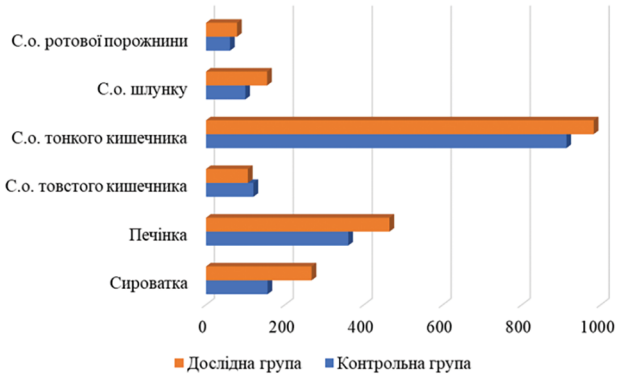

Рис. 1 – Активність еластази у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, печінки (мк-кат/кг) та сироватці (мк-кат/л) щурів після тривалого введення етанолу, (С.о. – слизова оболонка)

29,2% (p <0,05), у слизовій оболонці шлунку – 55,5% (p <0,001), у печінці – 29,0% (p <0,002). Активність еластази у слизовій оболонці тонкої та товстої кишки щурів, якім вводили алкоголь, змінилась незначно (p > 0,25-0,5, **рис. 1**).

Оскільки еластаза є ферментом нейтрофільного походження, рівень її активності відображає ступінь скупченості лейкоцитів у тканинах в результаті розвитку запального процесу. Крім того, наслідком збільшення активності еластази буде порушення еластичних волокон, що приведе до зростання деструктивних процесів у слизових оболонках травного тракту та печінки щурів після тривалого введення етанолу. Висока активність еластази у сироватці крові щурів, які отримували алкоголь, свідчить про генералізований характер запалення у цих тварин.

За отриманими даними у слизових оболонках травного тракту та печінці щурів, якім тривало вводили етанол, виявлено також достовірне збільшення другого маркера запалення – активність кислої фосфатази (**рис. 2**). В слизовій оболонці ротовій порожнині цей показник підвищився на 47,4% (p <0,01), у слизовій оболонці шлунку на

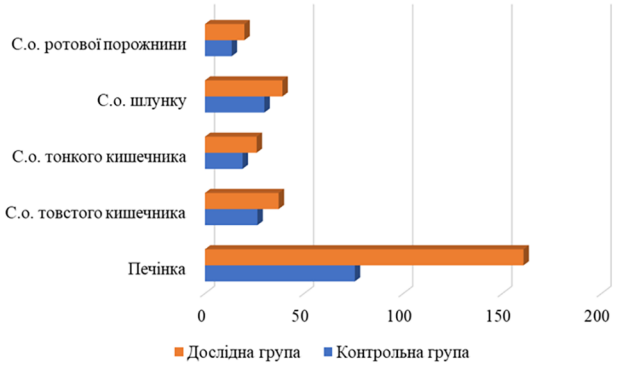

Рис. 2 – Активність кислої фосфатази у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту та печінки щурів після тривалого введення етанолу, мккат/кг, (С.о. – слизова оболонка)

30,3% (p <0,02), у слизовій оболонці тонкого кишечнику на 37,4% (p <0,05), у слизовій оболонці товстого кишечнику на 40,4% (p <0,002). Найбільш виражене зростання активності кислої фосфатази зареєстровано у печінці щурів, які отримували етанол, – на 112,6% (p <0,001).

Кисла фосфатаза відноситься до групи лізосомальних гідролаз, за рівнем активності якої можна судити про ступінь руйнування клітинних та внутрішньоклітинних мембран. Активація кислої фосфатази поряд з іншими лізосомальними ферментами є первинною реакцією запалення, що запускає вироблення медіаторів, які у свою чергу обумовлюють вторинну альтерацію тканин на наступних етапах запального процесу. Тому отримані результати по активації кислої фосфатази поряд з еластазою свідчить про наявність запалення в слизових оболонках травного тракту, а особливо у печінці щурів, які хронічно отримували етанол.

На **рисунку 3** наведені результати визначення у слизових оболонках травного тракту, печінці та сироватці маркеру перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – концентрації МДА у спостережених щурів. У всіх випадках виявлено достовірне збільшення цього маркеру. Так, у слизовій оболонці ротовій порожнині концентрація МДА підвищилась на 20,3% (p <0,01), у слизовій оболонці шлунку – на 32,3% (p <0,01), у слизовій оболонці тонкого кишечнику – на 96,6% (p <0,002), у слизовій оболонці товстого кишечнику – на 50,2% (p <0,01), у печінці – на 39,4% (p <0,001), у сироватці – на 33,3% (p <0,05).

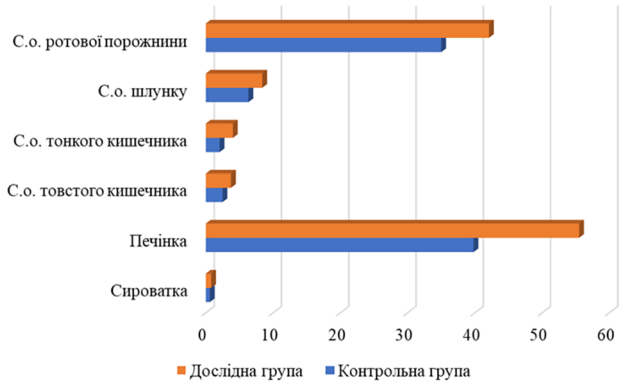

Рис. 3 – Концентрація МДА у слизових оболонках шлунково-кишкового тракту, печінки (ммоль/кг) та сироватці (ммоль/л) щурів після тривалого введення етанолу, (С.о. – слизова оболонка)

Відомо, що при дії патогенних факторів генерація ПОЛ значно зростає, чим підсилюється ушкодження клітин. В ході цих процесів утворюється діальдегіди типу малонового, які є мутагенами і мають виражену цитотоксичність. Тому суттєве зростання рівня МДА у тканинах травного тракту щурів після тривалого прийому етанолу є ознакою активації ПОЛ та інтенсифікації реакцій оксидативного стресу. Найбільш значне підвищення вмісту МДА, а значить розвиток оксидативного стресу, відзначено за результатами даного дослідження в слизовій оболонці тонкої кишки щурів, які тривало приймали етанол.

Отримані в результаті проведеного дослідження дані узгоджуються з іншими дослідженнями впливу алкоголю на шлунково-кишковий тракт.

Встановлено, що в слизовій оболонці порожнини рота розвивається запалення (підвищення рівня активності еластази та кислої фосфатази) та генерується ПОЛ (збільшення концентрації МДА). Це можна пояснити тим, що епітеліальні клітини порожнини рота зазвичай не експресують цитохром Р450 (CYP2E1), але при хронічній алкогольній інтоксикації він активується і слугує додатковим джерелом активних форм кисню. Також епітеліальні клітини порожнини рота експресують алкогольдегідрогеназу і незначну кількість ацетальдегіддегідрогенази. В результаті епітеліальні клітини ротоглотки мають тенденцію накопичувати ацетальдегід, який може напряму пошкоджувати ДНК. 26,4% випадків раку губ та порожнини рота у всьому світі пов'язані зі вживанням алкоголю [6].

У шлунку відзначаємо підвищення рівня МДА і розвитку запалення, що узгоджується з іншими дослідженнями впливу етанолу на шлунок, які відзначають набряк слизової, інфільтрацію запальними клітинами, розвиток окисного стресу [9].

В тонкому та товстому кишечнику відмічаємо підвищення рівня активності лише кислої фосфатази. Рівень еластази суттєво не змінився. За результатами інших досліджень розвитку запалення в слизовій оболонці кишечнику сприяють вплив його на склад та кількість кишкових бактерій та підвищення кишкової проникності, діючи на щільні контакти, десмосоми епітеліальних клітин. Розвитку ПОЛ в кишечнику сприяє активація CYP2E1 при хронічній алкогольній інтоксикації [1].

Дія алкоголю на печінку включає кілька стадій. Первісне дію етанолу збільшує співвідношення $НАДН^+ H^+$ / $НАД^+$, що стимулює синтез жирних кислот в печінці. Далі підвищується утворення ацетальдегіду за допомогою мікросомальної системи окислення етанолу (MEOS), утворюється надмірна кількість активних форм кисню [10]. Також алкогольна інтоксикація активує сигнального шляху NF-κB, який призводить до експресії факторів, що посилюють запальні процеси [11].

Висновки

1. Активність еластази в слизових оболонках шлункового тракту, печінці та сироватці щурів, яким тривало вводили етанол, змінилась від незначного збільшення в слизових оболонках тонкого та товстого кишечнику до підвищення на 71,7% в сироватці крові.

2. Активність кислої фосфатази у всіх досліджуваних об'єктах шлункового тракту та сироватці крові щурів при хронічній алкогольній інтоксикації зросла від 30,3% у слизовій оболонці шлунку до 112,6% у печінці.
3. Концентрація МДА збільшилась у слизових оболонках травного тракту, печінці та сироватці крові щурів, які отримували алкоголь, підвищилась від 20,3% в слизовій оболонці ротової порожнини до 96,6% в слизовій оболонці тонкого кишечнику.

Перспективи подальших досліджень. Встановлені в результаті дослідження факти розвитку запалення, руйнування клітин та інтенсифікації перекисного окиснення ліпідів в слизових оболонках травного тракту, печінці та сироватці крові щурів після тривалого введення етанолу є доповненням до патогенезу алкогольної інтоксикації. Наслідком виявлених порушень безперечно буде зниження інтенсивності перетравлення та всмоктування поживних речовин з подальшими негативними змінами їх обміну. Крім того, отримані результати можуть стати експериментальним обґрунтуванням розробки та пошуку профілактичних заходів для лиць, які зловживають алкоголь, з метою попередження запально-деструктивних процесів у шлунково-кишкову тракті, що заплановано на наступному етапі.

References

1. Ballway JW, Song BJ. Translational Approaches with Antioxidant Phytochemicals against Alcohol-Mediated Oxidative Stress, Gut Dysbiosis, Intestinal Barrier Dysfunction, and Fatty Liver Disease. *Antioxidants (Basel).* 2021 Mar 4;10(3):384. PMID: 33806556. PMCID: PMC8000766. doi: 10.3390/antiox10030384
2. Bishehsari F, Magno E, Swanson G, Desai V, Voigt RM, Forsyth CB, et al. Alcohol and Gut-Derived Inflammation. *Alcohol Res*. 2017;38(2):163-171.
3. Patel S, Behara R, Swanson GR, Forsyth CB, Voigt RM, Keshavarzian A. Alcohol and the Intestine. *Biomolecules*. 2015 Oct 15;5(4):2573-88. PMID: 26501334. PMCID: PMC4693248. doi: 10.3390/biom5042573
4. Lowe PP, Gyongyosi B, Satishchandran A, Iracheta-Vellve A, Cho Y, Ambade A, et al. Reduced gut microbiome protects from alcohol-induced neuroinflammation and alters intestinal and brain inflammasome expression. *J Neuroinflammation*. 2018 Oct 27;15(1):298. PMID: 30368255. PMCID: PMC6203993. doi: 10.1186/s12974-018-1328-9
5. Wimberly AL, Forsyth CB, Khan MW, Pemberton A, Khazaie K, Keshavarzian A. Ethanol-induced mast cell-mediated inflammation leads to increased susceptibility of intestinal tumorigenesis in the APC Δ468 min mouse model of colon cancer. *Alcohol Clin Exp Res*. 2013 Jan;37 Suppl 1(01):E199-208. PMID: 23320800. PMCID: PMC3694334. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01894.x
6. Hoes L, Dok R, Verstrepen KJ, Nuyts S. Ethanol-Induced Cell Damage Can Result in the Development of Oral Tumors. *Cancers (Basel).* 2021 Jul 30;13(15):3846. PMID: 34359747. PMCID: PMC8345464. doi: 10.3390/cancers13153846
7. Rosa RC, Rodrigues WF, Miguel CB, Cardoso FAG, Espindula AP, Oliveira CJF, et al. Chronic consumption of alcohol adversely affects the bone of young rats. *Acta Ortop Bras*. 2019 Nov-Dec;27(6):321-324. PMID: 31798324. PMCID: PMC6870540. doi: 10.1590/1413-785220192706222834
8. Levytskyy AP, Makarenko OA, Demyanenko SA. *Metody eksperymentalnoy stomatologyy* [Methods of experimental dentistry]. Symferopol, OOO «Yzd-vo Tarpan»; 2018. 78 p. [Russian]
9. Heidari F, Komeili-Movahhed T, Hamidizad Z, Moslehi A. The protective effects of rosmarinic acid on ethanol-induced gastritis in male rats: antioxidant defense enhancement. *Res Pharm Sci*. 2021 May 12;16(3):305-314. PMID: 34221064. PMCID: PMC8216161. doi: 10.4103/1735-5362.314829
10. Teschke R. Alcoholic Liver Disease: Alcohol Metabolism, Cascade of Molecular Mechanisms, Cellular Targets, and Clinical Aspects. *Biomedicines*. 2018 Nov 12;6(4):106. PMID: 30424581. PMCID: PMC6316574. doi: 10.3390/biomedicines6040106
11. Nowak AJ, Relja B. The Impact of Acute or Chronic Alcohol Intake on the NF-κB Signaling Pathway in Alcohol-Related Liver Disease*. Int J Mol Sci.* 2020 Dec 10;21(24):9407. PMID: 33321885. PMCID: PMC7764163. doi: 10.3390/ijms21249407

УДК [616.33:616.348]+59.085-616-099

РАЗВИТИЕ ВОСПАЛЕНИЯ В ПИЩЕВАРИТЕЛЬНОМ ТРАКТЕ КРЫС ПОСЛЕ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ АЛКОГОЛЯ

Кика В. В., Макаренко А. А., Новикова Ж. А.

Резюме. *Цель:* экспериментальное исследование хронической алкогольной интоксикации на показатели воспаления и перекисного окисления липидов в пищеварительной системе.

Материал и методы. 2-х месячным самцам крыс в воду добавляли этиловый спирт, начиная с 5% до 15% в течение 108 дней. В гомогенатах слизистых пищеварительного тракта и печени определяли

активность ферментов эластазы, кислой фосфатазы и концентрацию малонового диальдегида (МДА), в сыворотке крови – активность эластазы и содержание МДА.

Результаты. Хроническое введение этанола привело к повышению активности эластазы в сыворотке крови крыс на 71,7%, в слизистой оболочке полости рта – на 29,2%, в слизистой желудка – на 55,5%, в печени – на 29 ,0%. У тонкой и толстой кишки уровень этого маркера воспаления изменился незначительно. Уровень активности эластазы показывает степень скученности лейкоцитов в ткани в результате развития воспалительного процесса. Активность кислой фосфатазы в слизистой полости рта крыс, которые употребляли этанол, повысилась на 47,4%, в слизистой желудка – на 30,3%, в слизистой оболочке тонкой кишки – на 37,4%, в слизистой оболочке на 40,4%, в печени – на 112,6%. Активация кислой фосфатазы вместе с другими лизосомальными ферментами является первой ступенью развития воспаления, что провоцирует выработку медиаторов, которые в свою очередь обуславливают вторичную альтерацию ткани на последующих этапах воспалительного процесса. Введение алкоголя также привело к увеличению концентрации МДА в слизистых оболочках: полости рта – на 20,3%, желудка – на 32,3%, тонкой кишки – на 96,6%, толстой кишки – на 50,2%, в печени – на 39,4%, в сыворотке – на 33,3%. Увеличение уровня МДА в тканях пищеварительного тракта после длительного употребления этанола является признаком активации перекисного окисления липидов та интенсификации реакций оксидативного стресса.

Выводы. Полученные результаты исследования активности эластазы указывают на развитие воспаления в слизистых пищеварительного тракта и печени крыс под влиянием хронического введения этанола. Увеличение активности кислой фосфатазы в тканях пищеварительного тракта после длительного приема этанола говорит о повреждении клеточных мембран, следствием воспаления. Существенный рост уровня МДА в слизистых пищеварительного тракта, печени и сыворотке крови крыс после хронического приема этанола является признаком интенсификации реакций оксидативного стресса.

Ключевые слова: крысы, хроническое введение этанола, пищеварительный тракт, воспаление, оксидативный стресс.

UDC [616.33:616.348]+59.085-616-099

Development of Inflammation in the Gastrointestinal Tract of Rats after Prolonged Administration of Alcohol

Kika V. V., Makarenko O. A., Novikova Zh. O.

Abstract. *The purpose of the work* was to experimentally study the chronic alcohol intoxication on the indicators of inflammation and lipid peroxidation in the gastrointestinal system.

Materials and methods. Ethyl alcohol was added to the water for 2-month-old male rats, ranging from 5% to 15% for 108 days. In homogenates of mucous membranes of the gastrointestinal tract and liver, the activity of elastase enzymes, acid phosphatase and the concentration of malonic dialdehyde were determined, in serum – elastase activity and malonic dialdehyde content.

Results and discussion. Biochemical research of one of the markers of inflammation (elastase activity) in rats found a probable increase of elastase activity in different parts of the digestive tract after prolonged alcohol consumption, regardless of the sex of the animals. Thus, in the serum of rats after the introduction of ethanol, the activity of elastase increased by 71.7%, in the oral mucosa – by 29.2%, in the gastric mucosa – by 55.5%, in the liver – by 29.0%. In the small and large intestine, the level of this marker of inflammation has changed slightly. The level of elastase activity shows the degree of accumulation of leukocytes in the tissues as a result of the development of the inflammatory process. Acid phosphatase activity in the oral mucosa of rats treated with ethanol increased by 47.4%, in the gastric mucosa – by 30.3%, in the mucous membrane of the small intestine – by 37.4%, in the mucous membrane of the colon – by 40.4%, in the liver – by 112.6%. Activation of acid phosphatase, along with other lysosomal enzymes, is the primary inflammatory response that triggers the production of mediators, which in turn cause secondary tissue alteration in subsequent stages of the inflammatory process. Therefore, the results obtained on the activation of acid phosphatase along with elastase indicate the presence of inflammation in the mucous membranes of the digestive tract, and especially in the liver of rats chronically treated with ethanol. The introduction of alcohol also led to an increase in the concentration of malonic dialdehyde in the mucous membranes: the oral cavity – by 20.3%, the stomach – by 32.3%, the small intestine – by 96.6%, the colon – by 50.2%, in the liver – by 39.4%, in serum – by 33.3%. A significant increase in the level of malonic dialdehyde in the tissues of the digestive tract of rats after long-term intake of ethanol is a sign of activation of lipid peroxidation and intensification of oxidative stress reactions.

Conclusion. The results of the study of elastase activity indicate the development of inflammation in the mucous membranes of the gastrointestinal tract, liver and serum of rats under the influence of chronic

administration of ethanol. Increased acid phosphatase activity in the tissues of the gastrointestinal tract after prolonged use of ethanol indicates damage to cell membranes, which is a consequence of inflammation. A significant increase in the level of malonic dialdehyde in the mucous membranes of the gastrointestinal tract, liver and serum of rats after chronic ethanol intake is a sign of intensification of oxidative stress reactions.

Keywords: rats, chronic ethanol intoxication, gastrointestinal tract, inflammation, oxidative stress.

ORCID and contributionship:
Vladislav V. Kika : 0000-0002-3315-284X [B,C,D]
Olga A. Makarenko : 0000-0001-8029-4392 [A,F]
Zhanna O. Novikova : 0000-0002-3930-7929 [E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Vladislav V. Kika
Odesa National Mechnykov University,
Faculty of Biology,
Department of Human and Animal Physiology
2, Shampanskii Lane, Odesa 65026, Ukraine
tel: +380687796544, e-mail: kikavladislav@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.259
УДК 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9
Колосова І. І.[1], Богомольна Л. Ю.[2],
Крісс Г. Ю.[2], Терещенко Н. М.[2], Давиденко І. В.[2],
Руденко Т. В.[2], Тамлаві А. І.[2]

ЗМІНА ЕМБРІОТОКСИЧНИХ ВПЛИВІВ ЦИТРАТІВ МЕТАЛІВ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТРИВАЛОСТІ ЇХ ВВЕДЕННЯ

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

*Мета дослідження***:** експериментальне вивчення та порівняння ембріолетальності та ембріотоксичності цитратів металів в залежності від тривалості їх внутрішньошлункового введення (протягом 13- ти або 20- ти діб гестації).

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 120 білих статевозрілих самицях щурів лінії Wistar масою 170–200 г, яких розділили на 6 груп, в залежності від внутрішньошлункового введення розчинів досліджуваних металів – щури, які отримували цитрати: кадмію у дозі 1,0 мг/кг – 1-а група ($n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=166); кадмію у дозі 1,0 мг/кг та церію (1,3 мг/кг) – 2-а група ($n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=185); кадмію у дозі 1,0 мг/кг та германію (0,1 мг/кг) – 3-а група ($n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=184); кадмію у дозі 1,0 мг/кг та цинку (1,5 мг/кг) –4-а група ($n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=179); кадмію у дозі 1,0 мг/кг та нанокомпозитом (йод+сульфур+селен) у дозі 2,0 мг/кг –5-а група ($n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=180), 6-а група – контрольна ($n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=212) –пропорційний об'єм стерильного фізіологічного розчину тим же шляхом. В кожній дослідній групі самки були поділені на 2 підгрупи по 10 тварин у кожній залежно від тривалості введення досліджуваних речовин, можливу дію яких на ембріональний розвиток визначали за здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності (ембріолетальний ефект). Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за загальноприйнятими критеріями, які розраховували за загальновідомими формулами.

Результати. Встановлено, що при дії сполук кадмію на ембріогенез щурів в дослідних групах підвищуються показники ембріолетальності, що свідчить про їх негативний вплив. Найбільш виражені відмінності в цих показниках по відношенню до контролю виявлено у тварин з ізольованим впливом кадмію цитрату: показники загальної ембріональної смертності підвищилися в 4,0 рази на обох досліджуваних термінах ембріогенезу та на 20% від 13-ї до 20- ї доби; збільшилися показники доімплантаційної смертності в 6,0 разів зі збільшенням показників постімплантаційної смертності в 3 рази на 13-й добі та в 15,0 раз та в 2,8 рази на 20-ту добу ембріогенезу відповідно. В залежності від тривалості введення показники доімплантаційної смертності збільшилися на 25,0% при збільшенні постімплантаційної смертності на 22,2% у ті самі терміни. В дослідній групі впливу кадмію цитрату у дозі 1,0 мг/кг зафіксовано найменші показники кількості живих плодів та внутрішньоутробної виживаності з найвищими показниками кількості резорбцій на обох досліджуваних термінах ембріонального розвитку.

Водночас, в групах сумісного впливу цитрату кадмію з цитратами металів доведено зниження показників загальної ембріональної смертності (50,0 % – 30,0 %), доімплантаційної смертності (50,0 % – 25,0 %), постімплантаційної смертності (60,0 % – 44,4 %) та збільшення кількості плодів на одну самицю (12,7 % –25,3 %).

Висновки. Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений ембріотоксичний вплив цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг на процеси ембріогенезу, що виявляється достовірним підвищенням показників загальної ембріональної смертності, доімплантаційної та постімплантаційної смертності порівняно з контрольною групою на всіх досліджуваних термінах ембріогенезу. В групах поєднаної дії кадмію цитрату з цитратами металів отримані дані свідчать про зменшення накопичення кадмію під впливом досліджуваних цитратів, що дозволяє їх розглядати як потенційні біоантагоністи кадмію цитрата.

Ключові слова: ембріогенез, ембріотоксичність, кадмію цитрат, експеримент, цитрати.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Експериментальне дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Дніпровського державного медичного університету «Біологічні основи морфогенезу органів та тварин під впливом мікроелементів та ультрамікроелементів в експерименті», № державної реєстрації 0118U006635.

Вступ. Антропогенна діяльність сприяє розповсюдженню значної кількості хімічних елементів, залучених до міграційного процесу. У населення

сучасного мегаполісу внаслідок впливу ряду негативних факторів оточуючого середовища спостерігається накопичення в організмі різних токсичних елементів, що може призводити до порушення нормального функціонування систем органів на різних стадіях онтогенезу, а перш за все, під час ембріонального періоду. Така ситуація веде до погіршення стану здоров'я, особливо дитячого населення [1, 2].

Кадмій (Cd) – добре відомий токсикант, здатний накопичуватися в організмах та екосистемах та призводити до захворювань опорно-рухової, травної, дихальної, сечовидільної та статевої систем уже за низьких концентрацій [3, 4, 5].

Науковцями доведено, що токсичні метали, і зокрема, кадмій, як забруднювачі довкілля та пагубні звички, такі як паління, можуть мати вкрай несприятливий вплив на протікання вагітності та пологи [6, 7, 8].

Токсичні сполуки зберігаються в навколишньому середовищі і становлять загрозливий потенціал для негативних наслідків щодо стану здоров'я, зумовлюють виникнення віддалених наслідків, тобто мутагенних, ембріотоксичних, гонадотоксичних, тератогенних, канцерогенних, алергенних ефектів [2−9].

Надлишок кадмію порушує метаболізм металів, особливо заліза та кальцію, порушує дію цинкових та інших метало-ферментів, блокує сульфгідрильні групи ферментів, порушує синтез ДНК. Всмоктування кадмію у шлунково-кишковому тракті становить 4-5%, відбувається у тонкому кишечнику, посилюється у разі дефіциту кальцію, заліза та білка, а пригнічується цинком, молоком та солями жовчних кислот. У новонароджених рівень всмоктування кадмію в кишечнику значно вищий, ніж у дорослих. Абсорбція кадмію в кишечнику підвищується в умовах фізіологічного стресу, при вагітності та годуванні груддю [10, 11].

При надлишку кадмію знижується загальна опірність організму, його захисно-пристосувальні можливості, послаблюються імунна система, порушується біохімічний баланс організму. Науковцями ведеться пошук натуральних протекторів, здатних послабити чи нейтралізувати шкідливий вплив важких металів, наприклад, цитрати цинку, германію, йоду, селену та інші, а також велика робота з охорони навколишнього середовища в інтересах захисту здоров'я населення, зокрема, обмеження їх надходжень у зовнішнє та внутрішнє середовище людини, що є важливою складовою національної безпеки країни [1, 6, 10, 12-17].

Отже, спираючись на вищезазначені факти, провідним вектором у ембріональних експериментальних дослідженнях є встановлення ембріолетальності та ембріотоксичності при впливі солей кадмію на самиць та ембріонів щурів у період вагітності та за умов компенсації.

Мета дослідження полягала в експериментальному вивченні та порівнянні ембріолетальності та ембріотоксичності цитратів металів в залежності від тривалості внутрішньошлункового введення (протягом 13- ти та 20-ти діб гестації).

Матеріал та методи дослідження. Експерименти по вивченню ембріотропної дії при внутрішньошлунковому введенні кадмію хлориду протягом 13-ти та 20-ти діб ізольовано та в комбінації з цитратами металів проводили на 120 білих статевозрілих самицях щурів лінії Wistar. Вибір об'єкту дослідження обумовлений тим, що щури зручні в експерименті, у них рідко виникають спонтанні аномалії розвитку, мають з людиною однаковий гемохоріальний тип плаценти, тривалість вагітності становить 20-22 дні. Щурів утримували у віварії Дніпровського державного медичного університету при природному освітленні, на стандартному раціоні і з вільним доступом до води та корму. Експеримент проводили в провітрюваному приміщенні при температурі повітря 20-25°С і відносній вологості 50-65 % та утриманні тварин у стандартних пластикових клітках не більш 3-4 осіб в кожній.

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П`ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Всі процедури з тваринами на усіх етапах дослідження проводили в ранковий час з дотриманням загальновизнаних міжнародних вимог. Методом «сліпого ранжування» тварини були розподілені на 6 груп, в залежності від введення внутрішньошлунково розчинів: 1 група (ДЧ№1, $n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=170) – цитрат кадмію у дозі 1,0 мг/кг; 2 група (ДЧ№2, $n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=187) – цитрат кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом церію (1,3 мг/кг); 3 група (ДЧ№3, $n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=184) – цитрат кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом германію (0,1 мг/кг); 4 група (ДЧ№4, $n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=177) – цитрату кадмію у дозі 1,0 мг/кг з цитратом цинку (1,5 мг/кг), 5 група (ДЧ№5, $n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=180) – цитрат кадмію у дозі 1,0 мг/кг з нанокомпозитом у дозі 2,0 мг/кг, 6 група – контрольна ($n_{самиць}$=20, $n_{емб}$=212) – пропорційний об'єм стерильного фізіологічного розчину тим же шляхом. Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експериментальних робіт розчини досліджуваних речовин вводили самкам внутрішньошлунково через зонд один раз на добу, в один і той же час впродовж всієї вагітності. Під час

введення розчинів реєстрували стан та поведінку самок, динаміку маси тіла, ректальну температуру, тривалість вагітності. В кожній дослідній групі самки були поділені на 2 підгрупи по 10 тварин у кожній залежно від тривалості введення досліджуваних речовин. На 13-й та 20-й день вагітності проводили оперативний забій та розтин тіла. Після розкриття черевної порожнини самиць в матці підраховували кількість місць імплантації, наявність живих і мертвих плодів.

Загальний розвиток плодів оцінювали за показниками кількості жовтих тіл вагітності яєчників самиць, кількості ембріонів, відповідності стадії розвитку − за загальноприйнятими критеріями ембріонального розвитку щурів.

Можливу дію досліджуваних речовин на ембріональний розвиток визначали за здатністю підвищувати рівень ембріональної смертності (ембріолетальний ефект). Ембріотоксичну дію досліджуваних речовин оцінювали за загальноприйнятими критеріями: доімплантаційна (або передімплантаційна), постімплантаційна ембріональна смертність, загальна ембріональна смертність, показники внутрішньоутробної виживаності, морфологічні (анатомічні) вади розвитку, а також загальна затримка розвитку плодів, які розраховували за загальновідомими формулами. Також підраховували кількість плодів на одну самку.

Результати досліджень опрацьовували загальноприйнятими методами варіаційної статистики.

При оцінці відмінностей між групами використовували параметричний t-критерій Стьюдента. Кількісні параметри представлені у вигляді середнього значення (M), критичним рівнем значущості під час перевірки статистичних гіпотез було прийнято p ≤0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час експериментального дослідження усі самиці вижили. У контрольній групі всі ембріони відповідали стандартним критеріям ембріонального розвитку щурів, вади розвитку у щурят були відсутні.

Аналіз результатів експериментального дослідження виявив негативний вплив кадмію цитрату на показники ембріогенезу як на 13-у, так і на 20-у добі вагітності (**табл. 1**).

Аналіз обрахування середніх значень показав, що показники кількості живих плодів на одну самицю зменшилися відносно групи контролю, як на 13-й ембріогенезу: в дослідній групі ізольованого введення цитрату кадмію (на 18,3%, p = 0,006) та в групах сумісного впливу цитратів кадмію та церію (на 8,7%, p = 0,08), кадмію з германієм (на 10,6%, p = 0,03), кадмію та цинку (на 16,3%, p = 0,01), кадмію та нанокомпозиту (на 12,5%, p = 0,04), так і на 20- й добі: при ізольованому впливі цитрату кадмію (на 25,0%, p = 0,003), в комбінації з цитратом церію (на 16,7%, p = 0,05), з цитратом германію (на 15,7%, p = 0,05), з цитратом цинку (на 14,8%, p = 0,06), з нанокомпозитом (на 17,6%, p = 0,0004) (**табл. 1**). Порівняно з групою ізольованого впливу кадмію цитрату показники кількості живих плодів на одну самицю на 13-у добу вагітності в експериментальних групах збільшувалися наступним чином: + 12,7 % (Д № 3, p = 0,03) <+ 15,2% (Д № 5, p = 0,04) <+ 21,5 % (Д № 2, p = 0, 08) <+ 25,3% (Д № 4, p = 0,06), а на 20-ту добу ембріонального розвитку ця послідовність виглядала наступним чином: + 9,9 % (Д № 5, p = 0,0004) <+ 11,1 % (Д № 2, p = 0,05) <+ 12,3 % (Д № 3, p = 0,05) <+ 13,6 % (Д № 4, p = 0,06) щодо групи ізольованої дії кадмію цитрату(**табл. 1**).

Таблиця 1 – Показники фертильності щурів контрольної та дослідних груп, (M±m, n=20)

Показник / групи	Доба ембріогенезу	Кількість жовтих тіл вагітності на 1 самку, од	Кількість живих плодів на 1 самку, од	Кількість живих плодів, од		Кількість резорбованих плодів, од
контрольна	13	10,90±0,25	10,40±0,28	104	212	0,30±0,16
	20	11,40±0,71	10,80±,73	108		0,40±0,17
Д№1	13	10,60±0,39	8,50±0,57**	85	166	0,90±0,29
	20	10,70±0,27	8,10±0,37**	81		1,00±0,22*
Д№2	13	11,00±0,35	9,50±0,42	95	185	0,50±0,18
	20	10,40±0,57	9,00±0,50*	90		0,40±0,17°
Д№3	13	10,80±0,38	9,30±0,39*	93	184	0,50±0,18
	20	10,80±0,34	9,10±0,40*	91		0,60±0,23
Д№4	13	9,70±0,57	8,70±0,57**	87	179	0,40±0,17
	20	10,60±0,53	9,20±0,44	92		0,50±0,24
Д№5	13	10,10±0,53	9,10±0,53*	91	180	0,40±0,17p
	20	10,00±0,32	8,90±0,40***	89		0,50±0,18***

Примітки: * – p <0,05, ** – p <0,01; *** – p <0,001 щодо групи контролю; ° – p <0,05 щодо групи кадмію цитрату.

Водночас, з 13-ї до 20-ї доби вагітності показник кількості живих плодів на одну самицю збільшився в контрольній групі на 3,85% та групі комбінованого впливу цитрату кадмію з цитратом цинку на 5,7% та зменшився в групі ізольованої дії цитрату кадмію (на 4,71%) і комбінованої з цитратом церію (на 4,21%), цитратом германію (на 2,15%), нанокомпозитом на основі цитратів йоду, сульфуру, селену (на 2,2%).

Найменший показник середніх значень кількості жовтих тіл вагітності на одну самицю на 13-ту добу, за результатами даного дослідження, спостерігався в дослідній групі комбінованого впливу цитратів кадмію та цинку (9,70±0,57, p=0,06), а на 20-ту добу ембріонального розвитку (10,40±0,57, p=0,26) в дослідній групі комбінованого впливу цитратів кадмію та церію, а найвищий − у дослідній групі № 2 комбінованого впливу цитратів кадмію та церію: 11,00±0,35 (p=0,81) на 13-ту добу та 10,8±0,34 (p=0,43) в групі сумісної дії цитратів кадмію та германію на 20-ту добу ембріогенезу (**табл. 1**).

Показник середньої кількості резорбованих плодів був найвищий як на 13-й, так і на 20-й добі ембріогенезу в дослідній групі ізольованої дії цитрату кадмію і становив 0,90±0,29 (p=0,07) та 1,00±0,22 (p=0,04) відповідно (**табл. 1**).

Аналіз отриманих результатів свідчить про виражений ембріотоксичний вплив кадмію цитрату у дозі 1,0 мг/кг на процеси ембріогенезу, що виявляється достовірним підвищенням загальної ембріональної смертності порівняно з даними контрольної групи на обох досліджуваних термінах вагітності. Так, цей показник в групі впливу цитрату кадмію збільшився в 4,0 рази (p = 0,0007), як на 13-й добі так і на 20-й добі ембріонального розвитку (p = 0,001) щодо групи контролю (**табл. 2**).

В групах поєднаної дії цитрату кадмію з цитратами досліджуваних металів на 13-й добі вагітності показники загальної ембріональної смертності (ЗЕС) розташувалися в порядку зменшення відносно групи контролю таким чином: + 4,0 рази (Д № 1, p=0,0007) >+ 2,8 раза (Д № 2, p = 0,01) =+ 2,8 раза (Д № 3, p = 0,006) > + 2,2 раза (Д №4, p = 0,0001) > + 2,0 рази (Д №5, p = 0,004), а на 20-й добі: + 4,0 рази (Д № 1, p = 0,001) > + 2,7 раза (Д №3, p = 0,003) > + 2,2 раза (Д № 2, p = 0,01) = + 2,2 раза (Д № 4, p = 0,005) > + 1,8 раза (Д №5, p = 0,01). Таким чином, найбільш вагоме збільшення показників ЗЕС відбулось в групі ізольованого введення цитрату кадмію, а найменше – в групі сумісної дії цитрату кадмію та нанокомпозиту на основі цитратів йоду, сульфуру, селену, як на 13-й так і на 20-й добі ембріогенезу (**табл. 2**).

Порівняння в групах впливу ізольованого та комбінованого введення цитрату кадмію виявило модифікуючий вплив цитратів на ембріотоксичність кадмію за цим показником. Як на 13-ту добу розвитку ембріонів, так і наприкінці ембріогенезу, цитрати церію, германію, цинку та нанокомпозит на основі цитратів йоду+сульфуру+селену) знижували загальну ембріональну смертність порівняно з ізольованим введенням кадмію цитрату (**табл. 2**).

При сумісній дії кадмію цитрату з цитратами металів показники загальної ембріональної смертності на 13-й добі ембріонального розвитку зменшувалися в такому порядку щодо групи ізольованого введення кадмію цитрату: - 50,0 % (Д № 5, p = 0,004) > - 45, 0% (Д № 4, p = 0,02) > - 40,0 % (Д № 2, p = 0,01) > - 30,0% (Д № 3, p = 0,006), а на

Таблиця 2 – Показники летальності щурів контрольної та дослідних груп, (M±m, n=20)

Показник / групи	Доба ембріогенезу	Загальна ембріональна смертність, (ЗЕС), од	Доімплантаційна смертність, (ДІС), од	Постімплантаційна смертність, (ПІС) од	Показник внурішньоутробної виживаності, %
контрольна	13	0,05±0,02	0,02±0,01	0,03±0,02	95,44±1,61
	20	0,06±0,02	0,01±0,01	0,04±0,02	94,40±1,74
Д№1	13	0,20±0,04***	0,12±0,03**	0,09±0,03	79, 89±3,70***
	20	0,24±0,04***	0,15±0,03***	0,11±0,03*	75,97±,67***
Д№2	13	0,14±0,03**°	0,09±0,03*	0,05±0,02	86, 33±2,74**°
	20	0,13±0,02****°	0,10±0,03**	0,04± 0,02	86,71±2,30** °
Д№3	13	0,14±0,03**°	0,09±0,02**	0,05±0,02	86, 21±2,68**°
	20	0,16±0,03**	0,10±0,03***	0,06±0,02*	84,25±2,58**
Д№4	13	0,11±0,01**°°°	0,07±0,02*°	0,04± 0,02	89, 32±0,80 **°°°
	20	0,13±0,02**°	0,09±0,02**	0,04± 0,02	87, 01±1,69**°
Д№5	13	0,10±0,01 **°°°	0,06±0,02*°	0,04±0,02	89, 77±0,78** °°°
	20	0,11±0,01** °°°	0,06±0,02*	0,05±0,02*	88, 88±1,41** °°°

Примітки: * – p <0,05,** – p <0,01; *** – p <0,001 щодо групи контролю; °– p <0,05, °° – p <0,01; °°° – p <0,001 щодо групи кадмію цитрату.

20 - й добі: - 54,2 % (Д № 5, p = 0,01) > - 45,8 % (Д № 2, p = 0,01) = - 45,8 % (Д № 4, p = 0,005) > - 33,3% (Д № 3, p = 0,01) (**табл. 2**).

Водночас, в дослідних групах показники ЗЕС змінювалися в залежності від тривалості введення досліджуваних речовин наступним чином: + 20,0 % (Д № 1, p = 0,0001) > - 18, 2% (Д № 4, p = 0,005) > + 14,3 % (Д № 3, p = 0,003) > + 10,0% (Д №5, p = 0,01) > + 7,1% (Д №2, p = 0,01).

Зменшення показників загальної ембріональної смертності в групах комбінованого впливу пояснюються зниженням як доімплантаційної, (ДІС) так і постімплантаційної смертності (ПІС) (т**абл. 2)**. Так, в групі експозиції кадмію цитрату на 13-й добі ембріогенезу показник доімплантаційної смертності збільшився в 6,0 рази (p = 0,004), а показник постімплантаційної смертності в 3,0 рази (p = 0,06), а на 20-й добі ембріонального розвитку показник ДІС був вищим у 15,0 рази (p = 0,0001), показник ПІС у 2,8 раза (p = 0,03) щодо показників групи контролю.

В групах комбінованої дії цитратів показники ДІС також збільшувалися відносно групи контролю, але ці значення були меншими (на 13-й добі в 3,0 – 4,5 рази, на 20-й добі – в 6,0 – 10,0 рази). Водночас, щодо групи ізольованого впливу кадмію цитрату в групах комбінованого впливу цитратів металів показники ДІС на 13-й добі ембріонального розвитку зменшилися таким чином: - 50,0 % (Д № 5, p = 0,05) > - 41,7 % (Д № 4, p = 0,04) >- 25,0 % (Д №2, p = 0,03) = - 25,0 % (Д №3, p = 0,006) (**табл. 2)**.

На 20-й добі ембріонального розвитку середній показник ДІС зменшився в усіх експериментальних групах наступним чином: - 60,7 % (Д № 5, p = 0,03) >- 40, % (Д № 4, p = 0,005) > - 33, 3 % (Д №2, p = 0,009) = 33, 3 % (Д № 3, p = 0,005) відносно показників ДІС групи ізольованого впливу кадмію цитрату. В залежності від тривалості введення досліджуваних речовин (від 13-ї до 20-ї доби ембріогенезу) в експериментальних групах показники ДІС найбільше підвищилися в групі ізольованої дії цитрату кадмію (на 25,0%, p=0,0001) та в комбінації з цитратом цинку (на 28,6%, p=0,005), в групах комплексного впливу цитратів кадмію та церію й германію цей показник збільшився на 11,1% (p = 0,009 та p = 0,005) та не змінилися в групі сумісної дії цитрату кадмію та нанокомпозиту (p = 0,03) (**табл. 2)**.

Середні показники постімплантаційної смертності в групі ізольованого введення кадмію цитрату недостовірно збільшилися в 3,0 рази (p = 0,06) на 13-й добі та в 2,8 раза (p = 0,03) на 20-й добі ембріогенезу відносно контрольної групи. Водночас, в групах одночасного впливу кадмію цитрату з цитратами металів показники ПІС зменшувалися як на 13- й добі, так і на 20-й добі ембріогенезу щодо групи експозиції кадмію цитрату **(табл. 2)**. Від 13-ї до 20-ї доби введення досліджуваних речовин показник ПІС не змінився у групах комбінованої дії цитрату кадмію з нанокомпозитом (p = 0,7) та з цитратом цинку (p = 0,9) та мав найбільші значення в групі ізольованого впливу цитрату кадмію(+22,2%, p= 0,03%).

Показник внутрішньоутробної виживаності найвищим був у групі контролю (95,44±1,61) та дослідній групі № 5 (89,77±0,78, p = 0,04) на 13- ту добу ембріогенезу, а найнижчим − у групі впливу кадмію цитрату на 20- ту добу (75,97±3,67 % (p = 0,001).

Обговорення отриманих результатів. Зважаючи на збільшення кадмію в навколишньому середовищі (повітрі, ґрунті, воді) через сучасні промислові процеси, поглинання у значних кількостях з сигаретного диму, що висвітлюються рядом вчених [1, 4-11, 14] та нез'ясованість впливу сполук кадмію на ембріогенез, метою даного дослідження було вивчення змін показників ембріогенезу в залежності від тривалості їх введення.

Надходження до організму піддослідних тварин внутрішньошлунково солей важких металів викликало збільшення показників ембріолетальності, а саме до- та постімплантаційної, і, загалом, загальної ембріональної смертності, кількості резорбцій зі зменшенням кількості живих плодів в групі ізольованого впливу цитрату кадмію та в комбінації з цитратами досліджуваних металів (цитратів церію, германію, цинку, нанокомпозиту на основі йоду, сульфуру й селену), але в групах сумісного впливу ці показники були значно меншими, це узгоджується з дослідженнями інших авторів [10, 17]. Встановлено, що токсична дія солей важких металів збільшувала перелічені показники зі збільшенням тривалості їх введення. Виявлені показники ембріональних втрат вказують на здатність вагітних самиць в умовах впливу несприятливих факторів підтримувати дієздатність функціональної системи «мати - плід» в цілому, нехай і з вибірковою втратою частини своїх елементів. Водночас, зменшення показників ембріолетальності та ембріотоксичності в групах поєднаної дії цитратів металів безумовно, вказують на компенсаторно-адаптивні процеси, які відбуваються в організмі самиць щурів при їх впливі на токсичність кадмію.

Висновки. В результаті проведеного дослідження встановлено, що внутрішньошлункове введення щурам лінії Вістар цитрату кадмію в дозі 1,0 мг / кг (в перерахунку на метал) виявляє ембріолетальну дію, що виявляється достовірним підвищенням показників загальної ембріональної смертності (в 4,0 і 3,5 рази), доімплантаційної (в 6,0 і 12,0 разів) та постімплантаційної (в 3,0

і 2,5 рази) смертності порівняно з контрольною групою на всіх досліджуваних термінах ембріогенезу.

В групах поєднаної дії кадмію цитрату з цитратами металів отримані показники ЗЕС, ДІС, ПІС свідчать про зменшення накопичення кадмію під впливом досліджуваних цитратів, що дозволяє їх розглядати як потенційні біоантагоністи кадмію цитрату.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є виявлення та порівняння ступеня накопичення кадмію в органах ембріонів методом поліелементного аналізу та проведення гістологічних досліджень, що допоможе виявити зміни на тканинному рівні та можливо буде пояснювати рівень ембріональної смертності.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів

References

1. Skalny AV. Otsenka i korrektsiya elementnogo statusa naseleniya – perspektivnoye napravleniye otechestvennogo zdravookhraneniya i ekologicheskogo monitoringa [Assessment and correction of the elemental status of the population is a promising area of domestic health care and environmental monitoring]. *Microelements in medicine*. 2018;19(1):5-13. [Russian]. doi: 10.19112/2413-6174-2018-19-1-5-13
2. Skalny AV, Zaitseva IP, Tinkov AA. *Mikroelementy i sport. Personalizirovannaya korrektsiya elementnogo statusa sportsmenov* [Microelements and sports. Personalized correction of the elemental status of athletes]. M: Sport; 2018. p. 288. [Russian]
3. Spivak YA, Nosenko ND, Zholobak NM, Shcherbakov AB, Reznikov AG, Ivanova OS, i dr. Nanokristallicheskiy dioksid tseriya povyshayet funktsional'nuyu aktivnost' reproduktivnoy sistemy stareyushchikh samtsov krys [Nanocrystalline cerium dioxide increases the functional activity of the reproductive system of old male rats]. *Nanosistemy: fizika, khimiya, matematika*. 2013;4(1):72-7. [Russian]
4. Golounina OO, Runova GE, Fadeyev VV. Osteomalacia in practice of endocrinologist: etiology, pathogenesis, differential diagnosis with osteoporosis. *Osteoporos Bone Dis*. 2019;22(2):23-31.[Russian] doi: 10.14341/osteo12117
5. Rehman K, Fatima F, Waheed I, Akash MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *J Cell Biochem*. 2018;119(1):157–184. PMID: 28643849. doi: 10.1002/jcb.26234
6. Zheng G, Zhong H, Guo Z, Wu Z, Zhang H, Wang C, et al. Levels of heavy metals and trace elements in umbilical cord blood and the risk of adverse pregnancy outcomes: a population-based study. *Biol Trace Elem Res.* 2014;160:437–44. PMid: 25008990. doi: 10.1007/s12011-014-0057-x
7. Gzhegotskiy MR, Sukhodol'skaya NV. Vliyaniye medi, tsinka, kadmiya i svintsa na veroyatnost' razvitiya ugrozy preryvaniya beremennosti u zhenshchin [The effect of copper, zinc, cadmium and lead on the likelihood of developing threatened abortion in women]. *Reproduktivnoye zdorov'ye. Vostochnaya Evropa*. 2014;1(31):43–9. [Russian]
8. Gull A, Dar AA, Sharma M. Effects of Heavy Metals on the Health of Pregnant Women and Fetus: A Review. *Int J Theoret Appl Sci.* 2018;10(1):1-9.
9. Zhu Q, Li X, Ge RS. Toxicological Effects of Cadmium on Mammalian Testis. *Front Genet.* 2020;11:527. PMID: 32528534. PMCID: PMC7265816. doi: 10.3389/fgene.2020.00527
10. Nefodov OO, Bilyshko DV, Kushnarova KA, Shevchenko OS, Shatorna VF, Kefeli-Yanovs'ka OI, et al. Vyznachennya vplyvu kadmiyu na pokaznyky embriohenezu pry izol'ovanomu vvedenni ta v kombinatsiyi z tsytratamy selenu ta hermaniyu [Determining the effect of cadmium on embryogenesis in isolated administration and in combination with selenium and germanium citrates]. *Medicni perspektivi*. 2020;25(1):24-31. [Ukrainian]. doi: 10.26641/2307-0404.2020.1.200395
11. Teplaya GA. Tyazhelyye metally kak faktor zagryazneniya okruzhayushchey sredy (obzor literatury) [Heavy metals as a factor of environmental pollution (literature review)]. *Astrakhanskiy vestnik ekologicheskogo obrazovaniya*. 2013;1(23):182-92.[Russian]
12. Li Y, Kimura T, Huyck RW, Laity JH, Andrews GK. Zinc-induced formation of a coactivator complex containing the zinc-sensing transcription factor MTF-1, p300/CBP, and Sp1. *Mol Cell Biol*. 2008;28: 75–84. PMID: 18458062. PMCID: PMC2447150. doi: 10.1128/MCB.00369-08
13. Marushko YuV, Asonov AO. Klinichne znachennya defitsytu tsynku u ditey iz khronichnym hastroduodenitom, asotsiyovanym iz Helicobacter pylori [Clinical significance of zinc deficiency in children from chronic nastroduodenitis, associated with Helicobacter pylori]. *Dytyachyy likar*. 2015;3-4(40-41):5-8. [Ukrainian].
14. Lamas GA, Navas-Acien A, Mark DB, Lee KL. Heavy metals, cardiovascular disease, and the unexpected benefits of edetate chelation therapy. *J Am Coll. Cardiol*. 2016;67:11-18. PMID: 27199065. PMCID: PMC4876980. doi: 10.1016/j.jacc.2016.02.066
15. Yildiz A, Kaya Y, Tanriverdi O. Effect of the Interaction Between Selenium and Zinc on DNA Repair in Association with Cancer Prevention. *J Cancer Prev*. 2019; 24:46–54. PMID: 31624720. PMCID: PMC6786808. doi: 10.15430/JCP.2019.24.3.146

16. Chen F, Wu K, Yang Y, Xu M. Study on iodine nutrition and related influencing factors of children aged 8-10 in Wuhan [J]. *Chinese journal of school health.* 2021;42(1):32-36. doi: 10.16835/j.cnki.1000-9817.2021.01.008
17. Kiseleva LG, Khar'kova OA, Chumakova GN. Soderzhaniye tyazhelykh metallov v mekonii novorozhdennykh u kuryashchikh materey [The content of heavy metals in meconium of newborns in smoking mothers]. *Ekologiya cheloveka.* 2015;7:20-26. [Russian]. doi: 10.33396/1728-0869-2015-7-20-26

УДК 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9

ИЗМЕНЕНИЕ ЭМБРИОТОКСИЧЕСКИХ ВЛИЯНИЙ ЦИТРАТОВ МЕТАЛЛОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ИХ ВВЕДЕНИЯ

Колосова И. И., Богомольная Л. Ю., Крисс Г. Ю., Терещенко Н. Н., Давиденко И. В., Руденко Т. В., Тамлави А. И.

Резюме. *Цель:* экспериментальное изучение и сравнение эмбриолетальности и эмбриотоксичности цитратов металлов в зависимости от продолжительности их внутрижелудочного введения (в течение 13-ти или 20-ти суток гестации).

Материалы и методы. Исследование проведено на 120 белых половозрелых самках крыс линии Wistar массой 170–200 г, разделенных на 6 групп, в зависимости от внутрижелудочного введения растворов исследуемых металлов – крысы, получавшие цитраты: кадмия в дозе 1,0 мг/кг группа ($п_{самок}$ = 20, $n_{эмб}$=166); кадмия в дозе 1,0 мг/кг и церия (1,3 мг/кг) – 2-я группа ($п_{самок}$ =20, $n_{эмб}$ =185); кадмия в дозе 1,0 мг/кг и германия (0,1 мг/кг) – 3-я группа ($п_{самок}$ =20, $n_{эмб}$ =184); кадмия в дозе 1,0 мг/кг и цинка (1,5 мг/кг) – 4-я группа ($п_{самок}$=20, $n_{эмб}$ =179); кадмия в дозе 1,0 мг/кг и нанокомпозитом (йод+сульфур+селен) в дозе 2,0 мг/кг –5-я группа ($п_{самок}$ =20, $n_{эмб}$ =180), 6-я группа – контрольная ($п_{самок}$ = 20, $n_{эмб}$ =212) – пропорциональный объем стерильного физиологического раствора тем же путём. В каждой экспериментальной группе самки были поделены на 2 подгруппы по 10 животных в каждой в зависимости от продолжительности введения исследуемых веществ, возможное действие которых на эмбриональное развитие определяли по способности повышать уровень эмбриональной смертности (эмбриолетальный эффект). Эмбриотоксическое действие исследуемых веществ оценивали по общепринятым критериям, которые рассчитывали по общеизвестным формулам.

Результаты. Установлено, что при действии соединений кадмия на эмбриогенез крыс в опытных группах повышаются показатели эмбриолетальности, что свидетельствует об их негативном влиянии. Наиболее выраженные отличия в этих показателях, по отношению к контролю, выявлены у животных с изолированным влиянием кадмия цитрата: показатели общей эмбриональной смертности повысились в 4,0 раза на обоих исследуемых сроках эмбриогенеза и на 20% от 13-го до 20-го ; увеличились показатели доимплантационной смертности в 6,0 раз с увеличением показателей постимплантационной смертности в 3 раза на 13-е сутки и в 15,0 раз и в 2,8 раза в 20-е сутки эмбриогенеза соответственно. В зависимости от продолжительности введения показатели доимплантационной смертности увеличились на 25,0%, при увеличении постимплантационной смертности на 22,2% в те же сроки. В группе влияния кадмия цитрата в дозе 1,0 мг/кг зафиксированы наименьшие показатели количества живых плодов и внутриутробной выживаемости с высокими показателями количества резорбций на обоих исследуемых сроках эмбрионального развития. В то же время, в группах совместного влияния цитрата кадмия с цитратами металлов доказано снижение показателей общей эмбриональной смертности (50,0 % – 30,0 %), доимплантационной смертности (50,0 % – 25,0 %), постимплантационной смертности (60,0 % – 44,4 %) и увеличение количества плодов на одну самку (12,7% -25,3%).

Выводы. Анализ полученных результатов свидетельствует о выраженном эмбриотоксическом влиянии цитрата кадмия в дозе 1,0 мг/кг на процессы эмбриогенеза, что проявляется достоверным повышением показателей общей эмбриональной смертности, доимплантационной и постимплантационной смертности по сравнению с контрольной группой на всех сроках. В группах сочетанного действия цитрата кадмия с цитратами металлов полученные данные свидетельствуют об уменьшении накопления кадмия под влиянием исследуемых цитратов, что позволяет их рассматривать как потенциальные биоантагонисты кадмия цитрата.

Ключевые слова: эмбриогенез, эмбриотоксичность, кадмия цитрат, эксперимент, цитраты.

UDC 612.3:591.39:661.852:661.782-092.9

Change of Embryotoxic Effects of Metal Citrates Depending on the Duration of Their Introduction

Kolosova I. I., Bogomolna L. Yu., Chriss G. Yu., Tereshchenko N. N., Davydenko I. V., Rudenko T. V., Tamlavi A. I.

Abstract. Given the increase in cadmium in the environment (air, soil, water) through modern industrial processes, the absorption of significant amounts from cigarette smoke is relevant to studying the effect of cadmium compounds on embryogenesis.

The purpose of the study: experimental study and comparison of embryolethality and embryotoxicity of metal citrates depending on the duration of their intragastric administration (during 13 and 20 days of gestation).

Materials and methods. The study was performed on 120 white adult female Wistar rats that weigh 170-200 g. They were divided into 6 groups due to the intragastric administration of solutions of the studied metals – rats treated with citrates: cadmium at a dose of 1.0 mg/kg – 1st group (n_{female} = 20, n_{emb} = 166); cadmium at a dose of 1.0 mg/kg and cerium (1.3 mg/kg) – 2nd group (n_{female} = 20, n_{emb} = 185); cadmium in a dose of 1.0 mg/kg and germanium (0.1 mg/kg) – 3rd group (n_{female} = 20, n_{emb} = 184); cadmium at a dose of 1.0 mg/kg and zinc (1.5 mg/kg) – 4th group (n_{female} = 20, n_{emb} = 179); cadmium at a dose of 1.0 mg/kg and nanocomposite (iodine + sulfur + selenium) at a dose of 2.0 mg/kg – 5th group (n_{female} = 20, n_{emb} = 180), 6th group – control (n_{female} = 20, n_{emb} = 212) – proportional volume of sterile saline in the same way. Females were divided into 2 subgroups of 10 animals each, depending on the duration of administration of test substances. The embryotoxic and embryolethal effects of the test substances were evaluated according to generally accepted criteria, which were calculated according to well-known formulas.

Results and discussion. Cadmium compounds harm the embryogenesis of rats in the experimental groups and increase the rates of embryolethality. The most pronounced differences in these parameters concerning the control were found in animals with isolated exposure to cadmium citrate: the rates of total embryonic mortality increased by 4.0 times in both study periods of embryogenesis and 20% from the 13th to the 20th day; increased pre-implantation mortality by 6.0 times with an increase in post-implantation mortality by 3 times on the 13th day and by 15.0 times and 2.8 times on the 20th day of embryogenesis, respectively. Depending on the duration of introduction, the indicators of pre-implantation mortality increased by 25.0% with an increase in post-implantation mortality by 22.2% in the same period. The experimental group of exposure to cadmium citrate at a dose of 1.0 mg/kg recorded the lowest indicators of the number of live fetuses and intrauterine survival with the highest resorption rate studied of embryonic development. At the same time, in the groups of combined exposure to cadmium citrate with metal citrates, a decrease in the indicators of total embryonic mortality was 50.0% - 30.0%, pre-implantation mortality – 50.0% - 25.0%, post-implantation mortality – 60.0% - 44.4 % and increase in the number of fetuses per female – 12.7% - 25.3%.

Conclusion. Analysis of the results shows a pronounced embryotoxic effect of cadmium citrate at a dose of 1.0 mg/kg on the processes of embryogenesis, which is a significant increase in overall embryonic mortality, preimplantation, and postimplantation mortality compared with the control group in all studied terms. In the groups of combined action of cadmium citrate with metal citrates, the data obtained indicate a decrease in the accumulation of cadmium under the influence of the studied citrates, which allows them to be considered as potential bioantagonists of cadmium citrate.

Keywords: embryogenesis, embryotoxicity, cadmium citrate, experiment, citrates.

ORCID and contributionship:
Irina I. Kolosova : 0000-0003-228-9134 [B,D,F]
Luchia O. Bogomolna : 0000-0002-2070-7850 [F]
Anna Y. Chris : 0000-0002-1586-7243 [A]
Natalia N. Tereshchenko : 0000-0001-6380-2551 [E]
Inna V. Davydenko : 0000-0002-9231-5194 [B]
Tetyana V. Rudenko : 0000-0002-4653-6412 [C]
Ali I. Tamlavi : 0000-0003-2651-8062 [C,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Irina I. Kolosova
Dnipro, Dniprovsky State Medical University
Department of Medical Biology, Pharmacognosy and Botany
9, Vernadsky St., Dnipro 49044, Ukraine
tel: +380507349616, e-mail: irakolosova0405@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.267
UDC 573.4:614.777
Mintser O. P.[1], Pesotskaya L. A.[2], Gorovaya A. I.[3], Glukhova N. V.[3], Shchukina O. S.[4]

INFLUENCE OF COHERENT PROPERTIES OF WATER ON BIOLOGICAL GROWTH OF PLANTS

[1]National University of Health Protection of Ukraine named after L. Shupyk, Kyiv, Ukraine
[2] Dnipro State Medical University, Ukraine
[3] NTU "Dniprovska Polytechnic", Dnipro, Ukraine
[4] Dnipro State Medical University, Ukraine

The purpose of the research was to study the effect of Allium cepa L on the growth processes of the coherent properties of various water sources and samples of distilled and natural water with the electrophysical properties of the original samples transferred to them.

Materials and methods. The Kirlian gas-discharge glow of water droplets was recorded on an X-ray film. We used histograms of the luminescence corona brightness, calculated the values of the Euclidean distance for the medians of the heights of the histogram columns and for the differences in the medians in adjacent intervals. The values during of the research were compared with similar parameters of pre-formed samples of images of typical waters (distilled, tap water, from natural sources outside and from the territories of monasteries), as well as water samples with an established type and degree of coherence. The objects of the growth test were onion plants – Allium cepa L. The height of the seedlings, the length of the roots were estimated, and their dry weight was determined.

Results and discussion. The identity of the signs of coherence in most samples of electrophysical (energy-informational) copies of water from original sources, the correspondence between the results of the growth test and the properties of water coherence were revealed. There was an increase in the biomass of the test culture when grown on samples with dextrorotatory coherence of water as its degree increased. With levorotatory polarization of water coherence, the biomass decreases with an increase in its degree. The study showed the possibility of transferring the electrophysical properties of various samples of natural water both to distilled water and to other water samples from natural sources. We experimentally demonstrated the possibility of transferring the quantum properties of liquid-phase objects for the preparation and use of biologically active substances in agriculture, biology and medicine without their side effects.

Conclusion. Kirlian photography of water can be used as an additional way of express-indication of the physical state of the water basins of the biosphere, including the quality of drinking water by their coherent properties. It is perspective to study the effects of water sources with certain coherent properties on the growth processes of certain plant species and their parts.

Keywords: water coherence, electrophysical water copies, test-culture, onion, Kirlian photography.

Research relation to the plans, programs and department themes. This work is a fragment of the research work "Dynamical modes of geotechnical systems" state registration number 0117U003056

Introduction. Recent discoveries in the field of physics of water related to its structure [1] have shown that the biological processes of living things are significantly affected by the coherence of water [2, 3]. Modern ideas about the structure and properties of water are based on the inhomogeneity of its components, phase transitions, and quantum effects.

For at least 30 years in the world scientific literature, evidence has been provided for the heterogeneity of the structure of distilled, bidistilled and deionized water and aqueous solutions at the microlevel, obtained by different physical methods. It is shown that the surface of these microstructures is negatively charged with respect to the environment.

Literature data and our own observations show that water and aqueous solutions are microdispersed systems in which water is present in two phases – free (continuous) and bound – liquid crystalline water of hydration shells of hydrophilic microparticles [4, 5, 6].

The active principle governing the information perceived by the cell or cellular organelles is the complex geometric shape of water associates. It is the link that determines the structure of the physical fields inherent in the associate. The same fields, in turn, trigger or inhibit intracellular molecular processes [3].

This opens up the possibility of transferring the quantum properties of liquid-phase objects in the preparation of therapeutic drugs without side effects [3,7-10] and biologically active substances for use in agriculture, biology and medicine.

The study of such material processes will be reduced to registering changes in their electrophysical

properties. Such a possibility is possessed by methods based on the Kirlian Effect, which is based on the formation of a gas-discharge glow corona around any object of animate and inanimate nature in a high-frequency field [11].

Previously, we identified Kirlian-photographic parameters of the glow corona of experimentally prepared coherent water by the method [12] with using samples of distilled and natural drinking water with statistic analysis of results. According to the criteria of histograms of the brightness of the glow of Kirlianograms, we revealed statistically significant differences between the groups of water samples that gave intensive and weak growth test culture of Allium cepa L. (bow) according to histograms of the corona brightness of the Kirlianograms [13]. The Kirlian image of the samples records the coherent properties of water.

On the other hand, the authors [14] observed the formation of a "new solid phase of water" – micron-sized particles – after repeated shaking of ultrapure water. The formation of this phase, according to the authors, proceeded through the formation of "coherent domains". This additional phase participates in the reactions of water to external influences. All of them lead to the same consequences – increasing pH, decreasing in ORP, increasing in electrical conductivity, and decreasing in viscosity. All of these increase the bioavailability of water for plants and animals. There is a correspondence between the coherent properties of water and its bioavailability. In our case, this should manifest itself on the correspondence of the type and degrees of coherence of water samples to the results of onion growth.

A cascade of changes in the physicochemical properties of water, characteristic of its activated form, is associated with the degassing of liquids. Processes are considered at different levels of the hierarchy – nanometer and micrometer. The area of the negatively charged surface increases, which leads to an increase in the "seats" for hydronium ions, which results in an increase in pH [15]. The basis of Kirlian photography is a gas discharge between the object and the film, with UV radiation captured by the X-ray film. It is obvious that the degassing state of the water sample is displayed in the image of the glow corona around the droplet.

It seemed to us advisable to compare these results with each other for the possible application of the results obtained in solving theoretical and practical problems of biology and ecology.

The purpose of the research was to study the influence of the coherent properties of various water sources on the growth processes of Allium cepa L. using the registration of their Kirlian gas-discharge glow.

Materials and methods. The object of the study was onion plants – Allium cepa L., grown in various water sources. The biological experiment consisted of placing bulbs of the same size (1-1.5 cm) on a moist substrate moistened with different germination waters for 3 weeks. The height of the seedlings and the length of the roots were measured, and their dry weight was determined.

Natural waters from the springs of Bulgaria were used as original waters, including those from the territories of monasteries (the rocky monastery of Madara, the Drensky monastery, the monastery of Saints Peter and Paul), as well as tap water from cities Varna and Gabrovo, and from the Holy Natural Spring of Ukraine (Primorsk). Samples of distilled (DW) and natural well water (NWW) were used as control samples. Samples of quantum copies from original waters (energy-information copies-IC) were experimentally prepared on them using a device for energy-information transfer and a method for their identification [16, 17].

To obtain a Kirlian image of water samples, we used an X-ray film and an experimental device with an attachment for liquid-phase objects.

Earlier, we created a database of Kirlian-images (Ki) on X-ray film for several types of water. The following were used as typical waters (TW): distilled water (1), tap water (TapW, 2), natural water outside the monasteries (3) and water from the territories of monasteries (4). When constructing an automated classification system by water types, the construction of histograms was used as the main method for comparing the geometric and photometric (brightness) characteristics of images.

Kirlianograms of water drops, in the amount of 50 for each experimental sample, were scanned and according to brightness corona lightening (BCL) the values of the Euclidean distance for the medians (EDM) of the heights of the histogram columns, as well as the Euclidean distance of the median differences (EDMD) in adjacent intervals with the values of the typical waters parameters. The smallest values of the Euclidean distance indicate the maximum closeness of the test sample to one of the typical classes of water.

Fig. 1 shows images and corresponding histograms of pixel brightness for selected typical water classes.

Results and discussion. The results of the growth for the test water samples are presented in **Table 1**.

The results obtained suggest that the processes of biological growth on IC samples from the original depend on its physical properties. In particular, IC samples prepared on distillate and water from NWW from the water of the Holy Spring (Primorsk) gave an intensive growth of the test culture in both cases. Whereas, in the original water samples from Primorsk and NWW, the growth was weak or absent due to the unfavorable chemical composition. In the

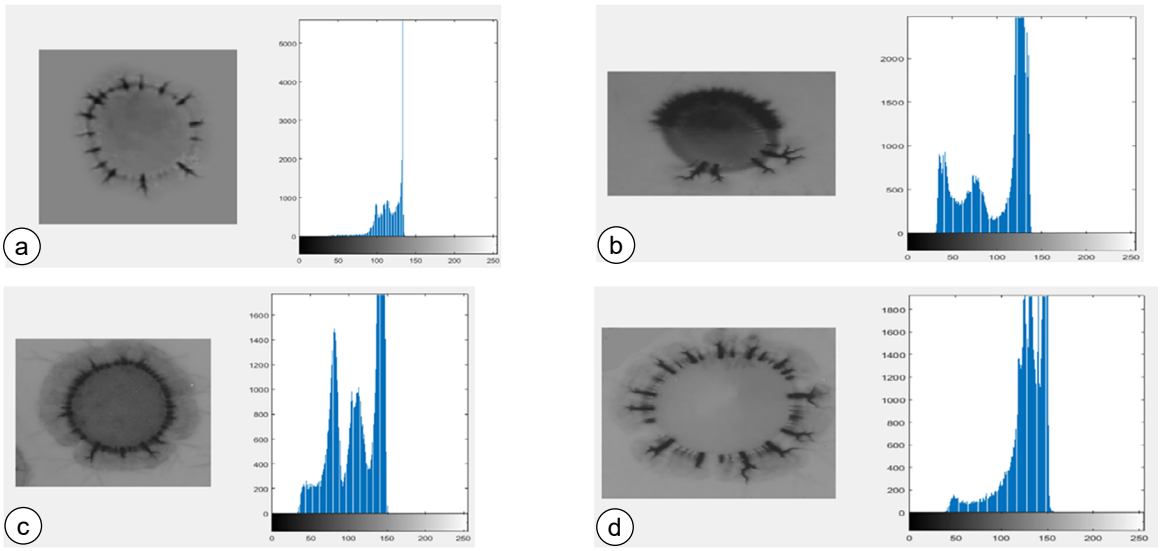

Fig. 1 – Analysis of images of water:
a – distilled, b – tap water, c – natural, d – from a monastery source (on the left – an image of gas-discharge radiation recorded on an X-ray film; on the right – a histogram of pixel brightness)

Table 1 – Results of the growth test with the culture of Allium cepa L. for different water sources

Intense growth						
Water source / pH	**Green sprouts**			**Roots**		
	Quantity, Nos.	Average height (cm)	Dry weight (mg)	Quantity, Nos.	Average length (cm)	Dry mass (mg) / total
From Primorsk copy on distil/ 3.9	5	6.8	200	20	5.3	50/250
From Primorsk copy on NWW / 5.0	6	13.3	200	2.6	6.6	100/300
Varna copy on NWW / 5.4	5	5	250	2.6	2	50/300
Mineral original water / 4.4	4	5	100	17	9.3	100/200
Mineral water copy on distil/ 4.6	2	2	50	18	6.4	50/100
Mineral water copy on NWW/ 4.9	6	11.1	200	16	4.6	50/250
From the Drensky mon-ry original / 4.7	4	7.4	200	12	6.7	50/250
From the Drensky mon-ry copy on distil / 5.2	4	7.8	100	17	9.3	100/200
The Drensky mon-ry water copy on NWW/ 5.3	6	9.7	200	11	7.9	50/250
Madara original/ 4.7	5	9.6	300	22	6.9	50/350
Madara copy on NWW / 5.2	5	4	50	21	3.4	100/150
From M. Peter and Paul original / 4.8	2	1.2	50	12	6	100/150
From M. Peter and Paul copy on distil/ 4.6	3	2.2	100	14	4.4	100/200
From M. Peter and Paul copy on NWW / 5.4	4	7.6	100	35	9.1	100/200
Gabrovo copy on NWW / 5.1	1	2.5	50	9	2.4	50/100
Weak growth						
Water source / pH	**Green sprouts**			**Roots**		
	Quantity, Nos.	Average height (cm)	Dry weight (mg)	Quantity. Nos.	Average length (cm)	Dry mass (mg) / total CM
Distilled water control / 7.0	0	-	-	0	-	-
Well water control / 5.8	4	1.8	40	13	2.3	50/90
Primorsk original / 6.8	1	1.2	50	-	-	0/50
Varna original / 4.5	0	-	-	12	0.8	25/25
Varna copy on distil / 4.5	0	-	-	0	-	-
Madara copy distilled / 4.2	1	0.2	12	42	3.6	50/70
Gabrovo original / 4.1	0	-	-	14	2.5	50/50
Gabrovo copy on distil / 4.3	0	-	-	8	1.2	25/25

water from the city of Primorsk, the content of nitrates was higher, in the water from the NWW there were iron compounds. The explanation of the appearance of the biological activity of IC can be explained from the concept of the quantum nature of water.

It is known that the main reservoir of free energy in biological systems are electronically excited states of complex molecular complexes. These states are continuously maintained due to the circulation of electrons in the biosphere. The flow of a pulsed electric current in non-conducting biological tissues can be provided due to the intermolecular transfer of excited electrons by the mechanism of the tunnel effect with activated electron hopping in the contact region between macromolecules [18]. The described mechanisms of energy transfer are inherent in water to varying degrees, depending on the degree of its ordering [19]. The role of water, its coherent domains in the formation of meanings, starting from information obtained from perception, is emphasized [20]. Obviously, these mechanisms take place in the experimentally obtained samples of structural information copies from the original samples of natural water, containing a certain amount of a biological substance.

According to Roberto Germano [21], coordinated domains of water with low energy and high entropy under certain conditions can be restructured, becoming high-energy with low entropy, capable of external work. Apparently, the restructuring in the original control water samples, on which the structural information transfer from the original waters was made, was the source of the new quantum coherence required for biological processes in the growth test. Coherent phenomena has a main role in almost all elementary processes of energy transfer in cells. The fact of the positive influence of coherent dynamics on the efficiency of energy transfer can be considered established [22]. The theory of quantum coherence experimental results were obtained at the University of California (USA) by the method of nuclear magnetic resonance (NMR) [23].

The results of the analysis of experimental water samples with experimental samples of three degrees (1, 2, 3) of coherent water of the dextrorotatory type (+) and levorotatory type (-), prepared with distilled water (KDW) and drinking water from a well (KWW) according to the parameters of their histograms brightness are presented in **tables 2, 3.**

Table 2 – Coherence of test water samples in the group of onion test culture with intense growth

Samples	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
KG	+1, -1!	+ 1, + 3 -1.2	+1, -1.3	+1, -1.3	+1, -1.3	+ 2, + 1, + 3	+2 -2 +1 +3	+2, +1, +3	+2 -2 +1	+1! +2! -2 +3	-1 +2 -2 +1	+2! -2! +1 +3	+2 +1 -2	-1 +3 +1 +2 -3	-1 +3 +1 +2 -3

Table 3 – Coherence of test water samples in the group of onion test culture with weak growth

Water samples	Distil. water	Water on NWW	Primorsk original	Varna origin.	Varna on dist.	Madera on dist.	Gabrovo original.	Gabrovo on dist.
KG	+1, -13!	+1, -1!, -3!	+1, -1!, -3!	-1 !, +1, -3!	+1, -1	+1, +2, -2, -1	+1, -1	+1, -1

Particular attention is paid to the identity of the signs of coherence in a number of IC samples from original sources prepared both with distilled water and with drinking water from a well.

Studies have revealed the regularities of the properties of the coherence of water, in accordance with the results of the growth test. In particular, attention is drawn to the diversity of types and degrees of coherence with a predominance of a certain type of it in the group of experimental water samples with intensive onion growth.

According to literature data, natural water has a mixed type of coherence, which determines the stability of its properties, which was more observed in the group of water samples with plants with intense growth, consists of two structures with different spin orientations of molecules, or in other words, L- and R-polarized water. The influence of spin orientation on the properties of natural drinking water was studied. It was shown that natural water is a quantum system and, accordingly, exhibits special, new physical properties; particularly, such natural water is an inseparable physical medium, which manifests itself as a dynamically equilibrium environment that maintains its equilibrium over a long period of time. Water is defined as a two-structural medium, which has a coherent and incoherent structure [24].

This explains that the best biological growth was observed in water with different types of coherence or with different degrees of it. The consequence of this is the formation of the physical properties of water, optimal for biological systems.

Such an approach to the internal structure of water from the point of view of the living-nonliving

relationship should be considered as an equilibrium of energy balance, structural features and dissolved impurities. When water enters a living organism, then due to its dissymmetry, this ratio shifts towards the living organism. Anisotropic cluster fractality, as one of the important physical characteristics, determines the natural quality of water. The most suitable for the human body is water with the listed quantum properties, defined as inseparable [25, 26].

The types of coherence of opposite polarization were revealed in some samples from the group with a weak growth test, but with the same degree. The literature contains information about certain differences in their properties. In particular, it was found that duality is also a consequence of the fact that natural water is energetically influenced by external factors of different origins, as a result of which the left and right water systems obtained using chips are not identical, and are not mirror images of each other [24]. Apparently, water samples of the group with low onion growth provide a certain biological growth, however, they do not have a degree of inseparability sufficient for optimal growth conditions.

In the group of experimental water samples with weak onion growth, there were other features: some of the samples lacked the predominant type of coherence; in other cases, levorotatory polarity of the 3rd degree of coherence prevailed.

It is known that the levorotatory water type has a pronounced bactericidal effect. Particularly, it increases the production of interferon, the effectiveness of inhibition of viruses (vesicular stomatitis, herpes infection, HIV), as a result of which opportunistic diseases disappear; does not cause aberrations (breakdowns) of chromosomes and is not toxic [2, 3].

Obviously, this was associated with the weak growth of onions in the corresponding group of experimental water samples with a high degree of levorotatory polarity, which adversely affects biological life in general.

Comparative analysis of the biomass of the test culture of Allium cepa L. (onion) with different species and degree of coherence of the water source is presented in **Table 4.**

Attention is drawn to the increase in the biomass of the test culture of Allium cepa L. (onion) when grown on samples with dextrorotatory coherence of water as its degree increases. At the 2nd degree of coherence, the growth of seedlings is weaker than at the 1st degree of coherence, although the total dry weight became somewhat higher.

At levorotatory polarization of water coherence with increasing in its degree the biomass is reduced, especially at the 3rd degree of coherence. At the second degree of coherence due to lower root mass there is intensification of growth of seedlings, as opposed to the results of growth of seedlings on water with (+2) degree of coherence.

Various effects of onion growth, with a predominance of sprouts or roots with the corresponding dry matter mass, have a promising use of water with a definite set of coherent properties to optimize the biological activity of the necessary parts of plants. Further research is required to study the processes of biological growth depending on the quantum state of the water sources used.

Conclusion

1. The possibility of using the Kirlian photography method to determine the effect of water with different coherent properties on the biological growth of plants was established using the example of the test culture of Allium cepa L. (onion).
2. The method of Kirlian photography of water can be used as an additional method for express-indication of the state of water basins of the biosphere, including the quality of drinking water by their coherent properties.
3. The conducted biological experiment demonstrated the possibility of transferring the electrophysical properties of various samples of natural water both to distilled water and to other water samples from natural sources.

Table 4 – Comparative analysis of the biomass of the test culture of Allium cepa L. (onion) for different types and degree of coherence of water samples

Bio weight/ coherence	**+1**	**+1**	**+1**	**+2**	**+2**	**+2**	**+3**	**+3**	**+3**	**-1**	**-1**	**-1**	**-2**	**-2**	**-2**	**-3**	**-3**	**-3**
	DwU	Dw R	OB	DwU	Dw R	OB	DwU	Dw R	OB	DwU	Dw R	OB	DwU	Dw R	OB	DwU	Dw R	OB
n	19	12	21	11	11	11	8	8	8	11	13	14	8	8	8	7	7	8
E (mg)	2260	1300	3560	1370	800	2170	1200	600	1800	1110	1800	1910	1120	600	1720	640	425	1065
Av. (mg)	119	65	184	68	73	197	150	75	225	101	138	239	140	75	215	91	60	133

Notes: dw – dry weight, U – upper green sprouts, R – roots; CH – coherence of a water sample.

Perspectives of further research. It is perspective in the future to study the effect of water sources with a certain coherence on the growth processes of plants, including those weakened by various diseases, using various phytotests, and automating the results obtained. It is recommended to study the selection of water sources with certain coherent properties, according to the criteria of Kirlian photography, to improve the breeding properties of specific plants in accordance with known research methods in biology, ecology and agriculture.

References

1. Conference on the Physics, Chemistry, and Biology of Water. Sofia, Bulgaria, 2017 Oct 26-29. 2017. Available from: http://www.waterconf.org/participants-materials/2017/
2. Krasnobryzhev VG, Kurik MV. Properties of coherent water. *Quantum Magic*. 2010;7(2):2161-66.
3. Krasnobryzhev V. *Global technological resource of macroscopic disloyalty. Coherent technology. Complementary coherent water*. LAP Lambert Academic Publishing; 2012. 120 p.
4. Kurik MV, Pesotskaya LA, Glukhova NV, Evdokimenko NM. *Kirlinography of energy-informational interactions of water*. Lithographer; 2015.
5. Yakhno TA, Yakhno VG, Zanozina VF. Phase transitions of water as a source of slow oscillatory processes in liquid media. Topical issues of biological physics and chemistry. In: *BFF-2017: materials of the XII international scientific and technical conference. 2017 Oct 2-6.* 2017. p 23-27.
6. Yakhno TA, Yakhno VG. Microstructure and phase transitions of water according to optical microscopy data. *Proceedings of the second all-Russian conference "Physics of aqueous solutions"; 2019 Oct 17-18*. 2019. p 44-45.
7. Surinov BP, Khachumova KG, Germanov EP, Fedorenko AA. Informational pharmacology is the reproduction of information copies of medicinal substances in aqueous media. *J Emerg Res Areas*. 2017;15-16(5):85-91.
8. Surinov BP. Superweak radiation and modeling of the properties of biologically active substances. Overview. *Radiation and risk*. 2018;27(2):28-36. doi: 10.21870/0131-3878-2018-27-2-28-36
9. Khachumova KG, Surinov BP, Voeikov VL, Germanov EP, Fedorenko AA. Technologies that challenge modern thinking: the transmission of drug properties through communication lines. *JFNN*. 2014;2(5):108-117.
10. Etkin VA. *On the technology of creating and transferring "information copies" of medicinal products*. M: Samizdat; 2015.
11. Koltovoy NA. Kirlian method. Available from: https://koltovoi.nethouse.ru
12. *Patent 207357 Poland*. Sposób i urządzenie do modyfikacji paliwa [Method and equipment for fuel modification] / Krasnobryzhev VG. (Pl). filing date 05.09.06 ; publ 05.03.07. Byul № 7. [Poland]
13. Mintser OP, Pesotskaya LA, Gorovaya AI, Glukhova NV, Krachunov H, Evdokimenko NM. Using Kirlian photography of water to assess its biological properties. *Int J Sustain Dev*. 2021;2:56-64.
14. Yakhno TA, Yakhno VG. Investigation of the role of the microdispersed phase of water during its transition to the state of activation. *J Biol Phys Chem.* 2020 Sep;5(1):43-51.
15. Shatalov VM. Degassing as a mechanism of biological action of weak electromagnetic fields. 2012. Available from: www.biophys.ru/archive/congress2012/proc-p37-d.pdf
16. *Patent 4224 U1 RF.* Ustroystvo dlya energoinformatsionnoy peredachi lekarstvennykh svoystv preparatov, prigotovlennykh v sootvetstvii s gomeopaticheskim printsipom [A device for energy-informational transfer of medicinal properties of drugs prepared according to the homeopathic principle] / Mikhailov VA, Parkhomenko YuA. (RF); zayavl 19.05.04 ; opubl 17.07.06. Byul № 7. [Russian]
17. *Patent 148443 Ukraine*, MPK G01N 33/487 (2006.01), G01N 21/00. Sposib identyfikatsiyi informatsiynykh kopiy bioaktyvnoyi ridyny [Method for identifying information copies of a bioactive family] / Mintser OP, Pisotska LA, Glukhova NV. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Pisotska LA (UA). № u202007084; zayavl 4.11.2020, opubl. 11.08.2021 p. Byul № 32. [Ukrainian]
18. Korotkov KG, Williams B, Visneski LA. Entropiya i energiya v biologicheskikh sistemakh. Biofizicheskiye mekhanizmy aktivnosti «energeticheskikh» meridianov [Entropy and energy in biological systems. Biophysical mechanisms of activity of "energy" meridians]. [Russian]. Available from: http://baikaldivo.ru/applications/ecology/article_07.htm
19. Voeikov VL, Buravleva EV, Vilenskaya ND, Fedorenko AA. *Proceedings of the XVIII International Scientific Congress "Science. Information. Consciousness". 2014*. p 24-30.
20. Vitiello G. The language of water: from information to meaning. Scale-free neurodynamics in the dissipative many-body model of brain resource. Water Conference. Bad Soden Germany; 2014. Available from: https://waterconf.org/
21. Germano R. Electron extraction from bi-distilled water. Water Conference. Bad Soden Germany; 2014. Available from: https://waterconf.org/

22. Kassal I, Yuen-Zhou J, Rahimi-Keshari S. Does coherence enhance transport in photosynthesis? *J Phys Chem Lett*. 2013;4:61-66. PMid: 26281724. doi: 10.1021/jz301872b
23. Medders GR, Babin V, Paesani F. Development of a “first principles” water potential with flexible monomers. III: Liquid phase properties *J Chem Theory Comput.* 2014 Aug 12;10(8):2906-10. PMid: 26588266. doi: 10.1021/ct5004115
24. Kurik MV, Martsenyuk LS. On the inseparability of the structure of natural water. *J Quantum Magic*. 2012;9(3):3130-3142.
25. Kurik MV, Martsenyuk LS. *The physical foundations of life*. Lambert Academic Publishing; 2012. 165 p.
26. Del Giudice E. Coherent quantum-electrodynamic organization of biochemical processes. *J Emerg Dir Sci*. 2014;4 (2):92-99.

УДК 573.4:614.777

ВПЛИВ КОГЕРЕНТНИХ ВЛАСТИВОСТЕЙ ВОДИ НА БІОЛОГІЧНЕ ЗРОСТАННЯ РОСЛИН

Мінцер О. П., Пісоцька Л. А., Горова А. І., Глухова Н. В., Щукіна О. В.

Резюме. *Метою* досліджень було вивчення впливу на ростові процеси Allium cepa L. когерентних властивостей різних водних джерел і зразків дистильованої і природної води з перенесеними на них електрофізичними властивостями оригінальних зразків.

Матеріал та методи. Реєстрували кірліанівське газорозрядне світіння крапель води на рентгенівських плівках. Використовували гістограми яскравості корони світіння, розраховували значення евклідової відстані для медіан висот стовпців гістограми, і для різниць медіан в сусідніх інтервалах. В ході досліджень проводили порівняння величин з аналогічними параметрами попередньо сформованих вибірок зображень типових вод (дистильована, водопровідна, з природних джерел поза і з територій монастирів), а також зразків води з встановленим типом і ступенем когерентності. Об’єктом ростового тесту були рослини цибулі – Allium cepa L. Оцінювали висоту проростків, довжину корінців, і визначали їх суху масу.

Результати. Виявлено тотожність ознак когерентності у більшості зразків електрофізичних (енергоінформаційних) копій води з оригінальних джерел, відповідності між результатами ростового тесту і властивостями когерентності води. Мало місце збільшення біомаси тест-культури при вирощуванні на зразках з правообертальною когерентністю води в міру збільшення її ступеня. При лівообертальній поляризації когерентності води зі збільшенням її ступеня біомаса зменшується. Проведене дослідження показало можливість перенесення електрофізичних властивостей різних зразків природної води як на дистильовану воду, так і на інші зразки води з природних джерел.

Висновки. Експериментально продемонстровано можливість перенесення квантових властивостей жидкофазних об’єктів для приготування і використання біологічно активних речовин в сільському господарстві, біології та медицині без їх побічних ефектів. Кірліанфотографія води може бути використана в якості додаткового способу експрес-індикації фізичного стану водних басейнів біосфери, в тому числі якості питних вод по їх когерентним властивостями.

Ключові слова: когерентність, вода, електрофізичні водні копії, тест-культура, кірліанфотографія.

УДК 573.4:614.777

ВЛИЯНИЕ КОГЕРЕНТНЫХ СВОЙСТВ ВОДЫ НА БИОЛОГИЧЕСКИЙ РОСТ РАСТЕНИЙ

Минцер О. П., Песоцкая Л. А., Горовая А. И., Глухова Н. В., Щукина Е. В.

Резюме. *Целью* исследований явилось изучение влияния на ростовые процессы Allium cepa L. когерентных свойств различных водных источников и образцов дистиллированной и природной воды с перенесенными на них электрофизическими свойствами оригинальных образцов.

Материал и методы. Регистрировали кирлиановское газоразрядное свечение капель воды на ренгеновской пленке. Использовали гистограммы яркости короны свечения, рассчитывали значения Евклидового расстояния для медиан высот столбцов гистограммы и для разниц медиан в соседних интервалах. В ходе исследований проводили сравнение величин с аналогичными параметрами предварительно сформированных выборок изображений типовых вод (дистиллированная, водопроводная, из природных источников вне и с территорий монастырей), а также образцов воды с установленным типом и степенью когерентности. Объектом ростового теста были растения лука – Allium cepa L. Оценивали высоту проростков, длину корешков и определяли их сухую массу.

Результаты. Выявлены тождественность признаков когерентности у большинства образцов электрофизических (энергоинформационных) копий воды с оригинальных источников, соответствия между результатами ростового теста и свойствами когерентности воды. Имело место увеличение биомассы тест-культуры при выращивании на образцах с правовращающей когерентностью воды по мере увеличения ее степени. При левовращающей поляризации когерентности воды с увеличением ее степени биомасса уменьшается. Проведенное исследование показало возможность переноса электрофизических свойств различных образцов природной воды как на дистиллированную воду, так и на другие образцы воды из природных источников.

Выводы. Экспериментально продемонстрирована возможность переноса квантовых свойств жидкофазных объектов для приготовления и использования биологически активных веществ в сельском хозяйстве, биологии и медицине без их побочных действий. Кирлианфотография воды может быть использована в качестве дополнительного способа экспресс-индикации физического состояния водных бассейнов биосферы, в том числе качества питьевых вод по их когерентным свойствам.

Ключевые слова: когерентность, вода, электрофизические водные копии, тест-культура, кирлианфотография.

ORCID and contributionship:
Ozar P. Mintser : 0000–0002–7224–4886 [A,B,E,F]
Ludmila A. Pesotskaya : 0000-0003-3425-6509 [A,B,D,E,F]
Alla I. Gorovaya : 0000-0002-6692-9053 [B,D,E,F]
Natalya V. Glukhova : 0000–0003–0817–5465 [B,C]
Olena S. Shchukina : 0000-0002-9543-1545 [A,B,D]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Ludmila A. Pesotskaya
Dnipro State Medical University,
Internal Medicine Department
9, Vernadskoho Str., 9, Dnipro 49000, Ukraine
tel: +380982372567, e-mail: lpesotskaya23@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.275
УДК 612.61:613,632:546,48]-042,3:616.697
Островська С. С. [1], Абрамов С. В. [1], Писаревська І. А. [1],
Трушенко О. С. [1], Жержова Т. А. [1], Первишерст К. Ю. [1],
Степура В. П. [1], Захар'єв А. В. [2]

ТОКСИЧНИЙ ВПЛИВ КАДМІЮ НА РЕПРОДУКТИВНУ ФУНКЦІЮ ЧОЛОВІКІВ

[1] Дніпровський медичний інститут традиційної і нетрадиційної медицини, Дніпро, Україна
[2] Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Мета. Аналіз сучасних досліджень щодо впливу Cd на репродуктивну функцію чоловіків. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи.

Результати. В огляді підсумовані дані про вплив Cd на розвиток патології яєчок та дітородну функцію чоловіків. У людини та інших ссавців Cd викликає ушкодження репродуктивних органів. Це серйозні структурні ушкодження сім'яникових канальців, клітин Сертолі та гемато-тестикулярного бар'єру, що призводить до втрати сперми, перешкоджає розвитку клітин Лейдіга, пригнічує їх функцію та викликає пухлинну трансформацію, порушує роботу судинної системи яєчок. У середньому щоденне споживання Cd людиною становить 1,06 мкг/кг маси тіла, період напіввиведення Cd більше 20–40 років, що зумовлює його накопичення в організмі. Яєчка – це орган, у якому Cd накопичується у великих кількостях. Дослідження показали, що яєчка ссавців є надзвичайно чутливими для Cd, тому що ці органи відрізняються інтенсивною клітинною активністю, де відбуваються життєво важливі процеси сперматогенезу. Вплив Cd призводить до аномалій репродуктивного тракту, таких як крипторхізм і гіпоспадія, рак яєчок, субфертильність або безплідність, які називають синдромом дисгенезії яєчок. Куріння є важливим джерелом Cd, яке надходить до організму людини. Дослідження in vitro підтверджують згубний вплив сполук сигаретного диму на рухливість та параметри сперматозоїдів. Так само він зменшує відсоток життєздатних сперматозоїдів та збільшує кількість їх у пізньому апоптозі із зміненою компактністю хроматину або фрагментацією ДНК вже після 3 годин інкубації. Як індуктор активних форм кисню, Cd викликає пошкодження ДНК, епігенетично регулюючи, тим самим, функцію соматичних і статевих клітин, що, у свою чергу, призводить до порушення фертильності або безпліддя у чоловіків.

Висновки. Вплив Cd як з екологічних, так і з професійних причин може сприяти зниженню якості сперми людини, що підтверджує його високу токсичність. У людей та інших ссавців Cd завдає шкоди чоловічій статевій системі, порушує її структуру, пригнічує функції статевих клітин.

Ключові слова: кадмій, репродуктивна токсичність, ушкодження яєчок, чоловіче безпліддя.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри медичної біології: «Розвиток і морфофункціональний стан органів і тканин експериментальних тварин і людей в нормі, в онтогенезі під впливом зовнішніх факторів», № держ. реєстрації 0111U009598.

Вступ. В останні десятиліття людська фертильність зменшується і, за оцінками дослідників, на чоловічий фактор припадає мінімум 15-20% випадків безплідності [1]. У всьому світі кількість сперматозоїдів (СП) та якість сперми у чоловіків постійно знижується. Причини чоловічого безпліддя складні, тому його етіологія в 50% випадків залишається невідомою, при цьому збільшення забруднення навколишнього середовища сприяє постійному зниженню чоловічої дітородності [2]. До забруднювачів навколишнього середовища належить важкі метали, одним з найтоксичніших є кадмій (Cd), дію якого пов'язують з чоловічим безпліддям [3].

Метою дослідження був аналіз сучасних досліджень щодо впливу Cd на репродуктивну функцію чоловіків.

Результати дослідження. Численні дослідження на тваринних моделях (в основному на гризунах) та зростаючі дані епідеміологічних досліджень на людях вказують на несприятливий вплив Cd на чоловічу фертильність. Крім того, шкідливий вплив на чоловічу репродуктивну систему деяких факторів, пов'язаних зі способом життя, таких як куріння сигарет, вживання алкоголю, зловживання наркотиками, ожиріння та психологічний стрес, може посилюватися від одного покоління до іншого (трансгенераційний ефект). Куріння – це важливе джерело Cd, яке надходить до організму людини. Після куріння Cd-контент курців стає вищим у 4-5 разів, ніж у некурців [4].

Дослідження in vitro підтверджують згубний вплив сполук сигаретного диму на рухливість та параметри сперматозоїдів. Були оцінені СП, виділені від 10 здорових чоловіків, що не палять,

з нормозооспермією. Потім СП піддавалися впливу зростаючих концентрацій нікотину (0,1, 10 та 100 нг/мл) протягом 3 та 24 годин. За допомогою проточної цитометрії була оцінена рухливість і наступні параметри СП: потенціал мітохондріальної мембрани, життєздатність, екстерналізація фосфатидилсеріну, апоптоз, ступінь компактності хроматину та фрагментації ДНК. Нікотин пригнічував, залежно від концентрації, прогресивну рухливість СП, починаючи з найнижчої використаної концентрації (1 нг/мл). Так само він зменшував відсоток життєздатних СП і збільшував кількість СП у пізньому апоптозі зі зміненою компактністю хроматину або фрагментацією ДНК вже після 3 годин інкубації. Ці ефекти спостерігалися при концентрації 100 нг/мл, що аналогічна тій, яку виявляли в сім'яній плазмі курців (70 нг/мл), за винятком ефектів фрагментації ДНК СП, що була виявлена також при нижчій концентрації (10 нг/мл). Отже, нікотин можна розглядати як шкідливий компонент сигаретного диму для чоловічої репродуктивної функції [5, 6].

У середньому щоденне споживання Cd людиною становить 1,06 мкг/кг маси тіла, період напіввиведення більше 20–40 років, що зумовлює його накопичення в організмі. Крім того, яєчка – це орган, в якому Cd може накопичуватись у великих кількостях. Так, після 14 днів впливу у щурів в яєчках Cd було в 100 разів більше, ніж у крові, при цьому численні дослідження показали, що яєчка ссавців є надзвичайно чутливими для Cd, тому що ці органи відрізняються інтенсивною клітинною активністю, де відбуваються життєво важливі процеси сперматогенезу [7]. Самці зазнають впливу забруднювачів довкілля протягом усього життєвого циклу, включаючи ембріональний період. Незважаючи на те, що забруднювачі навколишнього середовища безпосередньо контактують із сім'яниками дорослих ссавців, пригнічення сперматогенезу, субфертильність або безплідність у чоловіків також може бути наслідком впливу токсичних речовин в ембріональний період [8]. Вплив на плід чоловіків хімічних речовин навколишнього середовища призводить до аномалій репродуктивного тракту, таких як крипторхізм і гіпоспадія, рак яєчок, субфертильність або безплідність, які називають синдромом дисгенезії яєчок (Testicular Dysgenesis Syndrome -TDS). Зростання крипторхізму та раку яєчок може значною мірою сприяти зниженню фертильності чи безплідності у чоловіків [9]. Хоча точний механізм TDS досі не зрозумілий, очевидно, що задіяні епігенетичні регуляції, оскільки вплив токсикантів на плід може бути відстрочений у часі і викликати субфертильність або безплідність у чоловіків у дорослому віці [10].

Сім'яники ссавців складаються з двох компартментів: сім'яникового епітелію, клітин Сертолі (КС), що слугують для підтримки сперматогенезу та інтерстиціального відділу, в якому клітини Лейдіга (КЛ) секретують андроген та пептидний інсуліноподібний (INSL3) гормон, регулюючий розвиток сім'яників та сперматогенез. Клітини Сертолі відіграють критичну роль у генезі сім'яників під час ембріонального та неонатального періодів [11], при цьому Cd впливає на їх розвиток. Одноразова внутрішньочеревна ін'єкція низьких доз Cd щурам на 12-й гістаційний період пригнічує експресію генів, хоча це не впливає на їх кількість [12]. Вплив Cd (1-2 мг/кг, підшкірно) у вагітних та годуючих щурів викликає вакуолізацію КС та втрату статевих клітин в епітелії сім'яникових клітин у дорослих тварин [13]. Cd пригнічує проліферацію, індукує апоптоз та пошкодження ДНК в незрілих КС в сім'яниках поросят [14], інгібує взаємодію між КС новонароджених та гоноцитами за допомогою передачі сигналів p38 MAPK у системі спільного культивування КС-гоноцити in vitro [15].

Гематотестикуярний бар'єр (ГТБ) у сім'яниках ссавців, що складається зі спеціалізованого з'єднання КС з базальною мембраною у сім'яникових канальцях, є метою Cd, який спричиняє порушення його проникності. Cd атакує ГТБ, викликаючи дефрагментацію актинових філаментів КС. Кіназа фокальної адгезії (КФА) є протеїнтирозинкіназою, що регулює проникність ГТБ. Cd може пригнічувати її експресію. Нокдаун КФА в КС з функціональним щільним з'єднанням може захищати КС від Cd-індукованого порушення. Це свідчить про те, що Cd націлений на КФА для посилення проникності ГТБ [16].

Перинатальна дія Cd впливає на розвиток та функцію фетальних клітин КЛ, які є ендокринними клітинами в яєчку [17]. У вагітних щурів, які отримали одноразову дозу Cd (0,25, 0,5 та 1,0 мг/кг, внутрішньочеревно), значно знижувався синтез тестостерону (Т) у сім'яниках плода, кількість КЛ, пригнічувалася експресія генів у цих клітинах, а також скорочувався андроген-залежний процес формування чоловічого потомства [12]. У сім'яниках щурів, які у перинатальному періоді (під час вагітності та годування груддю) піддавалися впливу Cd, розвиток КЛ у дорослих тварин затримувався [18]. Подальші дослідження in vitro показали, що Cd також порушує цілісність ДНК у КЛ, викликає їхню пухлинну трансформацію та руйнує судинні клітини яєчок [19].

З'являється дедалі більше свідчень, що механізм, за допомогою якого Cd опосередковує порушення чоловічої фертильності, пов'язані з збільшенням активних форм кисню (АФК) в сім'яниках.

Гомеостаз АФК підтримується за рахунок продукції АФК та антиоксидантної системи. Його порушення призводить до окиснювального стресу, який перешкоджає розвитку та функціонуванню як СП, так і соматичних клітин та спричиняє їх апоптоз [20]. Щури, що зазнали впливу Cd (1,5 мг/кг) протягом 13, 25 та 39 днів, мають збільшену продукцію АФК в сім'яниках і зменшення діаметра сім'яникової трубки, кількості СП, КС і КЛ, а також зниження рухливості і кількості СП та інгібування синтезу Т [21]. АФК знижують активність СОД, каталази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази та глутатіон-S-трансферази в мітохондріях КЛ та КС, що викликає помітне зниження експресії стероїдогенних ферментів у КЛ та синтезу Т [22]. Всі антиоксиданти, включаючи вітамін С, і ціла низка інших можуть частково або повністю протидіяти Cd-опосередкованому ефекту, припускаючи, що основний шлях токсичної дії Cd - індукція АФК [23].

У нещодавно проведений метааналіз було включено 11 досліджень за участю 4562 чоловіків. Вищі рівні забруднення повітря були пов'язані зі значним зменшенням обсягу сперми, концентрації СП, порушенням їх нормальної морфології, де значно збільшувався індекс фрагментації ДНК, що передбачає наявність епігенетичного механізму токсичності [24]. Оскільки Cd є індуктором АФК, він здатний викликати пошкодження ДНК, тим самим епігенетично регулюючи функцію соматичних і зародкових клітин, що може призвести до субфертильності або безпліддя [25].

Епігенетичні зміни, спричинені Cd, пов'язані з безпліддям, описані в соматичних клітинах КС та КЛ [26]. У щурів, що зазнали впливу Cd (1, 2 або 4 мг/кг/день) на 3-7 день після народження, спостерігалося аномальне метилювання ДНК на 70-й день після народження, при цьому посилювався апоптоз СП та деградація сім'яникових канальців [27] . Вплив на щурів забрудненого Cd ґрунту протягом 1 року призводив до накопичення Cd та збільшував статус метилювання всього геному та експресію ДНК-метилтрансферази у сім'яниках, що вказує на епігенетичні механізми його впливу [28]. Обробка Cd КЛ у мишей пригнічувала експресію ДНК-метилтрансферази, що може бути залучено в епігенетичну регуляцію Cd-опосередкованого утворення раку [29].

Вивчали вплив кількох металів, зокрема Cd, із довкілля на стандартні параметри якості сперми людини. Досліджували 179 чоловіків середнього віку 32±6 років (26–38 років). 48 (26,8%) мали нормальні параметри СП і розглядалися як група порівняння. 21 (11,7%), 14 (7,8%) та 83 (46,4%) чоловіків мали концентрацію СП, загальну кількість СП та їх рухливість нижче контрольних значень. Загалом 56 чоловіків (31,3%) мали більше одного аномального параметра сперми. Всі обстежені суб'єкти (n = 179) за демографічними, способом життя та клінічними характеристиками були розподілені за групами НПС (нормальним параметром сперми) та АНПС (з більш ніж одним аномальним параметром сперми). Групи НПС та АНПС мали однакові рівні Cd у крові, тоді як стратифікований аналіз за звичками куріння показав дещо вищі рівні у курців, ніж у некурців, як у групі НПС (0,31 проти 0,24 мкг/л), так і групі АНПС (0,48 проти 0,26 мкг/л). Як і очікувалося, всі параметри сперми у групі НПС були значно вищими, ніж у групі АНПС. Рівні Cd у крові були вищими у чоловіків, які живуть у сільській місцевості. Чоловіки, які живуть у промисловій зоні, мали більш високі рівні Cd у сім'яниковій рідині порівняно з чоловіками, які живуть у сільській місцевості. Рівні Cd у різних матрицях показали, що він мав практично однакову величину у чоловіків із загальною кількістю СП <39 міл/еякулят або рухливістю сперматозоїдів <32%. Зокрема, у цих чоловіків були більш високі рівні Cd у сім'яниковій плазмі порівняно з чоловіками із загальною кількістю СП > 39 міл/еякулят та рухливістю сперматозоїдів > 32% (1,43 проти 0,66 мкг/л та 1,40 проти 0 ,43 мкг/л, відповідно). Таким чином, у цьому дослідженні показано, що вплив Cd як з екологічних, так і з професійних причин може сприяти зниженню якості сперми людини, що підтверджує у всіх дослідженнях його високу токсичність [30].

Висновки.

1. У людей та інших ссавців Cd завдає шкоди чоловічим яєчкам, викликає серйозні структурні пошкодження сім'яникових канальців, клітин Сертолі, порушує гематотестикулярний бар'єр, що призводить до втрати сперми, інгібує функцію клітин Лейдіга і викликає їх пухлинний ріст, порушує судини.
2. Оскільки Cd є індуктором реактивних форм кисню, він здатний викликати пошкодження ДНК, тим самим епігенетично регулюючи функцію соматичних і зародкових клітин, що призводить до субфертильності або безпліддя.
3. Вплив Cd як з екологічних, так і з професійних причин може сприяти зниженню якості сперми людини, що підтверджує його високу токсичність.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на вивчення багатофакторних впливів на стан репродуктивної системи в залежності від дії кадмію на інші системи органів людини, що беруть участь в процесах репродукції.

References

1. Choy JT, Eisenberg ML. Male infertile as a window to health. *Fertil Steril*. 2018;110(5):810-814. PMID: 30316415. doi: 10.1016/j.fertnstert.2018.08.015
2. Gao Y, Mruk DD, Cheng CY. Sertoli cells are the target of environmental toxicants in the testis - a mechanistic and therapeutic insight. *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19:1073-1090. PMID: **25913180.** PMCID: PMC4822540. doi: 10.1517/14728222.2015.1039513
3. Wirth JJ, Mijal RS. Adverse effects of low level heavy metal exposure on male reproductive function. *Syst Biol Reprod Med*. 2010;56:147-167. PMID: 20377313. doi: 10.3109/19396360903582216
4. Levine H, Jorgensen N, Martino-Andrade A, Mendiola J, Weksler-Derri D, Mindlis I, et al. Temporal trends in sperm count: a systematic review and meta-regression analysis. *Hum Reprod Update*. 2017;23:646-659. PMID: **28981654**. PMCID: PMC6455044. doi: 10.1093/humupd/dmx022
5. Condorelli RA, LaVignera S, Giacone F, Iacoviello L,Vicari E, Mongioi L, et al. In vitro effects of nicotine on sperm motility and bio-functional flow cytometry sperm parameters. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(3):739-746. PMID: 24067470. doi: 10.1177/039463201302600317
6. Alamo A, Condorelli RA, Mongioì LM, Cannarella R, Giacone F, Calabrese V, et al. Environment and male fertility: effects of benzo-α-pyrene and resveratrol on human sperm function in vitro. *J Clin Med*. 2019;8(4):E561. PMID: **31027257**. PMCID: PMC6518055. doi: 10.3390/jcm8040561
7. Wan HT, Mruk DD, Wong CK, Cheng CY. The apical ES-BTB-BM functional axis is an emerging target for toxicant-induced infertility. *Trends Mol Med*. 2013;19:396-405. PMID: **23643465.** PMCID: PMC3699959. doi: 10.1016/j.molmed.2013.03.006
8. Skakkebaek NE, Rajpert-De Meyts E, Main KM. Testicular dysgenesis syndrome: an increasingly common developmental disorder with environmental aspects. *Hum Reprod*. 2001;16:972-978. PMID: 11331648. doi: 10.1093/humrep/16.5.972
9. Loebenstein M, Thorup J, Cortes D, Clasen-Linde E, Hutson JM, Li R. Cryptorchidism, gonocyte development, and the risks of germ cell malignancy and infertility: a systematic review. J Pediatr Surg. 2019;S0022-3468(19):30450-30456. PMID: 31327540. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2019.06.023
10. Skinner MK, Bhandari RK, Haque MM, Nilsson EE. Environmentally induced epigenetic transgenerational inheritance of altered SRY genomic binding during gonadal sex determination. *Environ Epigenet*. 2015;1:dvv004. PMID: **27175298.** PMCID: PMC4862609. doi: 10.1093/eep/dvv004
11. Rebourcet D, Wu J, Cruickshanks L, Smith S.E, Milne L, Fernando A, Wallace RJ, et al. Sertoli cells modulate testicular vascular network development, structure, and function to influence circulating testosterone concentrations in adult male mice. *Endocrinology.* 2016;157:2479-2488. PMID: **27145015.** PMCID: PMC4891787. doi: 10.1210/en.2016-1156
12. Li X, Liu J, Wu S, Zheng W, Li H, Bao S, et al. In utero single low-dose exposure of cadmium induces rat fetal Leydig cell dysfunction. *Chemosphere.* 2018;194:57-66. PMID: 29197250. doi: 10.1016/j.chemosphere.2017.11.159
13. Bekheet SH. Comparative effects of repeated administration of cadmium chloride during pregnancy and lactation and selenium protection against cadmium toxicity on some organs in immature rats' offsprings. *Biol Trace Elem Res.* 2011;144:1008-1023. PMID: 21614561. doi: 10.1007/s12011-011-9084-z
14. Zhang J, Huang B, Hu G, Zhan X, Xie T, Li S, et al. Aldosterone blocks rat stem Leydig cell development in vitro. *Front Endocrinol*. 2018;9:4. PMID: **29416526**. PMCID: PMC5787991. doi: 10.3389/fendo.2018.00004
15. Yu X, Hong S, Faustman E.M. Cadmium-induced activation of stress signaling pathways, disruption of ubiquitin-dependent protein degradation and apoptosis in primary rat Sertoli cell-gonocyte cocultures. *Toxicol Sci.* 2008;104:385-396. PMID: **18463101.** PMCID: PMC2734295. doi: 10.1093/toxsci/kfn087
16. Wu S, Yan M, Ge R, Cheng C.Y. Crosstalk between sertoli and germ cells in male fertility. Trends Mol Med. 2019;26:215-231. PMID: 31727542. doi: 10.1016/j.molmed.2019.09.006
17. Wang Y, Ni C, Li X, Lin Z, Zhu Q, Li L, et al. Phthalate-induced fetal Leydig cell dysfunction mediates male reproductive tract anomalies. *Front Pharmacol*. 2019;10:1309. PMID: **31780936.** PMCID: PMC6851233. doi: 10.3389/fphar.2019.01309
18. Tian H, Chen S, Leng Y, Li T, Li Z, Chen H, et al. Exposure to cadmium during gestation and lactation affects development and function of Leydig cells in male offspring. *Environ Toxicol*. 2018;33:351-360. PMID: 29214744. doi: 10.1002/tox.22522
19. Leite R, Peloso EF, Gadelha F R, Dolder M.A. Environmentally realistic doses of cadmium as a possible etiologic agent for idiopathic pathologies. Biol Trace Elem Res. 2015;168:133-140. PMID: 25850543. doi: 10.1007/s12011-015-0322-7
20. Morielli T, O'flaherty C. Oxidative stress impairs function andincreasesredox protein modifications in human spermatozoa. *Reproduction.* 2015;149:113-123. PMID: **25385721.** PMCID: PMC5489333. doi: 10.1530/REP-14-0240

21. Mahmoudi R, Azizi A, Abedini S, Hemayatkhah-Jahromi V, Abidi H, Jafari-Barmak M. Green tea improves rat sperm quality and reduced cadmium chloride damage effect in spermatogenesis cycle. *J Med Life*. 2018;11:371-380. PMID: **30894897.** PMCID: PMC6418325. doi: 10.25122/jml-2018-0005
22. Pandya C, Pillai P, Nampoothiri LP, Bhatt N, Gupta S, Gupta S. Effect of lead and cadmium co-exposure on testicular steroid metabolism and antioxidant system of adult male rats. *Andrologia.* 2012;44(1):813-822. PMID: 21933223. doi: 10.1111/j.1439-0272.2010.01137.x
23. Chen N, Su P, Wang M, Li YM. Ascorbic acid inhibits cadmium-induced disruption of the blood-testis barrier by regulating oxidative stress-mediated p38 MAPK pathways. *Environ Sci Pollut Res*. 2018;25:21713-21720. PMID: 29790047. doi: 10.1007/s11356-018-2138-4
24. Zhang J, Cai Z, Ma C, Xiong J, Li H. Impacts of outdoor air pollution on human semen quality: a meta-analysis and systematic review. *BioMed Res Int*. 2020:1-9. PMID: **32420369.** PMCID: PMC7204269. doi: 10.1155/2020/7528901
25. Zhu Q, Li X, Ge R-S. Toxicological Effects of Cadmium on Mammalian. *Front Genet*. 2020;11:527. PMID: **32528534.** PMCID: PMC7265816. doi: 10.3389/fgene.2020.00527
26. Zhao LL, Ru YF, Liu M, Tang JN, Zheng JF, Wu B, et al. Reproductive effects of cadmium on sperm function and early embryonic development in vitro. *PLoS ONE*. 2017;12:e0186727. PMID: **29095856.** PMCID: PMC5667747. doi: 10.1371/journal.pone.0186727
27. Zhu H, Li K, Liang J, Zhang J, Wu Q. Changes in the levels of DNA methylation in testis and liver of SD rats neonatally exposed to 5-aza-2'-deoxycytidine and cadmium. *J Appl Toxicol*. 2011;31:484-495. PMID: 21449042. doi: 10.1002/jat.1673
28. Nakayama SMM, Nakata H, Ikenaka Y, Yabe J, Oroszlany B, Yohannes Y. B, et al. One year exposure to Cd- and Pb-contaminated soil causes metal accumulation and alteration of global DNA methylation in rats. *Environ Pollut.* 2019;252:1267-1276. PMID: 31252124. doi: 10.1016/j.envpol.2019.05.038
29. Ghosh K, Chatterjee B, Behera P, Kanade SR. The carcinogen cadmium elevates CpG-demethylation and enrichment of NFYA and E2F1 in the promoter of oncogenic PRMT5 and EZH2 methyltransferases resulting in their elevated expression in vitro. *Chemosphere*. 2019;242:125186. PMID: 31675590. doi: 10.1016/j.chemosphere.2019.125186
30. Fiore M, Giacone F, Altomare M, Asero P, Ledda C, Romeo G. Exposure to multiple metals/metalloids and human semen quality: A cross-sectional study. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2021;215(1):112165. PMID: 33773149. doi: 10.1016/j.ecoenv.2021.112165

УДК 612.61:613,632:546,48]-042,3:616.697

ТОКСИЧЕСКОЕ ВЛИЯНИЕ КАДМИЯ НА РЕПРОДУКТИВНУЮ ФУНКЦИЮ МУЖЧИН

Островская С. С., Абрамов С. В., Писаревская И. А.,
Трушенко А. С., Жержова Т. А., Первишерст К. Ю.,
Степура В. П., Захарьев А. В.

Резюме. *Цель.* Анализ современных исследований влияния Cd на репродуктивную функцию мужчин. В исследовании использованы аналитический и библиосемантический методы.

Результаты. В обзоре суммированы данные о влиянии Cd на развитие патологии яичек и детородную функцию мужчин. У человека и других млекопитающих Cd повреждает репродуктивные органы. Так, Cd вызывает серьезные структурные изменения семенных канальцев, клеток Сертоли и гематотестикулярного барьера, что приводит к потере спермы, препятствует развитию клеток Лейдига, подавляет их функцию и вызывает опухолевую трансформацию, нарушает работу сосудистой системы яичек. В среднем ежедневное потребление Cd человеком составляет 1,06 мкг / кг массы тела, период полувыведения Cd больше 20–40 лет, что обуславливает его накопление в организме. Яички – это орган, в котором Cd накапливается в больших количествах. Исследования показали, что яички млекопитающих являются чрезвычайно чувствительными для Cd, потому что эти органы отличаются интенсивной клеточной активностью, где происходят жизненно важные процессы сперматогенеза. Воздействие Cd приводит к аномалиям репродуктивного тракта, таким как крипторхизм и гипоспадия, рак яичек, субфертильность или бесплодие, называемых синдромом дисгенезии яичек. Курение является важным источником Cd, который поступает в организм человека. Исследования in vitro подтверждают пагубное влияние соединений сигаретного дыма на подвижность и параметры сперматозоидов. Точно также он уменьшает процент жизнеспособных сперматозоидов и увеличивает количество их в позднем апоптозе с измененной компактностью хроматина или фрагментацией ДНК уже после 3 часов инкубации.

Выводы. Являясь индуктором активных форм кислорода, Cd вызывает повреждение ДНК, эпигенетически регулируя, тем самым, функцию соматических и половых клеток, что, в свою очередь, приводит к нарушению фертильности или бесплодию у мужчин.

Выводы. Воздействие Cd, как по экологическим, так и по профессиональным причинам, может способствовать снижению качества спермы человека, что подтверждает его высокую токсичность. У людей и других млекопитающих Cd наносит ущерб мужской половой системе, нарушает ее структуру, ингибирует функции половых клеток.

Ключевые слова: кадмий, репродуктивная токсичность, повреждение яичек, мужское бесплодие.

UDC 612.61:613,632:546,48]-042,3:616.697

Cadmium Toxicity and Reproductive Function of Males

Ostrovska S. S., Abramov S. V., Pisarevska I. A., Trushenko O. S., Zherzhova T. A., Pervysherst K. Y., Stepura V. P., Zakhariev A. V.

Abstract. *The purpose of the review* of foreign literature was to analyze current research on the effects of cadmium on male reproductive function.

Results. According to the researcher data, at least 15–20% of cases of fertility decline in males fall on infertility. The etiology of this phenomenon in 50% of cases remains unknown, however, increasing environmental pollution contributes to a constant increase in male infertility. One of the most toxic pollutants is cadmium. Numerous animal model studies and human epidemiological studies indicate an adverse effect of cadmium on male fertility. Smoking is an important source of cadmium, which is absorbed into the human body. In vitro studies confirm the deleterious effects of cigarette smoke compounds on sperm motility and spermatozoon parameters. Depending on the concentration, nicotine suppresses the progressive motility of the spermatozoon parameters, starting from the lowest concentration used (1 ng/ml). Likewise, it decreases the percentage of viable spermatozoon parameters and increases the amount of spermatozoon parameters in late apoptosis with altered chromatin compactness or DNA fragmentation already after 3 hours of incubation. On average, the daily intake of cadmium in humans is 1.06 μg/kg body weight, the half-life of cadmium is more than 20-40 years, which causes its accumulation in the body. The testicles are the organ in which cadmium is stored in large quantities. Studies have shown that the testicles are extremely sensitive to cadmium because these organs are characterized by intense cellular activity, where vital spermatogenesis processes take place. Exposure to cadmium leads to reproductive tract abnormalities such as cryptorchidism and hypospadias, testicular cancer, subfertility or infertility, called testicular dysgenesis syndrome. In the genesis of the testicles during the embryonic and neonatal periods, Sertoli's cells play a critical role, the development of which is influenced by cadmium. Exposure to cadmium (1-2 mg/kg, subcutaneously) in pregnant and lactating rats causes vacuolization of Sertoli's cells and loss of cells in the epithelium of the seminiferous tubules in adult animals. Cadmium inhibits proliferation, induces apoptosis and DNA damage in immature Sertoli's cells. Perinatal exposure to cadmium affects the development and function of fetal Leydig cells, which are endocrine cells in the testicle. In pregnant rats that received a single dose of cadmium (0.25, 0.5, and 1.0 mg/kg, intraperitoneally), synthesis of testosterone in the fetal tests was significantly reduced, while gene expression in cells was suppressed, and the androgen-dependent formation process was reduced. The mechanism by which cadmium mediates impaired male fertility is also associated with the production of reactive oxygen species in the testicles, which leads to oxidative stress that interferes with the development and functioning of the spermatozoon parameters. Exposure to cadmium, for both environmental and occupational reasons, can contribute to a decrease in the quality of human sperm, which confirms high toxicity of cadmium.

Conclusion. Thus, in humans and other mammals, cadmium damages the male reproductive system, disrupts its structure, including the vascular system of the testicles, leads to DNA damage, inhibits functions of germ cells, leads to loss of sperm quality and quantity, sub-fertility or infertility.

Keywords: cadmium, toxicity, male reproductive system, male infertility.

ORCID and contributionship:

Svitlana S. Ostrovska : 0000-0002-0373-3491 [B,D]
Sergei V. Abramov : 0000-0002-7088-1865 [A]
Irina A. Pisarevska : 0000-0003-3193-3893 [C]
Tetyana A. Zherzhova : 0000-0002-9878-5314 [E]
Katerina Y. Pervysherst : [D]
Valeri P. Stepura : [F]
Andriy V. Zakhariev : 0000-0002-5703-1073 [B,C]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Svitlana S. Ostrovska
Dnipro Medical Institute of Traditional and Alternative Medicine
Department of Fundamental Disciplines with the Course of Traditional and Non-Traditional Medicine
17, Sevastopolska St., Dnipro 49005, Ukraine
tel. +380675915184, e-mail: dmitnm.1993@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.282
УДК 612.135-053.5
Станішевська Т. І., Горна О. І., Копилова Т. В.

РЕАКТИВНІСТЬ СИСТЕМИ МІКРОЦИРКУЛЯЦІЇ КРОВІ У ДІТЕЙ МОЛОДШОГО ШКІЛЬНОГО ВІКУ НА ТЕМПЕРАТУРНИЙ ФАКТОР

Мелітопольський державний педагогічний університет імені Богдана Хмельницького, Україна

Мета дослідження: дослідити адаптаційні можливості системи мікроциркуляції крові у дітей молодшого шкільного віку на пробу з підвищенням температури.

Матеріали і методи. Дослідження проводилися на базі лабораторії фізіологічних досліджень кафедри анатомії та фізіології людини і тварин Мелітопольського державного педагогічного університету імені Богдана Хмельницького. Обстежуваний контингент склали 80 практично здорових дітей віком від 6 до 9 років, учнів середніх загальноосвітніх шкіл міста Мелітополя. На основі комплексного морфо-функціонального дослідження нами одержані дані про індивідуально-типологічні особливості мікроциркуляції крові у дітей молодшого шкільного віку та резервні можливості тканинного кровотоку за допомогою функціональних проб.

Результати дослідження. Встановлено, що адаптаційні особливості системи мікроциркуляції крові у хлопчиків і дівчаток раннього шкільного віку зумовлені різним рівнем місцевих і центральних механізмів регуляції мікросудин. Отримані показники під час проведення теплової проби свідчать про різний рівень реактивності організму дітей на підвищення температурного фактора і посилення нейрогенних вазоконстрикторних впливів симпатичного відділу вегетативної нервової системи на судини артеріолярної ланки мікроциркуляторного русла.

Висновки. Реакція на теплову пробу безпосередньо залежить від індивідуально-типологічних особливостей мікроциркуляції крові. При співвідношенні реакції на тепловий вплив у дітей з різними типами мікроциркуляції, максимальний приріст тканевої перфузії спостерігався у дітей з III типом ЛДФ-грам. Такий рівень реактивності мікросудин, а також відносно швидке відновлення кровотоку після теплової гіперемії пояснюється тим, що діти з гіперемічним типом мікроциркуляції мають підвищений тонус мікросудин за рахунок нейрогенного впливу симпатичного ланцюга регуляції тканинного кровотоку. Діти з гіпоемічним типом мікроциркуляції, навпаки, мають відносно нормоемічного типу дещо знижений симпатичний тонус, як наслідок в них знижено резерв капілярного кровотоку та подовжено час його відновлення після теплового впливу.

Ключові слова: теплова проба, реактивність системи мікроциркуляції, лазерна допплерівська флоуметрія, молодший шкільний вік.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри анатомії і фізіології людини і тварин «Психосоматичні особливості здоров'я студентської молоді» № держ. реєстрації 0120U101436.

Вступ. При вивченні вікових особливостей розвитку організму дітей молодшого шкільного віку актуальними є дослідження функціонування системи мікроциркуляції крові, що є підсистемою судинного русла, в якій реалізується забезпечення транскапілярного обміну та здійснюється реакція на вплив факторів зовнішнього і внутрішнього середовища. Одним з важливих напрямків в оцінці функціональних можливостей системи мікроциркуляції організму дітей молодшого шкільного віку є вивчення реактивності мікросудин при проведенні функціональних проб.

Однією із таких проб є теплова проба, результати якої дозволяють охарактеризувати фізіологічні механізми пристосування організму людини до різних температурних умов існування.

Вивчення мікроциркуляторного русла, його будови, розвитку в онтогенезі широко висвітлено у роботах В. І. Козлова, В. В. Купріянова, Ф. Б. Літвіна, О. А Гурової та інших вчених [1-7]. Дослідження системи мікроциркуляції крові проводиться методом лазерної допплерівської флоуметрії (ЛДФ), що широко використовується у віковій фізіології та клінічних дослідженнях таких вчених: Е. С. Мач, І. П. Аносов, Л. В. Антоновська, І. А. Тихомирова та інші [8-10]. Реактивність тканинного кровотоку організму людини на вплив температур різного діапазону було досліджено В. І. Козловим, Ф. Б. Літвіним, О. А. Гуровою, Т. І. Станішевською [1-7].

Вплив температурного фактору навколишнього середовища на організм дітей в онтогенезі вивчено недостатньо. Насьогодні є лише фрагментарні дані дослідження системи мікроциркуляції крові, її резервних можливостей, механізмів

регуляції у практично здорових дітей на різних етапах онтогенезу як на території України, так і на території інших країн [5, 9, 10].

Мета дослідження: дослідити адаптаційні можливості системи мікроциркуляції крові у дітей молодшого шкільного віку на підвищення температури методом ЛДФ за допомогою функціональної теплової проби.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилися на базі лабораторії фізіологічних досліджень кафедри анатомії та фізіології людини і тварин МДПУ імені Богдана Хмельницького. Обстежуваний контингент склали 80 практично здорових дітей віком від 6 до 9 років, учнів середніх загальноосвітніх шкіл міста Мелітополя.

Дослідження проводилися відповідно до сучасних вимог біоетики (Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини», Європейської конвенції про захист прав людини та основних свобод, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицини (2005), Загальної декларації про біоетику та права людини (ЮНЕСКО, 2005) і відповідними Законам України «Про наукову і науково-технічну діяльність» (2015)). Батьки всіх учасників були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі дітей у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

З метою вивчення функціонального стану мікроциркуляції крові був використаний метод лазерної допплерівської флоуметрії (ЛДФ), що дозволяло оцінити стан тканинного кровотоку і виявити ознаки зміни мікроциркуляції під впливом різних чинників. ЛДФ здійснювали лазерним аналізатором кровотоку «ЛАКК-01» (виробництво НПП «Лазма», Росія) з лазерним джерелом випромінювання на довжині хвилі 0,63 мкм.

Дослідження стану мікроциркуляції проводили у дітей у сидячому стані. Голівка оптичного зонду (датчика приладу) фіксувалась на вентральній поверхні 4-го пальця лівої руки; рука містилася на рівні серця. Тривалість стандартного запису складала 2 хвилини.

Записи ЛДФ-грам робилися відповідно до методичних рекомендацій: «Методика лазерної допплерівської флоуметрії») [4, 8, 12].

Інтегральна характеристика кровотоку, реєстрована при ЛДФ, являє собою параметр мікроциркуляції (ПМ), який є функцією від середньої швидкості руху еритроцитів (Vcep.), показника капілярного гематокриту (Htk) і числа функціонуючих капілярів у вимірюваному об'ємі тканин (Nk). Комп'ютерна програма обробки ЛДФ-грами дозволяла визначити такі характеристики мікроциркуляції: ПМ – параметр мікроциркуляції, СКВ – середнє квадратичне відхилення реєстрованих допплерівських сигналів, Kv коефіцієнт варіації:

Важливим етапом ЛДФ-метрії є амплітудно-частотний аналіз (АЧС) гемодинамічних ритмів коливань тканинного кровотоку. АЧС-аналіз проводився за допомогою спеціального розщеплення ЛДФ-грами на гармонійні складові при якому з'являється можливість визначити ступінь вираження або домінування тих чи інших коливань тканинного кровотоку в тканинній гемодинаміці. Програмне забезпечення ґрунтувалося на спектральному розщепленні ЛДФ-грами з використанням математичного апарата Фур'є. При цьому амплітуда кожної гармоніки автоматично визначалася в діапазоні частот від 0,01 до 1,2 Гц.

При амплітудно-частотному аналізі ЛДФ-грами вираховувались амплітуда (А) міогенних метаболічних коливань у діапазоні частот від 0,01 до 0,03 Гц (1-2 коливання за хвилину) – (AVLF); вазомоторних коливань у діапазоні частот від 0,05 до 0,15 Гц (4-8 коливань за хвилину) (ALF); дихальних коливань у діапазоні частот від 0,2 до 0,3 Гц (AHF) і пульсових хвиль (ACF). Внесок різноманітних ритмічних складових (Р) оцінюється за їх потужністю у відсотковому відношенні до загальної потужності спектру флаксмоцій.

Співвідношення активних модуляцій шкіряного кровотоку, зумовлених міогенним та нейрогенним механізмами і додатковими парасимпатичними впливами на нього вираховували, як індекс ефективності флаксмоцій (ІЕФ).

Для виявлення реактивності шкіряного кровотоку проводили теплову пробу. Нагрівання досліджуваної вентральної поверхні 4-го пальця здійснювали спеціальним термостатом до температури 40-42^{0}С.

ПМпоч. - початкове значення тканинного кровотоку; ПМmax. – максимальний приріст кровотоку; $T_{1/2}$ - час напіввідновлення кровотоку після припинення теплового навантаження; резерв капілярного кровотоку (РКК): РКК = (ПМmax/ПМпоч.) × 100%.

Статистична обробка результатів дослідження проводилася за допомогою методів математичного аналізу засобами стандартного програмного продукту Microsoft Excel. Результати дослідження були представлені у вигляді: «середнє арифметичне значення (М)±стандартна похибка середнього (m)». При параметричному розподілі застосовували непарний критерій Стьюдента (t-критерій). Для оцінки достовірності результатів дослідження використовували t-критерій Стьюдента [13].

Результати дослідження та їх обговорення. Під час проведення теплової проби спостерігали закономірний підйом рівня мікроциркуляції, який

виникає як наслідок теплової гіперемії. Проте, по мірі збільшення температури, підйом параметру мікроциркуляції (ПМ) здійснюється у двохфазовому режимі [7].

В першу початкову фазу нагріву має місто різкого підсилення вазомоторної активності та зростання амплітуди флаксу при фактично незмінному середньому рівні ЛДФ-сигналу, оскільки в цій період він мало відрізняється від фонових показників **(рис. 1)**. Далі настає друга фаза теплової гіперемії – фаза повільного зростання ПМ, яка супроводжується зниженням рівня потоку. При досягненні максимального приросту ПМ, рівень тканинної перфузії переходить у новий стаціонарний стан, свідоцтвом чого є вихід ЛДФ-грами на плато.

Паралельно с записом ЛДФ-грами проводився її амплітудно-частотний аналіз, що дозволило виявити зміни в амплітудно-частотному спектрі. Так, у другій фазі, яка відповідає періоду поступового наростання рівня мікроциркуляції, спостерігалося достовірне зниження аперіодичних високоамплітудних коливань кровотоку та посилення високочастотних і пульсових коливань (**рис. 1)**.

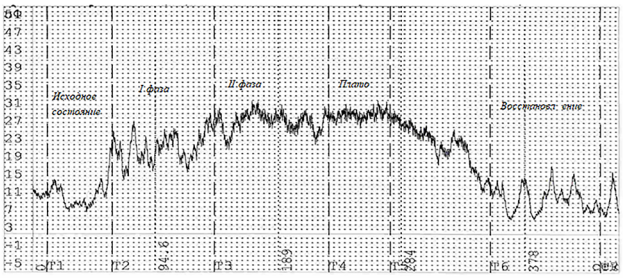

Рис. 1 – ЛДФ-грама під час проведення теплової проби

Примітки: T_1-T_2 – вихідний рівень мікроциркуляції; T_2-T_3 – перша фаза реакції мікроциркуляції на нагрів; T_3-T_4 – друга фаза реакції; T_3-T_5 – плато (вихід мікроциркуляції на постійний рівень; T_6-T_7 – період відновлення кровотоку шкіри)

Завершення локального нагріву поверхні шкіри у зоні тестування веде до повільного зниження ПМ до вихідного рівня. Період відновлення займає звичайно 2 хвилини ($T_{1/2}$ є рівним 133,4±11,03 с).

У період відновлення вазомоторна активність збільшується і досягає початкового рівня, знижуються інтенсивність високочастотних і пульсових коливань, в ЛДФ-грамі знову з'являються високоамплітудні аперіодичні коливання кровотоку.

Початковий стан тканинного кровотоку до теплового впливу, відносно якого визначали наступну реактивність мікросудин, відповідав віковій нормі. В середньому у обстежених дітей вихідний параметр мікроциркуляції ($ПМ_{вих.}$) склав 16,36±3,76 перф. од., СКВ 1,14±0,36 перф. од. Максимальний показник мікроциркуляції ($ПМ_{max}$) дорівнював 25,14±7,86 перф. од., різниця між максимальним та вихідним показниками мікроциркуляції ($\Delta ПМ_{max.}$-$ПМ_{вих.}$) 8,78±4,1 перф. од. Реактивність капілярного кровотоку (РКК) склала в середньому для всієї вибірки дітей 153,67±9,7%, час напіввідновлення кровотоку ($T_{½}$) – 143,8±17,6 секунд.

Амлітудно-частотний спектр коливань кровотоку до нагрівання у дітей віком від 6 до 9 років мав наступні показники **(табл. 1).** Максимальна амплітуда була відмічена зі сторони VLF-коливань 4,3±0,25 перф. од., амплітуда LF-коливань 2,1±0,16 перф. од., мінімальні амплітуди відмічено з HF-коливань 0,7±0,06 перф. од. та CF-коливань 0,3±0,02 перф. од.

Перша фаза реакції тканинного кровотоку на нагрівання відзначалася загальним зниженням амплітуди розмаху коливань кровотоку, яке досягало свого максимуму до другої фази реакції.

На цьому фоні звертає на себе увагу збільшення внеску вазомоторних коливань кровотоку в загальну потужність спектру. Так, вклад VLF-коливань у порівнянні з початковим станом знизився до 48,8±0,9 %, а внесок LF-коливань, навпаки, збільшився до 37,2±1,80 %; зріс також внесок

Таблиця 1 – Зміна амплітудно-частотного спектру флаксмоцій кровотоку у системі мікроциркуляції в різні фази теплової гіперемії

Фази реакції	VLF-коливання (частотний діапазон від 2-3 колив./хв.)		LF-коливання (частотний діапазон від 4-12 колив./хв.)		HF-коливання (частотний діапазон від 13-30 колив./хв.)		CF-коливання (частотний діапазон від 50-90 колив./хв.)	
	А, перф. од.	Вн., %	А, перф. од.	Вн., %	А, перф. од.	Вн., %	А, перф. од.	Вн., %
до нагріву	4,3±0,25	58,1±0,7	2,1±0,16	28,4±0,3	0,7±0,06	9,5±0,2	0,3±0,02	4,1±0,02
I фаза нагріву	2,1±0,08**	48,8±0,9	1,6±0,06**	37,2±1,8	0,4±0,03**	9,3±0,5	0,2±0,01**	4,7±0,24
II фаза нагріву	1,4±0,05**	40,0±1,7	1,2±0,04**	34,3±1,5	0,2±0,05**	5,7±0,5	0,7±0,02**	20,0±0,13
фаза відновлення	2,6±0,07**	36,4±2,1	2,4±0,05	36,4±1,7	1,3±0,07*	19,7±0,7	0,3±0,06	4,5±0,16

Примітки: А – амплітуда, Вн. – внесок: VLF – метаболічних, LF – вазомоторних, HF – дихальних, CF – пульсових коливань. Статистичні достовірні різниці у порівнянні з вихідним значенням відмічено: * – достовірність $p < 0,01$, ** – $p < 0,001$).

HF-коливань і CF-коливань (9,3±0,48 % та 4,7± ±0,24 %, відповідно).

В другу фазу реакції на тепловий вплив ПМ досягає максимального значення ($ПМ_{макс.}$ 25,14±7,86 перф. од.). При цьому вазомоторний ритм зберігається на відносно високому рівні, разом з цим посилюються HF-коливання і CF-коливання (5,7± ±0,50 % та 20,0±0,13 %, відповідно).

Вихід ЛДФ-грами на плато свідчить про максимальний резерв капілярного кровотоку (РКК) і рівень реактивності системи мікроциркуляції.

Для дітей молодшого шкільного віку РКК становила 153,67±9,7 %. Амплітуди VLF- та LF-коливань на даній фазі реакції практично зрівнювалися і мали значення 1,4±0,05 та 1,2±0,04 перф. од., відповідно. HF-коливання мали амплітуду, яка дорівнювала 0,2±0,05 перф. од. та CF-коливань - 0,7±0,02 перф. од.

Після завершення теплового впливу здійснюється поступове повернення параметрів мікроциркуляції до початкового рівня. Важливою величиною, яка характеризує даний перехід, є час напіввідновлення - $Т_{1/2}$, для дітей даний показник мав значення 143,8±17,6 секунд. При аналізі амплітудно-частотного спектру у фазі відновлення відмічено наступні показники: VLF-коливання – 2,6±0,07 перф. од., LF-коливання - 2,4±0,05 перф. од., HF-коливання - 1,3±0,07 перф. од., CF-коливання - 0,3±0,06 перф. од.

Необхідно відмітити, що реакція тканинного кровотоку на нагрівання не була однаковою у всіх дітей з різними типами мікроциркуляції. Це означає, що різні типи мікроциркуляції характеризуються і різним рівнем реактивності мікросудин в умовах теплової гіперемії.

Діти з о мали наступні показники тканинного кровотоку при ЛДФ-метрії: ПМвих. дорівнював 14,8±0,58 перф. од.; максимальний приріст параметру мікроциркуляції ПМмах 27,3±1,08 перф. од.; резерв капілярного кровотоку (РКК) мав значення 184,5±5,8 %. Час відновлення капілярного кровотоку ($Т_{1/2}$) для дітей з I типом аперіодичної ЛДФ-грами склав 116,8±4,2 секунд **(табл. 2)**.

У дітей з гіпоемічним типом мікроциркуляції при початковому значенні параметру мікроциркуляції ПМ - 9,9±0,41 перф. од., максимальний приріст тканевої перфузії на вершині теплової реакції досягав 17,2±1,81 перф. од.; у результаті резерв капілярного кровотоку (РКК) складав у середньому 173,3±19,3 %.

Час напіввідновлення тканинного кровотоку ($Т_{1/2}$) у дітей з гіпоемічним типом мікроциркуляції мав значення 134,5±12,1 секунди. При цьому типі мікроциркуляції знижено резерв капілярного кровотоку до 146,7±3,8 %, а час напіввідновлення кровотоку ($Т_{1/2}$) подовжено до 154,1±10,8 секунд.

Як показано у **таблиці 2**, для дітей з III типом ЛДФ-грами у вихідному стані параметр мікроциркуляції крові ПМ складав 19,9±0,99 перф. од., після нагріву максимальне значення тканинної перфузії досягло значення 29,2±1,08 перф. од. Резерв капілярного кровотоку (РКК) для дітей даного типу мікроциркуляції склав 146,7±3,8 %. Час напіввідновлення кровотоку ($Т_{1/2}$) подовжено до 154,1±10,8 секунд.

Таким чином, у дітей незалежно від індивідуально-типологічних особливостей мікроциркуляції при локальному нагріванні шкіри відмічалася 2-х фазна реакція системи мікроциркуляції. Такий тип реакції, скоріше за все, пов'язаний зі зміною механізмів регуляції тканинного кровотоку при досягненні максимальної дилатації мікросудин під час теплової гіперемії [5, 6, 7, 10].

В I фазу реакції (при незначному підвищенні температури) активізується вазомоторний механізм модуляції флаксмоцій.

При наступному підвищенні температури (II фаза реакції) досягається максимальна дилатація мікросудин, яка супроводжується максимальним підвищенням ПМ. При цьому, на фоні зниження метаболічних впливів на тканинний кровотік, підвищується значення пасивних механізмів мо-

Таблиця 2 – Особливості реактивності мікросудин при тепловій гіперемії у дітей з різними типами мікроциркуляції

Типи мікроциркуляції	$ПМ_{вих.}$, перф. од.	$ПМ_{макс.}$, перф. од.	$\Delta ПМ_{max.}$-$ПМ_{вих.}$, перф. од.	РКК, %	$Т_{1/2}$, сек.
Нормоемічний (I тип ЛДФ-грами)	14,8±0,58***	27,3±1,08**	12,5±0,5**	184,5±5,8***	116,8±4,2
Гіпоемічний (II тип ЛДФ грами)	9,9±0,41***	17,2±1,81***	7,3±1,04	173,3±19,3	134,5±12,1
Гіперемічний (III типЛДФ-грами)	19,9±0,99***	29,2±1,08***	9,3±0,09*	146,7±3,8***	154,1±10,8*

Примітки: $ПМ_{вих.}$ – вихідний параметр мікроциркуляції, $ПМ_{макс.}$ – максимальний параметр мікроциркуляції, РКК – реактивність капілярного кровотоку, $Т_{½}$ – час напіввідновлення кровотоку; * – $p<0,05$, ** – $p<0,01$, *** – $p<0,001$ – статистичні достовірні різниці між трьома типами мікроциркуляції).

дуляції кровотоку, які обумовлені респіраторними і пульсовими коливаннями кровотоку.

Таким чином, у здорових обстежених теплову дилатацію мікросудин попереджує фаза посилення вазомоторної активності.

Висновки. Реакція на теплову пробу безпосередньо залежить від індивідуально-типологічних особливостей мікроциркуляції крові організму досліджуваних.

При співвідношенні реакції на тепловий вплив у дітей з різними типами мікроциркуляції, максимальний приріст тканевої перфузії спостерігався у дітей з III типом ЛДФ-грам. Такий рівень реактивності мікросудин, а також відносно швидке відновлення кровотоку після теплової гіперемії пояснюється тим, що діти з гіперемічним типом мікроциркуляції мають підвищений тонус мікросудин за рахунок нейрогенного впливу симпатичного ланцюга регуляції тканинного кровотоку. Діти з гіпоемічним типом мікроциркуляції, навпаки, мають відносно нормоемічного типу дещо знижений симпатичний тонус, як наслідок в них знижено резерв капілярного кровотоку та подовжено час його відновлення після теплового впливу.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження системи мікроциркуляції крові полягатимуть у вивченні резервних можливостей тканинного кровотоку на інші функціональні проби з затримкою дихання та оклюзійну, для вивчення адаптаційних механізмів регуляції системи кровообігу при переході дітей з одного до іншого періоду онтогенезу.

References

1. Kozlov VI. *Razvitie sistemy mikrotsirkulyatsii* [Development of the microcirculation system]. M: RUDN; 2012. 314 s. [Russian]
2. Kozlov IO, Zherebtsov EA, Zherebtsova AI, Dunaev AV. The analysis of processing algorithms of laser Doppler signalin Lab VIEW software. *Symposium Proceedings of 2 nd International Scientific Symposium «Sense. Enable. SPITSE»* 2015: 225-227.
3. Kozlov VI, Sakharov VN, Gurova OA, Sidorov VV. Otsenka sostoyaniya mikrotsirkulyatsii u detei 6–7 let po dannym lazernoi dopplerovskoi floumetrii [Laser doppler flowmetry assessment of microcirculation in children of 6–7 years old]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2021; 20(3):46-53. doi: 10.24884/1682-6655-2021-20-3-46-53
4. Kozlov IO, Zherebtsov EA, Podmasteryev KV. Digital Laser Doppler Flowmetry: Device, Signal Processing Technique, and Clinical Testing. *Biomed Eng*. 2021; 55: 12-16. doi: 10.1007/s10527-021-10061-7
5. Litvin FB. Vozrastnye i individualno-tipologicheskie osobennosti mikrotsirkulyatsii u malchikov-podrostkov i yunoshey [Age and individual-typological features of microcirculation in teenage boys and boys]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2006; 5: 44-50. [Russian]
6. Gurova OA. Individualno-tipologicheskie osobennosti mikrotsirkulyatsii krovi u detey [Individually-typological features of blood microcirculation in children]. *Novye issledovaniya*. 2014; 2(39): 15-23. [Russian]
7. Gurova OA, Stanishevskaya TI. Reaktivnost sistemy mikrotsirkulyatsii u devushek pri teplovoy probe [Reactivity of the microcirculation system in girls with a thermal sample]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya*. 2006; 5: 58-63. [Russian]
8. Mach ES. Lazer-Dopplerfloumetriya v otsenke mikrotsirkulyatsii v usloviyakh kliniki [Laser-Dopplerfloumetria in the assessment of microcirculation in the clinic]. *Materialy Pervogo Vserossiyskogo simpoziuma «Primenenie lazernoy dopplerovskoy floumetrii v meditsinskoy praktike».* M; 1996. s. 56-64. [Russian]
9. Tikhomirova IA, Baboshina NV, Terekhin SS. Vozmozhnosti metoda lazernoi dopplerovskoi fluometrii v otsenke vozrastnykh osobennostei funktsionirovaniya sistemy mikrotsirkulyatsii [The possibility of the method of laser doppler fluometry in the assessment of the age features of the microcirculation system]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2019; 17(3): 80-86. doi: 10.24884/1682-6655-2019-17-3-80-86
10. Anosov IP, Antonovska LV, Stanishevska TI. Metodika lazernoyi doplerovskoyi floumetriyi v otsintsi stanu mikrotsirkulyatsiyi krovi u ditey [Methods of laser doppler floosetria in assessing the condition of blood microcirculation in children]. *Biologichniy visnik Melitopolskogo derzhavnogo pedagogichnogo universitetu imeni Bogdana Khmelnitskogo*. 2011; 1: 6-11. [Ukrainian]
11. Dremin VV, Kozlov IO, Zherebtsov EA, Makovik IN, Dunaev AV, Sidorov VV, et al. Vozmozhnosti lazernoi dopplerovskoi floumetrii v otsenke sostoyaniya mikrogemolimfotsirkulyatsii [The possibilities of laser doppler flumetria in assessing the state of microhemolymphocyerculation]. *Regionarnoe krovoobrashchenie i mikrotsirkulyatsiya.* 2019; 16(4): 42-49. doi: 10.24884/1682-6655-2017-16-4-42-49
12. Krupatkin AI Oscillatory processes in lymph microcirculation in the human skin. *Human Physiology*. 2014; 1(40):52-57. [Russian]. doi: 10.1134/S0362119713040087
13. Lapach SN, Chubenko AV, Babich PN. *Statisticheskie metody v mediko-biologicheskikh issledovaniyakh s ispolzovaniem Excel: 2-e izd.* [Statistical Methods in Life Sciences Research Using Excel: 2th ed.]. K: MORION; 2001. 408 s. [Russian]

УДК 612.135-053.5

РЕАКТИВНОСТЬ СИСТЕМЫ МИКРОЦИРКУЛЯЦИИ КРОВИ У ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА НА ТЕМПЕРАТУРНЫЙ ФАКТОР

Станишевская Т. И., Горная О. И., Копылова Т. И.

Резюме. *Цель:* проанализировать адаптационные возможности системы микроциркуляции крови у детей младшего школьного возраста на пробу с нагреванием.

Материалы и методы исследования. Исследования проводились на базе лаборатории физиологических исследований кафедры анатомии и физиологии человека и животных Мелитопольского государственного педагогического университета имени Богдана Хмельницкого. Исследуемый контингент составили 80 практически здоровых детей в возрасте от 6 до 9 лет, учащиеся средних общеобразовательных школ города Мелитополя. На основе комплексного морфо-функционального исследования нами получены данные об индивидуально-типологических особенностях микроциркуляции крови у детей младшего школьного возраста и резервных возможностях тканевого кровотока с помощью функциональных проб.

Результаты исследования. Установлено, что адаптационные особенности системы микроциркуляции крови у мальчиков и девочек раннего школьного возраста обусловлены разным уровнем местных и центральных механизмов регуляции микрососудов. Полученные показатели при проведении тепловой пробы свидетельствуют о разном уровне реактивности организма детей на повышение температурного фактора и усиления нейрогенных вазоконстрикторных воздействий симпатического отдела вегетативной нервной системы на сосуды артериолярного звена микроциркуляторного русла.

Выводы. Реакция на тепловую пробу напрямую зависит от индивидуально-типологических особенностей микроциркуляции крови. При соотношении реакции на тепловое воздействие у детей с различными типами микроциркуляции, максимальный прирост тканевой перфузии наблюдался у детей с III типом ЛДФ-грамм. Такой уровень реактивности микрососудов, а также относительно быстрое восстановление кровотока после тепловой гиперемии объясняется тем, что дети с гиперемическим типом микроциркуляции имеют повышенный тонус микрососудов за счет нейрогенного влияния симпатического звена регуляции тканевого кровотока. Дети с гипоемическим типом микроциркуляции, имели несколько сниженный симпатичный тонус сосудов чем у нормоемического типа, как следствие у них снижен резерв капиллярного кровотока и продлено время его восстановления после теплового воздействия.

Ключевые слова: тепловая проба, реактивность системы микроциркуляции, лазерная допплеровская флоуметрия, младший школьный возраст.

UDC 612.135-053.5

Reactivity of the Blood Microcirculation System in Primary School Children to the Temperature Factor

Stanishevska T. I., Gorna O. I., Kopylova T. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the adaptive capacity of the blood microcirculation system in children of primary school age for a functional test with heating.

The article deals with the study of the blood microcirculation system in primary school children by laser Doppler flowmetry and the study of the reserve capacity of tissue blood flow in children on a test with increasing temperature factor.

Materials and methods. The research was conducted on the basis of the laboratory of physiological research of the Department of Anatomy and Physiology of People and Animals of Bohdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University. The surveyed contingent consisted of 80 practically healthy children aged 6 to 9 years old, secondary school students in Melitopol. Based on a comprehensive morphofunctional study, we obtained data on individual-typological features of blood microcirculation in primary school children and the reserve capacity of tissue blood flow using functional tests. It is established that the adaptive features of the blood microcirculation system in boys and girls of early school age are due to different levels of local and central mechanisms of microvessel regulation.

Results and discussion. The results obtained during the thermal test indicate different levels of reactivity of the body to increasing the temperature factor and the neurogenic vasoconstrictor effects of the sympathetic nervous system on the vessels of the arteriolar part of the microcirculatory tract. The reaction to the thermal test directly depends on the individual-typological features of blood microcirculation.

Conclusion. At a ratio of reaction to thermal influence in children with various types of microcirculation, the maximum increase in tissue perfusion was observed in children with type III of laser Doppler flowgram. This level of microvascular reactivity, as well as the relatively rapid recovery of blood flow after thermal hyperemia is

explained by the fact that children with hyperemic type of microcirculation have increased microvascular tone due to neurogenic effects of the sympathetic chain of tissue blood flow regulation. Children with the hypoemic type of microcirculation, on the other hand, have a somewhat reduced sympathetic tone relative to the normoemic type, as a result of which the reserve of capillary blood flow is reduced and the time of blood flow recovery after thermal exposure is prolonged.

Keywords: thermal test, reactivity of the microcirculation system, laser Doppler flowmetry, primary school age.

ORCID and contributionship:
Tatiana I. Stanishevska : 0000-0002-4012-7335 [A, B, C, D, F]
Oksana. I. Gorna : 0000-0002-7387-7298 [A, B, C, D]
Tatiana. V. Kopylova : 0000-0003-3211-2798 [B, C, E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Tatiana I. Stanishevska
Bogdan Khmelnytsky Melitopol State Pedagogical University,
Department of Anatomy and Physiology of Man and Animals
20, Hetmanska St., Melitopol 72312, Ukraine
tel: +380967907181, e-mail: stanisch@ukr.net

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.289
УДК 615.331:616.345-008.8-085:615.065
Харченко Ю. В. [1], Мякушко В. А. [2], Трушенко О. С. [2], Євтушенко Т. В. [2], Євтушенко Н. В. [2], Деркач А. К. [2], Кравченко М. К. [2]

СТАН НЕЙРОНАЛЬНО-АСТРОЦИТАРНОГО АПАРАТУ ГІПОКАМПУ НА ТЛІ ТРИВАЛОГО ВВЕДЕННЯ ІЗОНІАЗИДУ ТА РИФАМПІЦИНУ ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ МІКРОФЛОРИ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА

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

Метою роботи було визначити морфологічні особливості нейронів та гліальних клітин, а також рівня гліального фібрилярного кислого білка у гіпокампі щурів за умов тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину на тлі експериментальної комбінованої терапії про- та пребіотиком.

Матеріали та методи. Дослідження проведені на трьох групах білих щурах-самців лінії Вістар. Медикаментозний гепатит відтворювали шляхом шлункового введення ізоніазиду та рифампіцину протягом 28 діб. Щурам дослідної групи протягом останніх 14 діб експерименту за годину до введення туберкулостатиків інтрагастрально вводили пробіотик та пребіотик. Контрольні та інтактні щури отримували аналогічний обсяг дистильованої води. Вміст цитозольного гліального фібрилярного кислого білка у гіпокампі визначали методом імуноферментного аналізу. Оцінку напівтонких зрізів СА1 зони гіпокампа щурів здійснювали методом світлової мікроскопії та програми аналізу Image J.

Результати. Тривале введення ізоніазиду та рифампіцину було асоційоване із змінами вмісту цитозольної фракції гліального фібрилярного кислого білка отриманої з гіпокампа. Ці зміни характеризувалися тенденцією до зростання рівня цього протеїну на 17,8% (p=0,2) у порівнянні з інтактними тваринами. На відміну від групи тварин з відтвореним в експерименті медикаментозно-індукованим ураженням печінки, у дослідній групі, показники вмісту гліального фібрилярного кислого білка були достовірно нижчими на 25,0% по відношенню до групи медикаментозно-індукованого ураження печінки (p <0,05).

Морфологічний аналіз встановив зменшення щільності нейронів у щурів з медикаментозно-індукованим ураженням печінки у порівнянні з інтактним контролем. Водночас питома кількість дегенеративно змінених нейронів у порівнянні з інтактним контролем в групі тварин медикаментозно-індуковане ураження печінки збільшувалось у 8,57 разу. Чисельна кількість дегенеративно змінених нейронів в групі, яка отримувала йогурт/лактулозу, становила 55,87±4,23%, що значно перевищувало показники щурів інтактного контролю, проте було на 19,4% (p<0,05) меншим рівнів у щурів із медикаментозно-індукованим ураженням печінки. При цьому астроцити характеризувалися істотно нижчим набряком цитоплазми та адаптативно-компенсаторними змінами у клітині.

Висновок. Курсове введення комбінації пробіотика та пребіотика зменшує виразність проявів нейродегенерації, покращує стан астроглії у гіпокампі, а також знижує цитоплазматичний рівень гліального кислого фібрилярного білка у тварин з медикаментозно-індукованим ураженням печінки.

Ключові слова: пробіотик, лактулоза, медикаментозне ураження печінки, гіпокамп, гліальний фібрилярний кислий білок.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом планової наукової роботи Дніпровського державного медичного університету «Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів», № держ. реєстрації 0118U006631.

Вступ. Відомо, що основним небажаним ефектом протитуберкульозних засобів (ПТЗ) ізоніазиду та рифампіцину є їх здатність викликати медикаментозно-індуковане ураження печінки (МІУП), особливо при сумісному використанні, коли спостерігається ефект взаємопотенціювання токсичних властивостей та зростає ризик тяжкого медикаментозного гепатиту, який супроводжується печінковою енцефалопатією [1-4].

Порушення детоксикаційної функції печінки сприяє накопиченню в організмі водорозчинної сполуки нітрогену та водню – аміаку. Зростання його рівня у нервових клітинах за участі мітохондріальної глутаматдегідрогенази активує відновлювальне дезамінування α-кетоглутарової кислоти, що ініціює її дефіцит у циклі трикарбонових кислот, пригнічення тканинного дихання і накопичення кетонових тіл. Інтоксикація аміаком проявляється симптомами пригнічення центральної нервової системи (ЦНС). У свою чергу накопичення

глутаміну в клітинах нейроглії призводить до зростання осмотичного тиску в них, набряканню астроцитів, а у великих концентраціях - може викликати набряк мозку [5].

Окрім цього, до побічних реакцій, які виникають при хіміотерапії туберкульозу, окрім гепатотоксичних, у 12-24% випадків застосування ПТЗ займають неврологічні симптоми, які супроводжуються порушенням синаптичної пластичності, процесів навчання та пам'яті [6].

Добре відомо, що центральною ланкою лімбічної системи є гіпокамп, а його вирішальне значення у кодуванні та консолідації пам'яті, а також роль у нормальному функціонуванні різних типів пам'яті (просторової, моторної, вербальної, соціальної) доведені численними дослідженнями [7, 8]**.** У свою чергу, найбільш поширеними та динамічними клітинами в ЦНС є астроцити, які становлять приблизно 85% усіх клітин глії та забезпечують первинні процеси комунікації між мозком та кров'ю. Астроцити наділені життєвоважливими фізіологічними та метаболічними властивостями. Зокрема, вони беруть активну участь у нейрональному розвитку та інтеграції мозкових функцій, включаючи напрям росту, структурну, метаболічну та трофічну підтримку нейронів, а також модуляцію їх збудливості і нервових імпульсів [9, 10].

Одним зі специфічних маркерів астроцитів є гліальний фібрилярний кислий білок (ГФКБ). Він є головним структурним компонентом проміжних філаментів астроцитарного цитоскелета та необхідний для підтримки їх стабільної морфології, адгезії та проліферації, а також модуляції гліально-нейрональної взаємодії у нормі та патології. Вплив агресивних факторів по відношенню до нейронів супроводжується реакцією астроцитів у вигляді посиленого синтезу ГФКБ та інтенсивного фібрилогенезу, що може відігравати роль у морфогенезі ЦНС [11, 12, 13], а також в процесах навчання та формування набутих навичок [14].

Разом з тим існують переконливі докази, які свідчать, що кишкова мікробіота відіграє суттєву роль у двобічних зв'язках між кишечником і нервовою системою. Вісь кишечник-мозок являє собою систему двонаправленої інформаційної взаємодії між ЦНС і шлунково-кишковим трактом, що включає нервову, ендокринну та імунну системи, яка дозволяє мозку та емоційному стану впливати на гомеостаз та функції шлунково-кишкового тракту «зверху-вниз» і регулює функції та поведінку мозку «знизу-вгору» [15]. Ця двоспрямована взаємодія є системою регулювання «знизу-вгору» і «зверху-вниз». Мікробіота кишечника утворює складну мережу з кишковою нервовою системою, вегетативною нервовою системою, нейроендокринним та нейроімунітетом ЦНС, яка має назву вісь мозок-кишечник (gut-brain axis – GBA). Тому, вагомим фактором у розвитку неврологічних розладів при застосуванні ізоніазиду та рифампіцину, може бути і порушення балансу кишкової мікрофлори, яка відіграє ключову бар'єрну функцію [6]. Відповідно до літературних даних відомо, що хіміотерапія туберкульозу істотно не змінює загальної різноманітності мікробіому, проте різко виснажує множинні імунологічно-значимі коменсальні бактерії [16, 17].

В останні роки через високу частоту захворювань печінки поступово виявляється взаємодія між кишечником і печінкою. Кишечник і печінка взаємодіють один з одним через ворітну вену, жовчні шляхи та велике коло кровообігу. Кишкові продукти, а саме метаболіти людини та/або мікроорганізмів, а також молекулярні структури, пов'язані з мікроорганізмами, транспортуються до печінки через ворітну вену та впливають на функцію печінки. Паралельно печінка транспортує солі жовчних кислот та протимікробні молекули у просвіт кишечника через жовчні шляхи, щоб підтримувати еубіоз кишечника, контролюючи необмежений бактеріальний ріст [18]. Отже, дисбактеріоз кишечника може призвести до порушення обміну речовин у печінці, що в свою чергу, призводить до пошкодження печінки. Так, дисбіотична мікробіота кишечника знижує активацію ядерного рецептора жовчних кислот FXR і мембранного G-білкового рецептора TGR5, що призводить до зниження синтезу вторинних жовчних кислот, тим самим сприяючи утримуванню солей жовчних кислот, транслокації в тонкий кишечник та надмірному бактеріальному зростанню, що зрештою призводить до розвитку захворювань печінки [19]. Таким чином, знижується детоксикаційна функція пошкодженої печінки, вона не може ефективно пригнічувати ріст бактерій, видаляти побічні мікробні продукти та захворювання прогресує. Понад те, повідомляється, що ушкодження печінки тісно пов'язані з тяжкістю дисбактеріозу кишечника [20].

За літературними даними останніх досліджень, було показано позитивний вплив про/пребіотиків при ураженнях печінки, що опосередкований бактеріальним розростанням в тонкому кишечнику та підтверджує зв'язок між кишковою мікробіотою і захворюваннями печінки [15]. Пробіотики – це мікроорганізми, що впливають на здоров'я людини, а пребіотики – це харчові інгредієнти, які не перетравлюються і, таким чином, сприяють перистальтиці кишечника та вибірково стимулюють ріст кишкових бактерій. Було показано, що деякі пребіотичні харчові продукти, запобігають пошкодженню печінки на моделях гризунів, відновлюючи рівень Bacteroides, і є перспективним терапевтичним засобом [19]. Новий термін «симбіотики» означає комбінації пробіотика і пребіотика. З цієї групи

найбільший потенціал для використання в якості потенційного лікування хронічних захворювань печінки мають пробіотики [15]. Пробіотики мають значний вплив на вісь кишечник-печінка, включаючи імуномодулюючу та протизапальну дію на кишкову мікрофлору та функцію кишкового бар'єру, а також метаболічний вплив на органи та системи, що не є шлунково-кишковими.

Отже, при виникненні та розвитку захворювання, звертаючи увагу на важливу роль осі кишечник-мозок, не можна ігнорувати роль печінки у даній вісі, особливо при захворюваннях печінки, таких як гепатит та печінкова енцефалопатія, які вважаються типовою моделлю порушення осі печінка-мозок-кишечник.

Метою дослідження було визначити морфологічні особливості нейронів та гліальних клітин, а також рівень гліального фібрилярного кислого білка у гіпокампі щурів за умов тривалого введення ізоніазиду та рифампіцину на тлі експериментальної комбінованої терапії про- та пребіотиком.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведені на 18 білих щурах-самцях лінії Wistar масою 180-220 г, які знаходилися у стандартних умовах віварію Дніпровського державного медичного університету (температура повітря: 22±2 °С, світло/темрява: 12/12 годин). Утримання тварин, експериментальні процедури та виведення тварин з експерименту виконувалися у відповідності до Директиви 2010/63/EU Європейського парламенту та Ради Європи від 22 вересня 2010 року по захисту тварин, які використовуються в наукових цілях [21, 22]**.**

Експериментальну модель МІУП відтворювали шляхом повторних інтрагастральних введень ізоніазиду та рифампіцину у дозах 50 мг/кг і 86 мг/кг маси тіла протягом 28 діб з використанням Полісорбату (LAUROPAN T/80, Італія) і дистильованої води [23].

Тварин було розподіллено на три групи (n=6 у кожній): I – інтактний контроль, II - контроль (МІУП). Щурам III-ї групи протягом останніх 14 діб експерименту за годину до введення туберкулостатиків інтрагастрально вводили комбінацію Йогурт (Йогурт, «Фармасайнс Інк.,», Канада), 10^9 КУО/кг + Лактулоза, 2680 мг/кг **(**Нормазе®, «Л.Молтені і К. деі Ф.ллі Алітті Сосіета ді Езерчиціо С.п.А.», Італія). Контрольним та інтактним щурам вводили аналогічний обсяг дистильованої води.

Через 24 години після останнього введення препаратів тварин знеживлювали методом термінальної анестезії тіопентал-натрієм (60 мг/кг, інтраперитонеально). Кількісний вміст ГФКБ визначали у гомогенатах гіпокампа за допомогою конкурентного твердофазного імуноферментного аналізу з використанням первинних моноспецифічних поліклональних антитіл проти ГФКБ, вторинних антикролячих антитіл, мічених пероксидазою хрону (Abcam, UK) та очищених протеїнів ГФКБ в якості стандарту. Вміст ГФКБ характеризували відношенням його кількості в пробі до кількості загального білка (ЗБ) у даному екстракті (мкг ГФКБ /мг ЗБ). Кількість ЗБ у фракції визначали за методом Бредфорда [24]. Вимірювання оптичної густини здійснювали на мікропланшетному фотометрі «Anthos 2010» при довжині хвилі 492 нм.

Для морфологічного дослідження, зразки СА1 поля гіпокампа фіксували протягом 3**–**4 годин при t +2 °С в 2,5 % розчині глютаральдегіду в 0,1 М фосфатному буфері (pH 7,3). Подальша фіксація проводилась в 1% забуференому (pH 7,4) розчині тетраоксиду осмію (OsO_4, «SPI», США) протягом 1 години. Зневоднювання зразків тканин проводили у спиртах зростаючої концентрації та пропіленоксидом. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію Епон-812 («SPI-Pon™ 812 Epoxy Embedding Kit», США). Аналіз напівтонких зрізів здійснювали методом світлової мікроскопії, які забарвлювали за допомогою 1 % водного розчину толуїдинового синього. Мікроскопічне вивчення проводили з використанням тринокулярного світлооптичного мікроскопа «Primo Star Carl Zeiss» з фотовиходом та використанням та використанням об'єктивів ×10, ×40, ×100. Аналіз питомої кількості дегенеративнозмінених пірамідальних нейронів (%) гіпокампа здійснювали в ручному режимі з використанням програми аналізу цифрових зображень Image J (ImageJ, U. S. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, USA) [25].

Визначення активності АлАТ у сироватці крові для підтвердження ушкодження печінки здійснювали за допомогою наборів реагентів для клінічної біохімії виробництва High Technology Inc. (США) на біохімічному аналізаторі HTI BioChem SA (Chemistry Analizer), виробництва High Technology Inc. (США).

Отриманий цифровий матеріал обробляли методом варіаційної статистики за допомогою програми статистичного аналізу StatPlus, AnalystSoft Inc. Версія 6 (див. http://www.analystsoft.com/ru/). Математична обробка включала розрахунки середніх арифметичних значень (M), їх похибок (±m), вірогідність різниці середніх арифметичних (p) розраховані за допомогою непараметричного – U- критерію Манна-Уітні.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати проведених досліджень свідчать, що повторні інтрагастральні введення ізоніазиду та рифампіцину супроводжувалися явищами гепатоцитолізу, про що свідчило зростання на 54,4% ($p<0,05$) рівня індикативного ферменту АлАТ у крові контрольних тварин у порівнянні з інтак-

тними щурами. Додатковим критерієм було і збільшення на 39,4% (p<0,05) відносної маси печінки.

Водночас в ході експерименту визначено, що тривале введення ізоніазиду та рифампіцину було асоційоване із змінами вмісту цитозольної фракції ГФКБ отриманої з гіпокампа. Ці зміни характеризувалися тенденцією до зростання рівня цього протеїну на 17,8% (p=0,2) у порівнянні з інтактними тваринами (**табл. 1**). На відміну від групи тварин з відтвореним в експерименті МІУП, у дослідній групі, показники вмісту ГФКБ були достовірно нижчими на 25,0% по відношенню до групи МІУП (p <0,05) (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Відносний вміст цитоплазматичної фракції ГФКБ у гіпокампі щурів на тлі введення ізоніазиду та рифампіцину та застосуванням дослідного засобу

Групи тварин	ГФКБ, мкг/мг ЗБ
Інтактний контроль (n=6)	3,09 ± 0,266
МІУП (n=6)	3,64 ± 0,196
МІУП + йогурт/лактулоза (n=6)	2,76 ± 0,102*

Примітка: * – p <0,01 – по відношенню до показників тварин з МІУП.

Морфологічний аналіз (**табл. 2**) встановив зменшення щільності нейронів у щурів з МІУП у порівнянні з інтактним контролем. Водночас питома кількість дегенеративно змінених нейронів у порівнянні з інтактним контролем збільшувалась у 8,57 разу (p<0,05).

Астроцити гіпокампа щурів з МІУП збільшувались у розмірі за рахунок виразного набряку, що мікроскопічно характеризувалося наявністю помітного блідого обідка цитоплазми навколо ядра клітини. При цьому чисельна щільність гліальних клітин та нейрогліальний індекс у порівнянні з інтактним контролем суттєво не змінювались. Описані зміни клітинного складу шарів СА1 поля гіпокампа розвивалися на тлі порушення з боку гемомікроциркуляторного русла у вигляді потовщення стінки артеріол та гемокапілярів переважно за рахунок набряку ендотеліоцитів та базальної мембрани, а також виразного периваскулярного та помірного перинейронального набряку. Зміни з боку нейропілю характеризувалися його набряком та появою сітчатості (глія набувала вигляду губки).

Таблиця 2 – Питома кількість дегенеративно змінених нейронів (%) в СА1 полі гіпокампа щурів з МІУП за умов введення комбінації йогурт/лактулоза

Інтактний контроль, n=6	МІУП, n=6	МІУП + Йогурт/лактулоза, n=6
8,09 ± 0,70	69,33 ± 1,31*	55,87 ± 4,23*¥

Примітки: * – p<0,05 у порівнянні з групою інтактних тварин; ¥ – p<0,05 у порівнянні з тваринами з МІУП.

У щурів з МІУП, яким протягом 28 діб інтрагастрально вводили ізоніазид і рифампіцин, у СА1 зоні гіпокампа (**рис. 1 Б**) серед збережених нормохромних нейронів значною була частка клітин із гіперхромними і зменшеними у розмірах перикаріонами, потоншеними відростками та вакуолізованою нейроплазмою за рахунок порушення мітохондріального апарату. Поруч із цим виявлялися збільшені світлі гіпохромні нейрони округлої форми з ознаками тигролізу. Ядерця дегенеративно змінених клітин слабко візуалізувалися. Також у складі шарів СА1 зони гіпокампа зустрічалися нейрони з явищами незворотного ушкодження, які були пікнотично змінені і мали зморщені деформовані перикаріони та відростки з різко гіперхромною нейроплазмою, які ідентифікували, як апоптотично змінені нейрони.

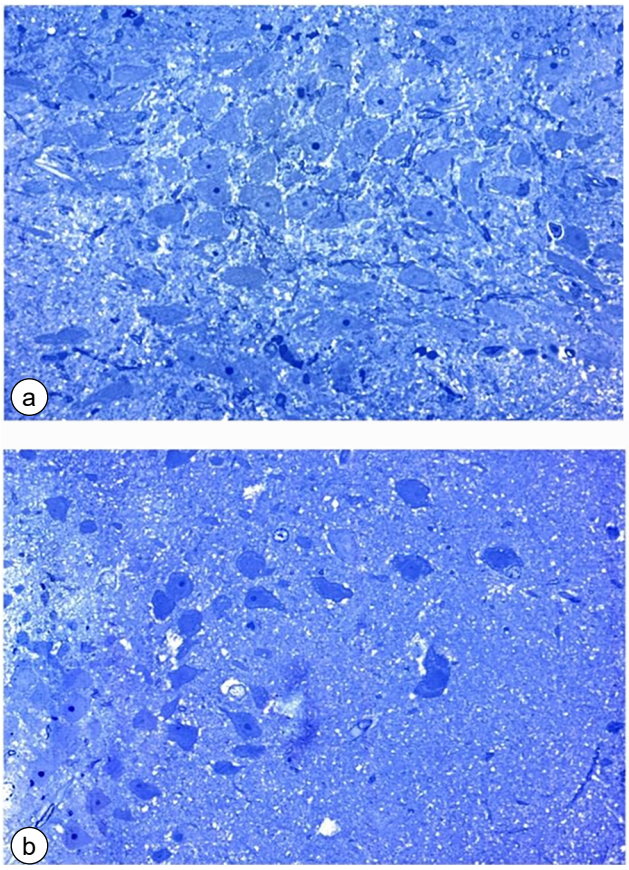

Рис. 1 – Морфологічна характеристика СА1 зони гіпокампа щурів інтактного контролю (**А**) та тварин групи МІУП (**Б**). Напівтонкі зрізи. Забарвлення 1%-вим водним розчином толуїдинового синього. ×400

У групі щурів, які отримували йогурт/лактулозу, нейрональний склад СА1 поля гіпокампа характеризувався присутністю нормохромних нейронів, поруч із якими відзначалися гіперхромні нейрони зі щільною цитоплазмою та потоншеними відростками. У цитоплазмі цих клітин візуалізувалися вакуолі (**рис. 2**).

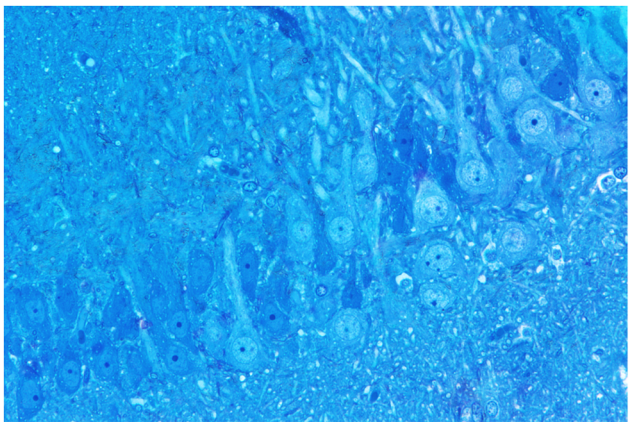

Рис. 2 – СА1 поле гіпокампа щурів із МІУП за умов комбінованого введення йогурт/лактулоза. Напівтонкий зріз. Забарвлення 1%-вим водним розчином толуїдинового синього. ×400

Окрім того зустрічалися пікнотично змінені зморщені нейрони та клітини із ознаками хроматолізу (різко гіпохромні). Чисельна кількість дегенеративно змінених нейронів становила 55,87±4,23%, що значно перевищувало показники щурів інтактного контролю, проте було на 19,4% ($p<0,05$) меншим ніж у щурів із МІУП. Також відзначався набряк астроцитів, які нерідко були розташовані поруч із перикаріонами нейронів (сателітоз). Оцінку ультраструктурних змін СА1 зони гіпокампа у групі інтактного контролю, тварин із МІУП та за умов комбінованого введення йогурт/лактулоза, проводили за характеристиками нейронального, гліального та мікрогліального компонентів і нейропілю, а також стану гемомікроциркуляторного русла, зокрема, гематоенцефалічного бар'єру. Вивчення морфологічних особливостей перикаріонів нейронів щурів з МІУП дозволило встановити виразні нейродегенеративні зміни (**рис. 3**).

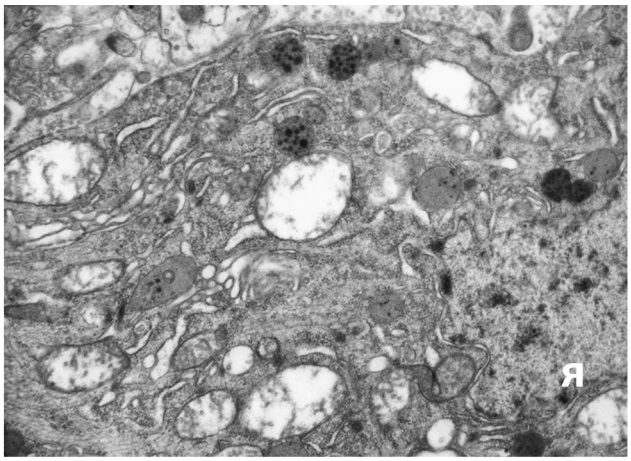

Рис. 3 – Нейрон гіпокампа щура з МІУП. Набряклі мітохондрії зі зруйнованим апаратом крист. Розширення канальців ЕПС, диктіосом КГ. Ядро (Я). Накопичення ранніх та пізніх аутофагосом, пізніх ендосом, телолізосом із ліпофусцином у цитоплазмі клітин. Електронна мікрофотографія, ×6000

Тіло темних нейронів було зменшене у розмірах за рахунок ущільнення цитоплазми та ядра. Останнє мало неправильну форму зі значними інвагінаціями контуру, також відзначалося скупчення гетерохроматину, еухроматин втрачав свою дисперсність, ядерця візуалізувалися погано. Ушкодження органел нервових клітин характеризувалося набряком та розширенням диктіосом КГ, цистерн та канальців гранулярної та гладкої ЕПС, що були заповненні електронощільним вмістом (**рис. 3, 4**).

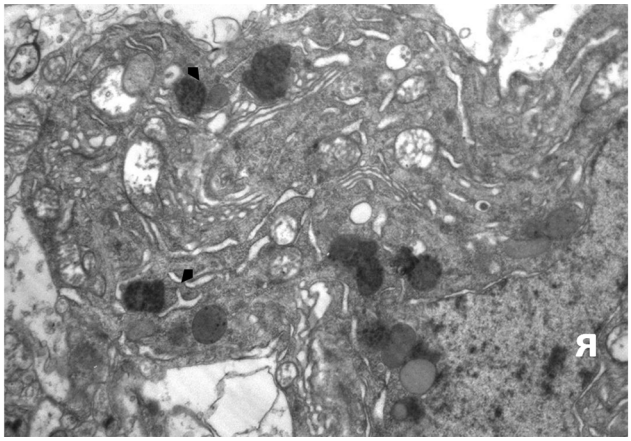

Рис. 4 – Фрагмент перикаріону темного нейрону СА1 зони гіпокампа щурів групи МІУП. Ядро (Я) неправильної форми, конденсація еухроматину, осередкове скупчення гетерохроматину. Розширення та набряк канальців ЕПС та диктіосом КГ, вакуолізація мітохондрій та деструкція крист, ліпофусцин (головка стрілки), фагофор, ранні та пізні аутофагосоми. Відзначається набряк нейропілю. Електронна мікрофотографія, ×6000

Окрім того, спостерігалося зменшення кількості рибосом на мембранах, що свідчило про хроматоліз нервових клітин. Також відзначалася загальна редукція кількості вільних рибосом у цитоплазмі клітин. Зміни з боку мітохондрій нейронів відбувалися у вигляді деструкції крист органел, їх виразного набряку та просвітленням матриксу, явищами мітофагії. Наряду з цим відзначалися поодинокі органели із незміненою будовою. Також спостерігався суттєвий набряк нейропілю у перинейрональній ділянці (**рис. 3, 4**).

Звертала увагу активація процесів аутофагії у нервових клітинах СА1 зони гіпокампа щурів групи МІУП, що проявлялося вагомим накопиченням аутофагосом на різних стадіях їх дозрівання у перикаріоні та відростках клітин (**рис. 3, 4, 5**).

Електронно-мікроскопічне дослідження нейроглії гіпокампа щурів базувалося на підставі вивчення змін астроцитарного та олігодендрогліального компонентів (**рис. 6**).

Відзначимо, що зміни нейроглії гіпокампа щурів в умовах експерименту стосувалися переважно

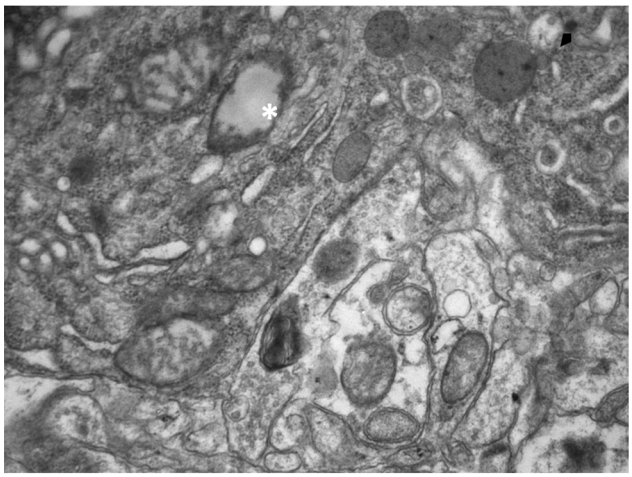

Рис. 5 – Фрагмент перикаріону нейрона СА1 зони гіпокампа щурів групи МІУП. Візуалізуються мітохондрії з різним ступеням деструкції крист (*), лізосоми (головка стрілки), мультиламінарна структура в аксональній терміналі, ранні та пізні аутофагосоми. Відзначається набряк нейропілю. Електронна мікрофотографія, ×10000

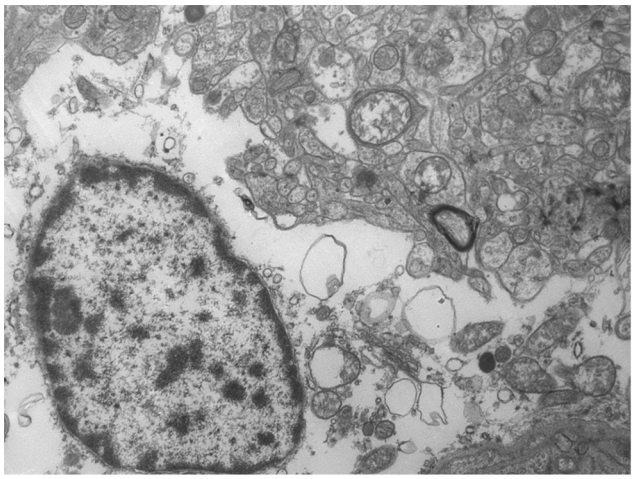

Рис. 6 – Астроцитарний компонент нейроглії СА1 зон гіпокампа щурів з МІУП. Електронна мікрофотографія, ×4000

астроцитарної ланки. Натомість олігодендроцити були більш стійкими до тривалого впливу ізоніазиду та рифампіцину, в результаті чого електронно-мікроскопічні зміни будови цих клітин у щурів групи МІУП характеризувалися появою слабкого набряку їх цитоплазми.

У тварин групи МІУП, виразні зміни астроглії характеризувалися розвитком значного набряку цитоплазми протоплазматичних астроцитів, вона мала низьку електронну щільність зі світлими ділянками, що не містили органел. Органели астроглії були дисперсно розподілені по цитоплазмі і серед них спостерігалися розширені деформовані канальці КГ та ЕПС, рибосоми, гранули глікогену. Окрім цього, значною була кількість вакуолей різного розміру. Стан мітохондрій характеризувався поліморфністю змін: з'являлися набряклі збільшені у розмірах органели із ознаками локальної деструкції крист, також зустрічалися дрібні органели із електронно-щільним матриксом та помірними змінами внутрішньої мембрани. Кількість нейрофіламентів була редукована (**рис. 6**).

Електронно-мікроскопічний аналіз СА1 поля гіпокампа щурів за умов комбінованого введення йогурт/лактулоза встановив наявність темних пірамідальних нейронів із конденсованою нейроплазмою, розширеними канальцями ендоплазматичної сітки (ЕПС) та цистернами комплексу Гольджі (КГ) (**рис. 7**).

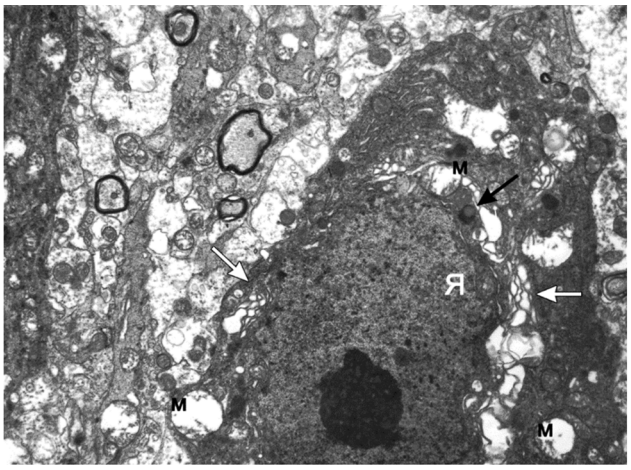

Рис. 7 – Фрагмент гіперхромного нейрону СА1 поля гіпокампа щурів за умов комбінованого введення йогурт/лактулоза. Ознаки ушкодження мітохондріального апарату (м), накопичення гранул ліпофусцину (чорна стрілка), розширення канальців ЕПС та диктіосом КГ (біла стрілка). Я (ядро). ×2500

Стан мітохондріального апарату характеризувався гетерогенністю: поруч із органелами з явними ознаками набряку, вакуолізації та деструкції апарата крист, спостерігалися мітохондрії невеликого розміру, що мали збережену морфологію. Також відзначалося помірне накопичення гранул ліпофусцину. Нормохромні нейрони мали світлі ядра із дисперсно розподіленим хроматином та виразними ядерцями. Переважно невеликі мітохондрії округлої форми демонстрували помірні ознаки набряку та пошкодження крист (**рис. 8**).

Вивчення астроцитарного компоненту глії встановило зменшення набряка клітин порівняно з інтактною групою, проте у цитоплазмі клітин зберігалися ознаки її вакуолізації (**рис. 9**). Редукція пошкодження астроглії, яка також підтверджена морфологічно, може займати особливе місце в механізмах нейропротекції досліджуваних засобів за умов ізоніазид-рифампіцинової МІУП. Завдяки покращенню стану астроцитів оптимізується нейрон-гліальна взаємодія для підтримки гомеостазу у ЦНС, гальмуються процеси надмірного

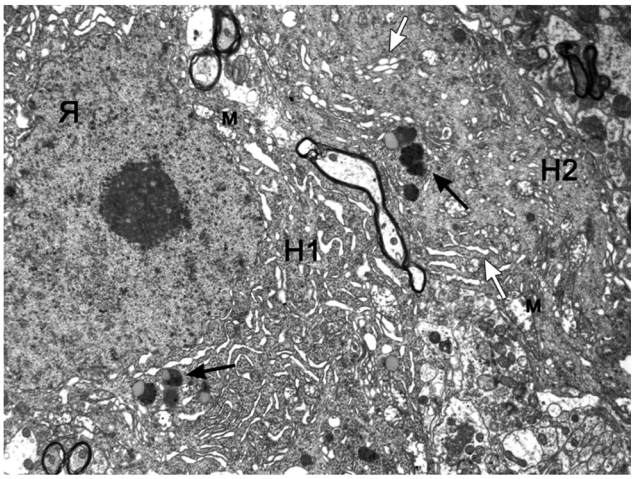

Рис. 8 – Нейрони (Н) пірамідального шару СА1 поля гіпокампа щурів за умов комбінованого введення йогурт/лактулоза. Ядро округле (Я) у перикаріоні відзначаються компоненти шорсткої ЕПС (біла стрілка), мітохондріального апарату (м), гранули ліпофусцину (чорна стрілка). ×2000

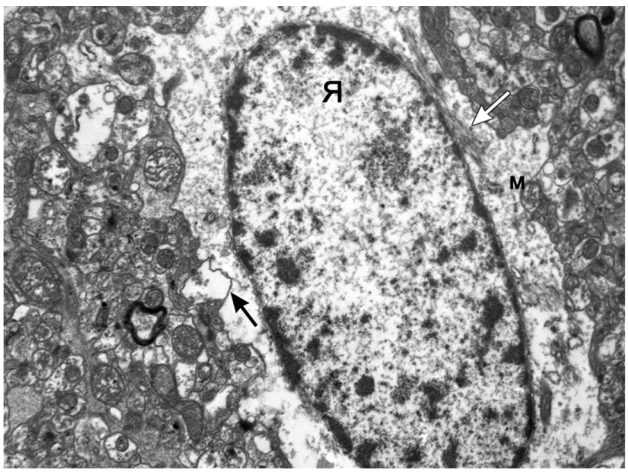

Рис. 9 – Астроцитарний компонент нейроглії СА1 зони гіпокампа щурів за умов комбінованого введення йогурт/лактулоза. Ядро астроцита (Я), пучки проміжних філаментів (чорна стрілка), осередки вакуолізації цитоплазми (біла стрілка), мітохондрії (м). ×3000

збудження і ексайтотоксичність, пов'язані з надлишковим вивільненням глутамату, нормалізуються процеси енергопостачання нейронів та їх метаболізм.

Отже тривале введення ізоніазиду та рифампіцину було асоційоване з певними відповідностями між змінами рівня ГФКБ у гіпокампі та результатами морфологічних досліджень цього мозкового утворення, які характеризувалися порушеннями з боку нейронального та нейрогліального компонентів. Отримані дані можуть свідчити про те, що істотні деструктивні зміни нейронів, які спостерігаються на тлі тривалого введення вказаних ксенобіотиків, можуть бути опосередковані проявами комплексного впливу цих медикаментозних засобів і виникати насамперед, внаслідок змін у гліальному апараті, насамперед в астроцитах. Адже вплив негативних фізичних, хімічних чи метаболічних чинників сприяє інтенсивній відповіді цих клітин у вигляді пришвидшення їх проліферації та диференціації. Причому, остання характеризується підвищенням синтезу ГФКБ [26]. Цілком ймовірно, що відмічена у дослідженні чітка тенденція до зростання рівня цього специфічного для астроцитів протеїну свідчить про збільшення активності цих клітин за даних умов експерименту. Водночас за допомогою електронної мікроскопії визначено, що на ряду змінами комплексу Гольджі та ЕПС, наявністю значної кількості вакуолей різного розміру, поліморфністю змін мітохондрій, спостерігається редукція кількості нейрофіламентів в астроцитах, яка також може бути пов'язана зі змінами рівня ГФКБ. Зростання показників цитоплазматичної фракції ГФКБ можуть свідчити про реорганізацію проміжних філаментів астроцитів, що зменшує цілісність їх цитоскелета. Отримані дані узгоджуються з результатами досліджень, проведених раніше на моделі хронічного гепатиту С [27]. Відповідно цих даних, перебіг експериментального хронічного гепатиту призводив до ушкодження астроглії (втрата характерної зірчастої форми та набрякання, перероджения в астроцити II типу), що супроводжується деполімеризацією проміжних філаментів цитоскелета астроцитів (на тлі зниження філаментної форми ГФКБ та її фрагментації на низькомолекулярні деривати, поряд зі збільшенням її цитозольної форми у мозкових утвореннях і зокрема, у гіпокампі [27]. Дані зміни можуть мати ключове значення у розвитку енцефалопатії та когнітивних порушень.

Отже, редукція явищ пошкодження астроглії, яка спостерігається при тривалому введенні ізоніазиду та рифампіцину, може займати особливе місце в механізмах нейропротекції за умов корекції мікрофлори товстого кишечника. Завдяки покращенню стану астроцитів оптимізується нейрон-гліальна взаємодія для підтримки гомеостазу у ЦНС, гальмуються процеси надмірного збудження і ексайтотоксичність, пов'язані з надлишковим вивільненням глутамату, нормалізуються процеси енергопостачання нейронів та їх метаболізм.

Отримані в результаті дослідження дані підтверджують важливість функціонування і роль порушень в двосторонньому зв'язку між кишечником і мозком. Вісь мозок-кишечник зв'язує емоційні і когнітивні центри мозку з периферійними функціями кишечника. Вона взаємодіє з ЦНС, регулює нейрохімічні процеси в головному мозку, впливає на реактивність нейроендокринної системи у стресових умовах, а також пов'язана з тривожністю і когнітивними функціями, зокрема з пам'яттю [28, 29]. За умов тривалої інтоксикації протими-

кробними лікарськими засобами та спричиненими ними порушеннями функції печінки, виснаження коменсальної мікрофлори і її вчасна корекція може відігравати важливе значення у розвитку чи запобіганні порушень функцій мозку. Вказані ефекти можуть бути опосередковані як впливом мікробіоти на синтез медіаторів та нейротрофічних факторів [30] так і її детоксикаційними властивостями [28].

Висновки. Тривале введення гепатотоксикантів – рифампіцину та ізоніазиду – призводить до розвитку токсичного гепатиту, зростання вмісту цитоплазматичної форми ГФКБ та значимих порушень нейронального та гліального апарату у гіпокампі дослідних тварин.

Курсове застосування комбінації про/пребіотика зменшує виразність проявів нейродегенерації, сприяє істотному зниженню цитоплазматичного рівня ГФКБ та поліпшенню стану пірамідальних нейронів та астроглії у СА1 полі гіпокампа за даних експериментальних умов.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Отримані результати можуть слугувати експериментально-теоретичним обґрунтуванням для подальшої розробки диференційованого підходу до медикаментозної терапії порушень когнітивної сфери, які виникають за умов тривалої протитуберкульозної терапії.

References

1. Wang C, Fan RQ, Zhang YX, Nie H, Li K. Naringenin protects against isoniazid- and rifampicin-induced apoptosis in hepatic injury. *World J Gastroenterol*. 2016;22(44):9775-9783. PMid: 27956801. PMCid: PMC5124982. doi: 10.3748/wjg.v22.i44.9775
2. Wang P, Pradhan K, Zhong XB, Ma X. Isoniazid metabolism and hepatotoxicity. *Acta Pharmaceutica Sinica*. 2016;6(5):384-392. PMid: 27709007. PMCid: PMC5045547. doi: 10.1016/j.apsb.2016.07.014
3. Hakim Z, Waheed A, Bakhtiar S, Hasan N, Hakim B. Potentiating effect of rifampicin on methimazole induced hepatotoxicity in mice. *Pakistan J Pharm Sci.* 2018;31(6):2373-2377.
4. Ridola L, Nardelli S, Gioia S, Riggio O. Quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy. *World J Gastroenterol*. 2018;24(48):5446-5453. PMid: 30622374. PMCid: PMC6319138. doi: 10.3748/wjg.v24.i48.5446
5. Denisova EN. Porazheniya pecheni i ostraya pechenochnaya nedostatochnost' u bol'ny'kh s zabolevaniyami sistemy' krovi [Liver damage and acute liver failure in patients with diseases of the blood system]. *Gematol Transfuziol*. 2013;5(2):40-46. [Russian]
6. Verdi S, Jackson MA, Beaumont M, Bowyer R, Bell JT, Spector TD, et al. An Investigation Into Physical Frailty as a Link Between the Gut Microbiome and Cognitive Health. *Frontiers Aging Neurosci*. 2018;10:398. PMid: 30564113. PMCid: PMC6288358. doi: 10.3389/fnagi.2018.00398
7. Smirnov AV, Krayushkin AI, Gorelik EV, Gurov DYu, Grigoreva NV, Zamaraev VS, i dr. Morfologicheskaya kharakteristika gippokampa pri czerebral'nom ateroskleroze [Morphological characteristics of the hippocampus in cerebral atherosclerosis]. *Sovr Probl Nauki Obrazovan*. 2012;1. [Russian]
8. Assonov DO, Bozhuk BS. Role of the hippocampus in memory functioning: modern view. *Zaporozhye Med J.* 2017;6:833-838. doi: 10.14739/2310-1210.2017.6.115318
9. Gomazkov OA. Astroczity' kak posredniki integraczionny'kh proczessov v mozge [Astrocytes as mediators of integration processes in the brain]. *Uspekhi Sovr Biol*. 2018;4:373-382. [Russian]
10. Gomazkov OA. Astroczity' kak komponenty' regulyaczii vy'sshikh funkczij mozga [Astrocytes as components of the regulation of higher brain functions]. *Nejrokhimiya*. 2019;4:267-274. [Russian]
11. Kovalchuk YuP, Ushakova HO. Rozpodil hlialnoho fibryliarnoho kysloho proteinu v riznykh viddilakh holovnoho mozku pishchanok pid chas rozvytku, starinnia ta dii alfa-ketohlutaratu [The distribution of glial fibrillar acidic protein in different parts of the brain of gerbils during the development, aging and action of alpha-ketoglutarate]. *Med Klin Khimiia*. 2016;1:29-35. [Ukrainian]
12. Chorna VI, Lianna OL. Vplyv malykh doz ionizyvnoho vyprominennia na marker astrohlialnoi populiatsii klityn holovnoho mozku (eksperym doslidzh) [Influence of small doses of ionizing radiation on a marker of astroglial population of brain cells (experimental research)]. *Ukr Radiol Zhurn*. 2011;2:238-242. [Ukrainian]
13. Kyrychenko S, Prishchepa I, Lagoda V, Velika M, Nedzvetsky V. Neyroprotektorni efekty α-lipoyevoyi kysloty na rozvytok okysnogo stresu y astrogliozu u mozku STZ-diabetychnykh shchuriv [Neuroprotective effects of α-lipoic acid on the development of oxidative stress and astrogliosis in the brain of STZ-diabetic rats]. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2014;5(2):143-147. [Ukrainian]. doi: 10.15421/021427
14. Drozdov AL, Chernaya VI. Nejrospeczificheskie belki GFKB i NCAM gippokampa pri formirovanii e'ngramm uslovno-reflektornoj pamyati [Neurospecific proteins GFAP and NCAM of the hippocampus in the formation of engrams of conditioned reflex memory]. *Nejrokhimiya*. 2006;1:47-51. [Russian]
15. Butler MI, Cryan JF, Dinan TG. Man and the Microbiome: A New Theory of Everything? *Annu Rev Clin Psychol*. 2019;15:371-398. PMid: 30786244. doi: 10.1146/annurev-clinpsy-050718-095432

16. Namasivayam S, Maiga M, Yuan W, Thovarai V, Costa DL, Mittereder LR, et al. Longitudinal profiling reveals a persistent intestinal dysbiosis triggered by conventional anti-tuberculosis therapy. *Microbiome.* 2017;5(1):71. PMid: 28683818. PMCid: PMC5501520. doi: 10.1186/s40168-017-0286-2
17. Wipperman MF, Fitzgerald DW, Juste MAJ, Taur Y, Namasivayam S, Sher A, et al. Antibiotic treatment for Tuberculosis induces a profound dysbiosis of the microbiome that persists long after therapy is completed. *Sci Rep*. 2017;7:10767. PMid: 28883399. PMCid: PMC5589918. doi: 10.1038/s41598-017-10346-6
18. Tripathi A, Debelius J, Brenner DA, Karin M, Loomba R, Schnabl B, et al. The gut-liver axis and the intersection with the microbiome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2018;15:397-411. PMid: 29748586. PMCid: PMC6319369. doi: 10.1038/s41575-018-0011-z
19. Milosevic I, Vujovic A, Barac A, Djelic M, Korac M, Radovanovic Spurnic A, et al. Gut-Liver Axis, Gut Microbiota, and Its Modulation in the Management of Liver Diseases: A Review of the Literature. *Int J Mol Sci*. 2019;20(2):395. PMid: 30658519. PMCid: PMC6358912. doi: 10.3390/ijms20020395
20. Bajaj JS, Heuman DM, Hylemon PB, Sanyal AJ, White MB, Monteith P, et al. Altered profile of human gut microbiome is associated with cirrhosis and its complications. *J Hepatol*. 2014;60:940-947. PMid: 24374295. PMCid: PMC3995845. doi: 10.1016/j.jhep.2013.12.019
21. Wang HX, Wang YP. Gut Microbiota-brain Axis. *Chinese Med J*. 2016;129(19):2373-2380. PMid: 27647198. PMCid: PMC5040025. doi: 10.4103/0366-6999.190667
22. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Communities.* 2010.
23. Dobrelia NV, Strielkov YeV, Bukhtiarova TA. Rozvytok yevropeiskoho zakonodavstva v sferi vykorystannia tvaryn u naukovykh eksperymentakh [Development of European legislation in the field of the use of animals in scientific experiments]. *Farmakoloh Likar Toksykol*. 2014;2(38):88-91. [Ukrainian]
24. Berezhna LG, Kovalenko VM, Shayakhmetova GM, Voronina AK, Voloshyna OS. Gepatoprotektornyy efekt eksperymentalnoyi polivitaminnoyi kompozytsiyi za umov induktsiyi tsytokhromu R-450 2E1 izoniazydom i ryfampitsynom [The hepatoprotective effect of the experimental polyvitamin composition under the condition of the induction of cytochrome R-450 2e1 isoniazide and rifampicin]. *Suchasni Probl Toksykol*. 2005;3:54-58. [Ukrainian]
25. Schneider CA, Rasband WS, Eliceiri KW. NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis. *Nature Methods*. 2012;7:671-675. PMid: 22930834. PMCid: PMC5554542. doi: 10.1038/nmeth.2089
26. Nedzvetskyi VS. Stan hlialnykh promizhnykh filamentiv i zdatnist do navchannia u shchuriv pry eksperymentalnomu diabeti [The condition of glial intermediate filaments and the ability to learn in rats in experimental diabetes]. *Fiziol Zh*. 2004;1(50):85-90. [Ukrainian
27. Fomenko OZ, Ushakova HO, Piierzhynovskyi SH. Proteiny astrohlii u mozku shchuriv za eksperymentalnoho khronichnoho hepatytuta dii 2 oksohlutaratu [Astroglial proteins in rat brain with experimental chronic hepatitis 2 oxoglutarate]. *Ukr biokhim Zh*. 2011;1(83):69-76. [Ukrainian]
28. Ding JH, Jin Z, Yang XX, Lou J, Shan WX, Hu YX, et al. Role of gut microbiota via the gut-liver-brain axis in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2020;26(40):6141-6162. PMid: 33177790. PMCid: PMC7596643. doi: 10.3748/wjg.v26.i40.6141
29. Cryan JF, O'Riordan KJ, Cowan C, Sandhu KV, Bastiaanssen TFS, Boehme M, et al. The Microbiota-Gut-Brain Axis. *Physiol Rev*. 2019;99(4):1877-2013. PMid: 31460832. doi: 10.1152/physrev.00018.2018
30. Wang SZ, Yu YJ, Adeli K. Role of Gut Microbiota in Neuroendocrine Regulation of Carbohydrate and Lipid Metabolism via the Microbiota-Gut-Brain-Liver Axis. *Microorganisms.* 2020;8(4):527. PMid: 32272588. PMCid: PMC7232453. doi: 10.3390/microorganisms8040527

УДК 615.331:616.345-008.8-085:615.065

ИЗМЕНЕНИЯ НЕЙРОНАЛЬНО-АСТРОЦИТАРНОГО АППАРАТА ГИППОКАМПА НА ФОНЕ ДЛИТЕЛЬНОГО ВВЕДЕНИЯ ИЗОНИАЗИДА И РИФАМПИЦИНА ПРИ КОРРЕКЦИИ МИКРОФЛОРЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА

Харченко Ю. В., Мякушко В. А., Трушенко О. С., Евтушенко Т. В., Евтушенко Н. В., Деркач А. К., Кравченко М. К.

Резюме. *Целью* работы было определить морфометрические и ультраструктурные особенности нейронов и глиальных клеток, а также уровень глиального фибриллярного кислого белка в гиппокампе крыс в условиях длительного введения изониазида и рифампицина на фоне экспериментальной терапии комбинацией пробиотика/пребиотика.

Материал и методы. Исследования проведены на трёх группах белых крыс-самцов линии Вистар с медикаментозно-индуцированным гепатитом, воспроизведённым путём внутрижелудочного введения изониазида и рифампицина в течение 28 суток. Комбинацию пробиотика и пребиотика вводили

интрагастрального в течение последних 14 суток эксперимента. Содержание цитозольного глиального фибриллярного белка в гиппокампе определяли методом иммуноферментного анализа. Морфологический анализ СА1 поля гиппокампа крыс осуществляли с использованием программы анализа Image J.

Результаты. Длительное введение изониазида и рифампицина было ассоциировано с изменениями содержания цитозольной фракции глиального фибриллярного белка, полученной из гиппокампа. Эти изменения характеризовались тенденцией роста уровня этого протеина на 17,8% (p=0,2) по сравнению с интактными животными. В отличие от группы животных с воспроизведенным в эксперименте медикаментозно-индуцированным поражением печени, в опытной группе, показатели содержания глиального фибриллярного кислого белка были достоверно ниже на 25,0% по отношению к группе с медикаментозно-индуцированным поражением печени (p<0,05). Морфологический анализ установил снижение плотности нейронов у крыс с медикаментозно-индуцированным поражением печени по сравнению с интактным контролем. В то же время, удельное количество дегенеративно измененных нейронов по сравнению с интактным контролем в группе животных медикаментозно-индуцированное поражение печени увеличивалось в 8,57 раза. Численное количество дегенеративно измененных нейронов в группе, получавшей йогурт/лактулозу, составляло 55,87±4,23%, что значительно превышало показатели крыс интактного контроля, однако было на 19,4% (p<0,05) меньшим в отношении крыс с медикаментозно-индуцированным поражением печени. При этом астроциты характеризовались существенно более низким отёком цитоплазмы и адаптативно-компенсаторными изменениями в клетке.

Вывод: курсовое введение комбинации про/пребиотика уменьшает выраженность проявлений нейродегенерации, улучшает состояние астроглии в гиппокампе, а также снижает цитоплазматический уровень глиального кислого фибриллярного белка у животных с медикаментозно-индуцированными поражением печени.

Ключевые слова: пробиотик, лактулоза, медикаментозно-индуцированное поражение печени, гиппокамп, глиальный фибриллярный кислый белок.

UDC 615.331:616.345-008.8-085:615.065

The State of the Neuronal-Astrocytic Apparatus of the Hippocampus on the Background of Long-Term Administration of Isoniazid and Rifampicin under Conditions of Correction of the Gut Microflora

Kharchenko Yu. V., Myakushko V. A., Trushenko O. S., Yevtushenko T. V., Yevtushenko N. V., Derkach A. K., Kravchenko M. K.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the morphometric and ultrastructural features of neurons and glial cells, as well as the levels of glial fibrillar acid protein in the hippocampus of rats under long-term administration of isoniazid and rifampicin during experimental therapy with a combination of pro/prebiotics.

Materials and methods. The studies were conducted on three groups of white Wistar male rats with drug-induced hepatitis, reproduced by intragastric administration of isoniazid and rifampicin for 28 days. In the last 14 days of the intragastric experiment, rats of the research group were administered probiotic and prebiotic. The content of cytosolic glial fibrillar acid protein in the hippocampus was determined by competitive enzyme-linked immunosorbent assay. Semi-thin sections of CA1 sections of the rat hippocampus were analyzed using the Image J. analysis program. The ultrastructural characteristics were studied using a PEM-100-01 transmission electron microscope (Selmi, Ukraine).

Results and discussion. Long-term administration of isoniazid and rifampicin was associated with changes in the content of the cytosolic fraction of glial fibrillar acid protein obtained from the hippocampus. These changes were characterized by a tendency to increase the level of this protein by 17.8% (p=0.2) compared with intact animals. In contrast to the group of animals reproduced in the experiment drug-induced liver injury, in the experimental group, the level of glial fibrillar acid protein was significantly lower by 25.0% compared to the drug-induced liver injury group (p <0.05). Morphological analysis revealed a decrease in neuronal density in rats with drug-induced liver injury compared with intact control. At the same time, the specific number of degeneratively altered neurons in comparison with intact control in the group of drug-induced liver injury animals increased by 8.57 times. The number of degeneratively altered neurons in the group receiving yogurt / lactulose was 55.87 ± 4.23%, which was significantly higher than intact control rats, but was 19.4% (p <0.05) lower levels in rats with MIUP. Electron microscopic examination of rat hippocampal neuroglia was based on the study of changes in the astrocytic and oligodendroglial components. Changes in rat hippocampal neuroglia under experimental conditions were mainly related to the astrocytic link. Astrocytes were characterized by significantly lower cytoplasmic edema and adaptive-compensatory changes in the cell.

Conclusion. Course administration of pro/prebiotics reduces the severity of manifestations of neurodegeneration, improves the state of astroglia in the hippocampus, and reduces the cytoplasmic levels of glial acidic fibrillar protein in animals with drug-induced liver injury.

Keywords: probiotic, lactulose, drug-induced liver injury, hippocampus, glial fibrillar acid protein.

ORCID and contributionship:
Yuliia V. Kharchenko : 0000-0002-4136-3495 [A,B,C,F]
Volodymyr A. Myakushko : 0000-0002-3516-0106 [E]
Olexander S. Trushenko : 0000-0002-1719-1451 [D]
Tamara V. Yevtushenko : 0000-0003-2825-8137 [F]
Natalia V. Yevtushenko : 0000-0002-8416-4496 [F]
Alla K. Derkach : 0000-0003-3642-1141 [F]
Marina K. Kravchenko : 0000-0001-9008-0216 [E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Yuliia V. Kharchenko
Dnipro State Medical University,
Pharmacology Department
9, V.Vernadskogo St., Dnipro 49044, Ukraine
tel: +380675684194, e-mail: vincarose@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.300
УДК 612.172:612.176:612.4:612.826.33:611.73
Чеботар Л. Д., Ларичева О. М., Нєпєіна Г. В., Алєксєєва М. М., Нічога І. О., Чолобова А. В.

ДИНАМІКА ЗМІН ПОКАЗНИКІВ МАТЕМАТИЧНОГО АНАЛІЗУ СЕРЦЕВОГО РИТМУ В УМОВАХ АДРЕНАЛІНОВОЇ МІОКАРДІОДИСТРОФІЇ НА ТЛІ РІЗНОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ЕПІФІЗА

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Мета дослідження – оцінити функціональний стан серця на основі аналізу серцевого ритму при експериментальній гіпер- та гіпофункції епіфіза, ускладненій адреналіновою міокардіодистрофією.

Матеріали і методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань створювали три моделі функціональних станів: гіпо-, гіперфункція епіфіза, адреналінова міокардіодистрофія. Гіпермелатонінемію відтворювали шляхом введення мелатоніну. Гіпофункцію епіфіза моделювали цілодобовим освітленням. Експериментальну модель серцевої патології, а саме адреналінову міокардіодистрофію, відтворювали шляхом введення адреналіну гідрохлориду. Ступінь напруги регуляторних механізмів та механізмів нервової регуляції оцінювали за математичним аналізом варіабельності ритму серця.

Результати. Задача математичного аналізу полягає у тому, щоб витягнути «сховану інформацію» і, тим самим, оцінити стан та ступінь напруги регуляторних механізмів цілісного організму. Математичний аналіз дозволяє диференційовано підійти до оцінки регуляторних впливів, що робиться вегетативною нервовою системою, підкірковими структурами та корою головного мозку.

Отримані в результаті дослідження дані дозволяють припустити, що введення адреналіну в умовах гіпофункції епіфіза мають причинно-наслідкові зміни, які призводять до порушень вегетативної регуляції і можливо пусковим механізмом є зниження продукції мелатоніну епіфізом. Проведені дослідження показали, що однією з переваг в умовах гіперфункції епіфіза, є домінуюча роль парасимпатичних процесів у механізмах адаптації серця до умов адреналінової міокардіодистрофії. Вчасна та достатня активація мелатоніну забезпечує високу ефективність компенсаторно-пристосувальних змін та відіграє позитивну роль у підвищення резистентності міокарду.

Висновки. Результати проведеного дослідження показали що, динаміка змін значень показників математичного аналізу серцевого ритму при адреналіновій міокардіодистрофії на тлі гіпо- та гіперфункції епіфіза виявила односпрямовані зміни, які проявляються в зниженні показників частоти серцевих скорочень, індексу напруги та показника вегетативного балансу.

Отже отримані результати дозволяють стверджувати, що введення мелатонін на тлі адреналінової міокардіодистрофії виявляє загальну коригуючу дію щодо відновлення функціонального стану серця.

Ключові слова: серце, епіфіз, варіабельність серцевого ритму, адреналінова міокардіодистрофія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках теми: «Вплив екзогенних та ендогенних факторів на морфофункціональний стан вісцеральних систем організму людини та тварин», № держ. реєстрації 0115U001238.

Вступ. Загально відомо, що важливу роль у забезпеченні нормальної життєдіяльності організму відіграють біологічні ритми серцево-судинної системи. Основною функцією серцево-судинної системи є транспорт кисню до тканин, тому інтенсивність її функціонування визначається рівнем енергетичного метаболізму у тканинах.

Встановлено, що рівень енергетичного обміну збільшується удень та зменшується вночі. Це пов'язано з активацією вдень симпато-адреналової системи, яка забезпечує транспорт кисню за рахунок збільшення серцевого викиду. Основним регулятором циркадних ритмів організму людини є гормон епіфізу мелатонін [1, 2, 3]. У нормі вночі його продукція збільшується, що знижує активність симпато-адреналової системи та рівень метаболізму.

За даними світової статистики протягом останніх двох десятиліть кількість людей, що страждають метаболічним синдромом значно збільшилася. Відомо, що комплекс метаболічних розладів – це попередник розвитку серцево-судинних ускладнень, частота яких особливо висока в осіб літнього й старечого віку [4, 5, 6]. У зв'язку з цим в останні роки усе більше уваги приділяється пошуку нових біологічних маркерів, які могли б розширити можливості своєчасної діагностики й прогнозування даної патології. Активна участь гормону

пінеальної залози мелатоніну на сучасному етапі показало різноманіття його фізіологічних функцій в організмі, серед яких найбільш виражена антиоксидантна імуномодулююча та стреспротекторна дія. Порушення рівня й ритму секреції мелатоніну є причиною розвитку ряду серцево-судинних захворювань [7, 8, 9, 10]. У зв'язку з цим для уточнення ролі мелатоніну в функціонуванні серця і розвитку адаптаційних змін при зазначених станах вважаємо необхідним вжити методичні підходи, а саме математичний аналіз серцевого ритму який б дозволив дати інтегральну оцінку діяльності серця.

Мета дослідження – оцінити функціональний стан серця на основі аналізу серцевого ритму при експериментальній гіпер- та гіпофункції епіфіза, ускладненій адреналіновою міокардіодистрофією.

Матеріали і методи дослідження. Експериментальна частина роботи виконана на білих щурах-самцях лінії Wistar середньою масою 220–260 г, які утримувались в умовах віварію Медичного інституту Чорноморського національного університету імені Петра Могили (Миколаїв) на стандартному раціоні в умовах природної зміни світлової та темної частин доби. Усі втручання та забій тварин проводили з дотриманням принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» [11].

В експерименті вивчали вплив дії гіпо- та гіперфункції епіфіза, яка була ускладнена адреналіновою кардіодистрофією. Тварини були розподілені на такі групи: тварини першої групи знаходились в звичайних умовах віварію – контрольна група (8 тварин). Щури, які знаходились в умовах 10-добової гіпофункції, складали другу групу (8 тварин). Третю групу складали щури (8 тварин), які знаходились 10 діб в умовах гіперфункції, які відтворювали введенням мелатоніну внутрішньошлунково у дозі 1 мг/кг маси на добу, четверта група – тварини з адреналіновою міокардіодистрофією (АМД) (15 щурів), п'ята група – 13 щурів, у яких розвиток АМД проходив на фоні гіпофункції, шоста група – 13 тварин, у яких розвиток АМД проходив на фоні гіперфункції епіфіза. Таким чином, для вирішення поставлених завдань створювали три моделі функціональних станів: гіпо-, гіперфункція епіфіза, адреналінова міокардіодистрофія.

Згідно з літературними джерелами [12, 13, 14, 15] максимальна доза мелатоніну при одноразовому введенні складає 5 мг/кг маси тіла. В даній роботі гіпермелатонінемію відтворювали шляхом введення мелатоніну 1 мг/кг на добу терміном 10 діб.

Гіпофункцію епіфіза моделювали цілодобовим освітленням [16]. Враховуючи, що мелатонін в епіфізі синтезується тільки в умовах темряви, можливо припустити, що ця модель частково відтворює гіпофункцію епіфіза. Відомо, що для білих щурів достатньо 0,0005 мВ/см^2 потужності світла щоб знизити продукцію мелатоніну, але для деяких інших гризунів подібний ефект викликається потужністю світла більше 1850 мВ/см^2 [17].

Експериментальну модель серцевої патології, а саме адреналінову міокардіодистрофію [18, 19, 20], відтворювали шляхом введення адреналіну гідрохлориду з розрахунку 0,5 мг/кг, одноразово.

Реєстрація ЕКГ має також додаткові можливості для оцінки стану механізмів в регуляції функцій, його адаптивних можливостей, які відображають ступінь динамічної рівноваги з оточуючим середовищем. З цього приводу ритм роботи серця може служити оцінкою системи регуляції не тільки серця, а й організму в цілому [21]. Тому що саме серцево-судинна система перша відкликається на будь-який вплив і адаптивна напруга врівноваження організму з середою відбувається за рахунок росту напруження процесів регуляції.

Виходячи з цього, ступінь напруги регуляторних механізмів та механізмів нервової регуляції оцінювали за математичним аналізом варіабельності ритму серця [22, 23].

Результати дослідження та їх обговорення. Вважається, що мелатонін бере активну участь у керуванні адаптивними реакціями організму на зміни зовнішніх умов середовища і внутрішнього гомеостазу [24, 25]. Зокрема, зміни фотоперіоду зумовлюють зміни тривалості нічного синтезу мелатоніну, що у свою чергу перебудовує ендогенні ритми організму відносно до змін навколишнього середовища, тривалості фотоперіоду та нічної секреції мелатоніну.

Його вважають потужним адаптогеном [26], а механізм адаптаційної реакції під впливом мелатоніну пов'язують з гальмуванням мітозів, інактивацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової осі, яка відповідальна за розвиток загального адаптаційного синдрому.

Особливої уваги заслуговують підходи оцінки ефективності адаптаційних процесів та пристосувальних можливостей серця [23]. Відомо, що адаптація організму до несприятливих дії зовнішнього середовища вимагає широкого діапазону функціональних можливостей і адекватного переключення фізіологічних систем на новий режим життєдіяльності. Крім того, тісна взаємодія організму з навколишнім середовищем підтримується складною, самокерованою системою гомеостазу, здатного одночасно поєднувати і контролювати різноманітні функціональні процеси.

Сьогодні для оцінки вегетативної регуляції серцево-судинної системи використовують математичний аналіз серцевого ритму. За теорією [21]

середня частота пульсу відбиває кінцевий результат численних регуляторних впливів на апарат кровообігу та характеризує сформований у процесі адаптації гомеостаз. Інформація про те як склався цей гомеостаз, яка «ціна адаптації» утримується у структурі серцевого ритму, закодована у послідовності кардіоінтервалів.

Задача математичного аналізу полягає у тому, щоб витягти цю сховану інформацію і, тим самим, оцінити стан та ступінь напруги регуляторних механізмів цілісного організму [27]. Математичний аналіз дозволяє диференційовано підійти до оцінки регуляторних впливів, що робиться вегетативною нервовою системою, підкірковими структурами та корою головного мозку.

Для підтримки життя у середовищі, яке постійно змінюється, організм повинен реагувати на ці зміни. Таким чином, реакція організму полягає у підтримці гомеостазу і «запускається» регулюючими системами. Ритм роботи серця може служити оцінкою систем регуляції не тільки серця, а й організму у цілому, тому що саме серцево-судинна система першою відкликається на будь-який вплив. Так, адаптивна напруга врівноваження організму з середовищем відбувається за рахунок росту напруги процесів регуляції.

Результати проведеного дослідження показали, що вегетативна регуляція серця за аналізом серцевого ритму в умовах адреналінової міокардіодистрофії (АМД) свідчить про збільшення значень індексу напруги (ІН) і показника вегетативного балансу (ПВБ) при зниженні значень ЧСС, що призводить до зниження симпато-адреналової стимуляції (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Показники математичного аналізу серцевого ритму щурів в умовах гіпофункції епіфізу в динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії

Показники ЕКГ	До введення адреналіну	Через 2 години	Через 1 добу
n	5	5	5
ЧСС (уд./хв.)	420±19	378±16	397±13
ІН (ум.од.)	4781±822	4393±488	3873±690
ПВБ (ум.од.)	1334±180	1409±149	1143±167

Порівняльний аналіз показників варіабельності серцевого ритму (ВСР) в умовах АМД і АМД на тлі гіпофункції показав відсутність суттєвих змін за виключенням деякого зниження індексу напруги (ІН) в групі з гіпофункцією епіфіза. Менша активність парасимпатичної реакції в організмі щурів в умовах гіпофункції на тлі АМД є фактором, що сприяє пошкодженню серця адреналіном. Враховуючи дані змін показників математичного аналізу серцевого ритму та тлі гіпофункції епіфіза можна інтерпретувати наступним чином: зниження ЧСС і ІН як зсув вегетативного балансу у бік домінування парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи, зниження вегетативного ритму свідчить про зменшення регуляторних впливів на синусний вузол серця вегетативною нервової системою. Можливо помірне зниження показників ритму свідчить про більшу збереженість гуморальної регуляції у порівнянні з нервово-рефлекторною.

Катехоламіни (адреналін і норадреналін) є гормонами симпато-адреналової системи, активують функцію ССС, збільшуючи ЧСС, серцевий викид і забезпечують ріст кровотоку та доставку кисню до тканин при різноманітних видах стресу. Протягом доби активність симпато-адреналової системи закономірно змінюється, збільшується вдень і зменшується вночі. Як показано у даній роботі, при гіпофункції епіфіза в умовах АМД знижується амплітуда добового ритму ЧСС. Можна припустити, що одним з механізмів таких змін є зниження амплітуди добового ритму секреції катехоламінів.

Отримані результати підтверджуються роботами дослідників [28], що у формуванні лімітуючих систем беруть участь фосфоінозитидні вторинні посередники, які знижують деструктивні ефекти стресуючих агентів, в даному дослідженні – адреналіну. Можливо крім функціональної регуляції на системному рівні: мозок – міокард, в самому міокарді завдяки здатності системи вторинних посередників саморегуляції і автоколивань, негативна дія може блокуватися на етапі проведення сигналів у клітину.

Отримані в результаті дослідження дані дозволяють припустити, що введення адреналіну в умовах гіпофункції епіфіза мають причинно-наслідкові зміни, які призводять до порушень вегетативної регуляції і можливо пусковим механізмом є зниження продукції мелатоніну епіфізом.

Математичний аналіз серцевого ритму в умовах гіперфункції на тлі АМД виявив у щурів зниження величини ЧСС та індекс ІН через 2 години після введення адреналіну, але через добу ЧСС залишилося на рівні двогодинного значення та збільшився індекс напруження через добу. Ця направленість не співпадає з контрольними показниками на ЕКГ після введення адреналіну. Але ПВБ через добу знизився (**табл. 2**). Можливо введення адреналіну посилює функцію симпатичної нервової системи, а на тлі гіпермелатонінемії посилюється функція парасимпатичної нервової системи, що знижує ризик аритмій та інфаркту міокарда. Ці дані пояснюються тим, що введення мелатоніну призводить до підвищення парасимпатичного тонусу, гальмуванню вільно-радикальних реакцій та зниженню електричної нестабільності міокарду [29].

Таблиця 2 – Показники математичного аналізу серцевого ритму щурів в умовах гіперфункції епіфізу в динаміці розвитку адреналінової міокардіодистрофії

Показники ЕКГ	До введення адреналіну	Через 2 години	Через 1 добу
n	5	5	5
ЧСС (уд./хв.)	414±26	369±18	365±28
ІН (ум.од.)	5981±410	2435±300 p<0,01	3431±424 p<0,001
ПВБ (ум. од.)	1741±197	898±77 p<0,01	1086±100

Примітка: p – достовірна зміна меж величинами до введення адреналіну та через 2 години після введення в тій же групі тварин.

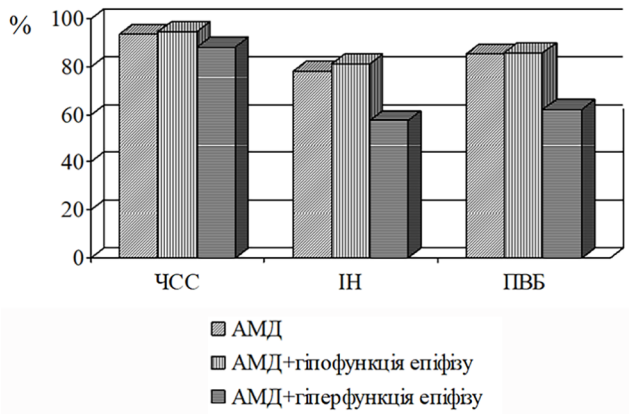

Рис. 1 – Динаміка змін показників математичного аналізу серцевого ритму в умовах АМД, АМД+гіпофункція епіфіза, АМД+гіперфункція епіфіза (за 100 % взято значення показників у контрольних тварин)

Вірогідно, введення мелатоніну знижує інтенсивність енергетичного метаболізму, а значить і споживання кисню. Крім цього, такий вплив мелатоніну здатний активувати стрес-лімітуючу систему [30] так само, як опіоїдні пептиди і фосфоінозитидні системи [31], що у цілому призводить до стійкості серцевого м'яза до атаки катехоламінів.

При штучній активації адренорецептивних структур (введення адреналіну) мелатонін, можливо, активує зворотні зв'язки, які підсилюють діяльність парасимпатичної нервової системи, що призводить до зменшення ризику аритмій, запобігають появі патологічних осередків, інфарктів.

При гіперфункції епіфіза продукція мелатоніну зростає, що знижує активність симпато-адреналової системи та рівень метаболізму, а значить і споживання кисню. Важливу роль у цьому грають добові зміни активності вегетативної нервової системи [32].

Проведені дослідження показали, що однією з переваг в умовах гіперфункції епіфіза, що сприяє максимальній кардіопротекції мелатоніну, є домінуюча роль парасимпатичних процесів у механізмах адаптації серця до умов АМД. Вчасна та достатня активація мелатоніну забезпечує високу ефективність компенсаторно-пристосувальних змін та відіграє позитивну роль у підвищення резистентності міокарду.

Динаміка змін значень показників математичного аналізу серцевого ритму при АМД на тлі гіпо-, гіперфункції епіфіза виявила односпрямовані зміни, які проявляються в зниженні показників ЧСС, ІН та ПВБ (**рисунок 1**).

Таке зниження показників варіабельності серцевого ритму свідчить про зсуви вегетативного балансу у бік переважання парасимпатичного відділу вегетативної нервової системи. Можливо такі механізми зниження показників варіабельності серцевого ритму можна визначити як наслідок двох причин – зменшення амплітуди коливань вегетативного тонусу, зниження чутливості синусного вузла до вегетативних впливів.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що введення мелатоніну на тлі АМД виявляє загальну коригуючу дію щодо відновлення функціонального стану серця.

Відсутність суттєвих змін зі сторони серцевого ритму, якій характеризує центральний механізм діяльності серця про те, що зміни, які спостерігаються реалізуються на місцевому рівні. Тобто безпосередньо ці зміни пов'язані на рівні серцевого м'яза і реалізується скоріше на клітинному рівні, ніж на центральному контурі регуляції.

Висновки

1. Динаміка змін значень показників математичного аналізу серцевого ритму при АМД на тлі гіпо-, гіперфункції епіфіза виявила односпрямовані зміни, які проявляються в зниженні показників ЧСС, ІН та ПВБ.
2. Отримані результати дозволяють стверджувати, що введення мелатоніну на тлі АМД виявляє загальну коригуючу дію щодо відновлення функціонального стану серця.

Перспективи подальших досліджень. Подальші дослідження будуть направлені на вивчення впливу різноманітних стресових чинників на функціональний стан серця в умовах різної фізіологічної активності епіфіза.

References

1. Emet M, Ozcan H, Ozel L, Yayla M, Halici Z, Hacimuftuoglu A. A review of melatonin, its receptors and drugs. *Eurasian J Med.* 2016;48:135–141. PMID: 27551178. PMCID: PMC4970552. doi: 10.5152/eurasianjmed.2015.0267

2. Amaral FGD, Cipolla-Neto J. A brief review about melatonin, a pineal hormone. *Arch Endocrinol Metab.* 2018;62(4):472-479. PMID: 30304113. doi: 10.20945/2359-3997000000066
3. Tan DX, Xu B, Zhou X, Reiter RJ. Pineal Calcification, Melatonin Production, Aging, Associated Health Consequences and Rejuvenation of the Pineal Gland. *Molecules.* 2018 Jan 31;23(2):301. PMID: 29385085. PMCID: PMC6017004. doi: 10.3390/molecules23020301
4. Amosova EN. Metabolicheskaja terapija povrezhdenija miokarda, obuslovlennogo ishemiej: novyj podhod k lecheniju ishemicheskoj bolezni serdca i serdechnoj nedostatochnosti [Metabolic therapy of ischemic myocardial injury: a new approach to the treatment of coronary artery disease and heart failure]. *Ukr kardiol zhurn.* 2000;4:85–92. [Russian]
5. Lishnevskaja VYu. Metabolicheskaja terapija v kardiologii: sovremennye podhody k vyboru preparatov [Metabolic therapy in cardiology: modern approaches to the choice of drugs]. *Praktichna angiologija*. 2007;4:61–64. [Russian]
6. Sistemnij harakter porushen' metabolizmu, aktivnosti zapalennja, oksidantnogo stresu ta aterogennosti plazmi u hvorih na ishemichnu hvorobu sercja [Systemic character of impairment of metabolism, activity of inflammation, oxidative stress and atherogenicity of plasmas in ailments on ischemic ailment of the heart]. *Ukr kardiol zhurn.* 2007;3:8–18. [Ukrainian]
7. Claustrat B, Leston J. Melatonin: Physiological effects in humans. *Neurochirurgie.* 2015;61(2-3):77-84. PMID: 25908646. doi: 10.1016/j.neuchi.2015.03.002
8. Li Y, Li S, Zhou Y, Meng X, Zhang J, Xu DP, Li HB. Melatonin for the prevention and treatment of cancer. *Oncotarget*. 2017;8:39896–39921. PMID: 28415828. PMCID: PMC5503661. doi: 10.18632/oncotarget.16379
9. Reiter RJ, Rosales-Corral SA, Tan DX, Acuna-Castroviejo D, Qin L, Yang SF, et al. Melatonin, a full service anti-cancer agent: inhibition of initiation, progression and metastasis. *Int J Mol Sci.* 2017;18:843. PMID: 28420185. PMCID: PMC5412427. doi: 10.3390/ijms18040843
10. Ortiz GG, Moráles-Sánchez EW, Pacheco-Moisés FP, Jiménez-Gil FJ, Macías-Islas MA, Mireles-Ramírez MA, et al. Efecto de la administración de melatonina sobre la actividad de la ciclooxigenasa-2, la concentración sérica de metabolitos del óxido nítrico, los lipoperóxidos y la actividad de la glutatión peroxidasa en pacientes con enfermedad de Parkinson [Effect of melatonin administration on cyclooxygenase-2 activity, serum levels of nitric oxide metabolites, lipoperoxides and glutathione peroxidase activity in patients with Parkinson's disease]. *Gaceta medica de Mexico*. 2017;153(Suppl 2): S72-S81. doi: 10.24875/GMM.M17000008
11. *European Convention for the Protection of vertebrate animals used for Experimental and other scientific purposes*. Strasburg: Council of Europe; 1986. No 125: 52 p.
12. Al'-Dzhassabi S. Inducirovannoe mikrocistinom obrazovanie 8-gidroksideoksiguanozina v DNK i snizhenie urovnja ego soderzhanija u myshej v prisutstvii melatonina, vitamina S i vitamina E [Microcystin-induced formation of 8-hydroxydeoxyguanosine in DNA and a decrease in its level in mice in the presence of melatonin, vitamin C and vitamin E]. *Biohimija.* 2006;71(10):1377–1382. [Russian]
13. Biologicheskie mehanizmy starenija [Biological mechanisms of aging]. *V Mezhdunarodnyj simpozium. Harkivskij derzh un-t; 2020.* 2002. 22 p. [Russian]
14. Bondarenko LA. Sutochnye ritmy vkljuchenija 3N-melatonina v organy gipotalamo-gipofizarno-tireoidnoj sistemy u krys v opytah in vitro [Diurnal rhythms of 3H-melatonin incorporation into the organs of the hypothalamic-pituitary-thyroid system in rats in in vitro experiments]. *Bull Eksp Biol Med.* 2007;143(6):693–695. [Russian]. PMID: 18239818. doi: 10.1007/s10517-007-0231-7
15. Otstavlennye effekty rannego postnatal'nogo vvedenija jepifizarnogo gormona melatonina na audiogennye sudorogi krys linii Krushinskogo-Molodkinoj [Delayed effects of early postnatal administration of the epiphyseal hormone melatonin on audiogenic seizures in Krushinsky-Molodkina rats]. *Zhurnal vysshej nervnoj dejatel'nosti.* 2005;55(1):117–125. [Russian]
16. Huraliuk VM. *Stres-indukovani morfofunktsionalni zminy nadnyrkovykh zaloz za riznoi dovzhyny fotoperiodu* [Stress-induced morphofunctional changes of the adrenal glands at different lengths of the photoperiod]. Abstr. PhD (Med.). Chernivtsi; 2008. 18 p. [Ukrainian]
17. Pishak VP. *Shyshkopodibne tilo i biokhimichni osnovy adaptatsii* [Cone-shaped body and biochemical bases of adaptation]. Chernivtsi: Medakademiia; 2003. 152 p. [Ukrainian]
18. *Printsipy i metody eksperimentalnoy otsenki deystviya vrednykh veshchestv na serdechno-sosudistuyu sistemu s tselyu gigiyenicheskogo normirovaniya. Metodicheskiye ukazaniya* [Principles and methods of experimental evaluation of the effect of harmful substances on the cardiovascular system for the purpose of hygienic regulation: Methodological guidelines]. 1979;12: 9. [Russian]
19. Slyvka YuI. *Patohenetychne obgruntuvannia vykorystannia povnoho holoduvannia ta shliakhy pidvyshchennia yoho efektyvnosti pry urazhenniakh sertsia* [Pathogenetic substantiation of the use of complete fasting and ways to increase its effectiveness in heart disease]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Odesa; 2004. 32 s. [Ukrainian]

20. Khara MR. Osoblyvosti strukturnoho poshkodzhennia sertsia pry adrenalinovii miokardiodystrofii u shchuriv z riznymy typamy reaktyvnosti [Features of structural damage to the heart in adrenaline myocardial infarction in rats with different types of reactivity]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh.* 2000;3(3):168–171. [Ukrainian]
21. Bayevskiy RM. Kiberneticheskiy analiz protsessov upravleniya serdechnym ritmom [Cybernetic analysis of heart rate control processes]. In: *Aktualnyye problemy fiziologii i patologii krovoobrashcheniya* [Actual problems of physiology and pathology of blood circulatio]. M: Meditsina; 1976. p. 161–175. [Russian]
22. Bayevskiy RM. Statisticheskiy, korrelyatsionnyy i spektralnyy analiz pulsa v fiziologii i klinike [Statistical, correlation and spectral analysis of pulse in physiology and clinic]. In: *Matematicheskiye metody analiza serdechnogo ritma* [Mathematical Methods for Heart Rate Analysis]. M: Meditsina; 1969. p. 51–61. [Russian]
23. Bayevskiy RM. *Matematicheskiy analiz izmeneniy serdechnogo ritma pri stresse* [Mathematical analysis of changes in heart rate under stress]. M: Nauka; 1984. 220 p. [Russian]
24. Reiter RJ, Mayo JC, Tan DX, Sainz RM, Alatorre-Jimenez M, Qin L. Melatonin as an antioxidant: under promises but over delivers. *J Pineal Res.* 2016;61(3):253–278. PMID: 27500468. doi: 10.1111/jpi.12360
25. Manchester LC, Coto-Montes A, Boga JA, Andersen LPH, Zhou Z, Galano A, et al. Melatonin: An ancient molecule that makes oxygen metabolically tolerable. *J Pineal Res.* 2015;59:403–419. PMID: 26272235. doi: 10.1111/jpi.12267
26. Arushanian EB, Beĭer EV. Uchastie jepifiza v antistressornom dejstvii adaptogennyh sredstv [Participation of pineal gland in antistressor activity of adaptogenic drugs]. *Eksp Klin Farmakol*. 2015;78(1):9–12. [Russian] doi: 10.30906/0869-2092-2015-78-1-9-12
27. Barabash RD. Kazeinoliticheskaya i BAEE-esteraznaya aktivnost slyuny i slyunnykh zhelez u krys v postnatalnom ontogeneze [Caseinolytic and BAEE-esterase activity of saliva and salivary glands in rats in postnatal ontogenesis]. *Bull Eksp Biol Med*. 1973; 8:65-67 [Russian]
28. Meyerson FZ. *Patogenez i preduprezhdeniye stressornykh i ishemicheskikh povrezhdeniy serdtsa* [Pathogenesis and prevention of stress and ischemic heart damage]. M: Meditsina; 1984. 269 p. [Russian]
29. Korkushko OV, Shatilo VB, Pisaruk AV, Romanenko MS. Biorytmy, melatonin ta starinnia [Biorhythms, melatonin and aging]. *Zhurnal praktych likaria.* 2004;1:38–43. [Ukrainian]
30. Vishnevskiy AA. Fosfoinozitidnyy otvet i izmeneniye svobodnoradikalnogo okisleniya pri katekholaminovom kardionekroze u krys [Phosphoinositide Response and Changes in Free Radical Oxidation in Catecholamine Cardionecrosis in Rats]. *Bull Eksp Biol Med*. 1995; 8:137–139. [Russian]
31. Maslov LN. Antiaritmicheskoye deystviye agonistov μ-opiatnykh retseptorov pri adrenalovykh aritmiyakh: rol vegetativnoy nervnoy sistemy [Antiarrhythmic action of μ-opiate receptor agonists in adrenal arrhythmias: the role of the autonomic nervous system]. *Bull Eksp Biol Med*. 1996; 122:25–27. [Russian]. doi: 10.1007/BF02446018
32. Korkushko OV. Svyaz ishemii miokarda s sutochnymi ritmami serdechno-sosudistoy sistemy i vegetativnogo tonusa u patsiyentov pozhilogo vozrasta s IBS [Relationship of myocardial ischemia with circadian rhythms of the cardiovascular system and autonomic tone in elderly patients with coronary artery disease]. *Krovoobig ta gemostaz.* 2007; 3:5–11. [Russian]

УДК 612.172:612.176:612.4:612.826.33:611.73

ДИНАМИКА ИЗМЕНЕНИЙ ПОКАЗАТЕЛЕЙ МАТЕМАТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА СЕРДЕЧНОГО РИТМА В УСЛОВИЯХ АДРЕНАЛИНОВОЙ МИОКАРДИОДИСТРОФИИ НА ФОНЕ РАЗНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ЭПИФИЗА

Чеботарь Л. Д., Ларичева Е. Н., Непеина А. В., Алексеева М. Н., Ничога И. А., Чолобова А. В.

Резюме. *Цель исследования* – оценить функциональное состояние сердца на основе анализа сердечного ритма при экспериментальной гипер- и гипофункции эпифиза, осложненной адреналиновой миокардиодистрофией.

Материалы и методы исследования. Для решения поставленных задач было создано три модели функциональных состояний: гипо-, гиперфункция эпифиза, адреналиновая миокардиодистрофия. Гипермелатонинемию воспроизводили путем введения мелатонина. Гипофункцию эпифиза моделировали круглосуточным освещением. Экспериментальную модель сердечной патологии, а именно адреналиновую миокардиодистрофию, воспроизводили путем введения гидрохлорида адреналина. Степень напряжения регуляторных механизмов и механизмов нервной регуляции оценивали по математическому анализу вариабельности сердечного ритма.

Результаты. Задача математического анализа состоит в том, чтобы извлечь «скрытую информацию» и тем самым оценить состояние и степень напряжения регуляторных механизмов целостного организма. Математический анализ позволяет дифференцированно подойти к оценке регуляторных воздействий, что делается нервной вегетативной системой, подкорковыми структурами и корой головного мозга.

Полученные данные позволяют предположить, что введение адреналина в условиях гипофункции эпифиза имеют причинно-следственные изменения, приводящие к нарушениям вегетативной регуляции и возможно пусковым механизмом снижения продукции мелатонина эпифизом. Проведенные исследования показали, что одним из преимуществ в условиях гиперфункции эпифиза является доминирующая роль парасимпатических процессов в механизмах адаптации сердца к условиям адреналиновой миокардиодистрофии. Своевременная и достаточная активация мелатонина обеспечивает высокую эффективность компенсаторно-приспособительных изменений и положительную роль в повышении резистентности миокарда.

Выводы. Результаты проведенного исследования показали, что динамика изменений значений показателей математического анализа сердечного ритма при адреналиновой миокардиодистрофии на фоне гипо- и гиперфункции эпифиза выявила однонаправленные изменения, проявляющиеся в снижении показателей частоты сердечных сокращений, индекса напряжения и показателя вегетативного баланса.

Следовательно, полученные результаты позволяют утверждать, что введение мелатонина на фоне адреналиновой миокардиодистрофии оказывает общее корректирующее действие по восстановлению функционального состояния сердца.

Ключевые слова: сердце, эпифиз, вариабельность сердечного ритма, адреналиновая миокардиодистрофия.

UDC 612.172:612.176:612.4:612.826.33:611.73

Dynamics of Changes in the Indicators of Mathematical Analysis of Heart Rate in Conditions of Adrenaline Myocardial Dystrophy against the Background of Different Functional Activity of the Pineal Gland

Chebotar L. D., Larycheva O. M., Niepieina H. V., Alieksieieva M. M., Nichoha I. O., Cholobova A. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to examine the features of heart rate variability in experimental hyper- and hypofunction of the pineal gland, complicated by adrenal myocardial dystrophy.

Materials and methods. To solve the set tasks, three models of functional states were created: hypo-, hyperfunction of the pineal gland, adrenaline myocardial dystrophy. Hypermelatoninemia was reproduced by administering melatonin. The hypofunction of the pineal gland was simulated by round-the-clock lighting. An experimental model of cardiac pathology, namely adrenaline myocardial dystrophy, was reproduced by administering adrenaline hydrochloride. The degree of tension of regulatory mechanisms and mechanisms of nervous regulation was assessed by mathematical analysis of heart rate variability.

Results and discussion. The task of mathematical analysis is to extract “hidden information” and thereby assess the state and degree of tension of the regulatory mechanisms of the whole organism. According to the authors, mathematical analysis allows a differentiated approach to the assessment of regulatory effects, which is done by the nervous autonomic system, subcortical structures and the cerebral cortex.

The data obtained by the authors suggest that the introduction of adrenaline in conditions of hypofunction of the pineal gland have cause-and-effect changes. These changes lead to disorders of autonomic regulation and possibly a trigger mechanism for a decrease in melatonin production by the pineal gland. Studies have shown that one of the advantages in conditions of hyperfunction of the pineal gland is the dominant role of parasympathetic processes in the mechanisms of adaptation of the heart to conditions of adrenal myocardial dystrophy. Timely and sufficient activation of melatonin provides a high efficiency of compensatory-adaptive changes and a positive role in increasing myocardial resistance.

Conclusion. The results of the study showed that the dynamics of changes in the values of the indicators of the mathematical analysis of the heart rate in adrenal myocardial dystrophy against the background of hypo- and hyperfunction of the pineal gland revealed unidirectional changes. These changes are manifested in a decrease in heart rate, stress index and vegetative balance indicator.

Consequently, the results obtained suggest that the introduction of melatonin against the background of adrenal myocardial dystrophy has a general corrective effect on the restoration of the functional state of the heart.

Based on the results, the authors consider it appropriate to continue the study of the influence of various stressors on the functional state of the heart in conditions of different physiological activity of the pineal gland.

Keywords: heart, pineal gland, heart rate variability, adrenal myocardial dystrophy.

ORCID and contributionship:
Larisa D. Chebotar : 0000-0002-8450-2328 **A, B, D**
Olena M. Larycheva : 0000-0001-7399-3339 **A, C, F**
Hanna V. Niepieina : 0000-0001-8546-045X A, E
Maria M. Alieksieieva : 0000-0002-7394-3400 **A**
Iryna O. Nichoha : 0000-0002-7638-0869 **A**
Antonina V. Cholobova : 0000-0003-3071-308X **A**

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

CORRESPONDING AUTHOR
Olena M. Larycheva
Petro Mohyla Black Sea National University,
Department of Pharmacy, Pharmacology,
Medical, Bioorganic and Biological Chemistry
10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54003, Ukraine
tel: +380664907559, e-mail: laricheva72@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.308
УДК 611.61.013-611.068: 57.042
Шаторна В. Ф.[1], Терещенко Н. М.[2], Сорокін В. О.[2], Кравченко М. К.[2], Самойленко І. І.[2], Якутович О. Ю.[2], Заяць І. О.[2]

ЗМІНИ НЕФРОГЕНЕЗУ ЕМБРІОНІВ ЩУРА ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ СОЛЯМИ КАДМІЮ ВАГІТНИХ САМИЦЬ

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

Метою дослідження було визначення морфогенетичних порушень розвитку нирок ембріонів та плодів щура при хронічному внутрішньошлунковому впливі солями кадмію (хлорид кадмію, цитрат кадмію) на вагітну самицю.

Матеріал та методи. В експерименті 48 самицям щурів з датованим терміном вагітності вводили розчини досліджуваних речовин щоденно ентерально через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1-ого по 19-й день вагітності з метою дослідження хронічного впливу ксенобіотиків. Під час проведення експерименту реєстрували стан та поведінку самок, динаміку маси тіла, ректальну температуру, тривалість вагітності. Результати впливу досліджуваних речовин оцінювали після евтаназії самиць під наркозом тіопенталу натрію на 13-й та 20-й день вагітності.

Дослідження гістологічних зрізів ембріонів 13-ї доби розвитку та нирок ембріонів 20-ї доби проводили після виготовлення гістологічних препаратів за стандартними методиками.

Результати. Отримано нові кількісні дані щодо впливу солей кадмію на товщину кіркового та мозкового шарів нирок, діаметр та площа порожнини капсули нефрону в пренатальному періоді розвитку при хронічній інтоксикації самиці.

На 13-й добі вплив солями кадмію не розвиток нирок ембріонів мав різноспрямований характер: вплив хлориду кадмію призводив до збільшення товщини самого мезонефросу та мезонефральної протоки, а вплив цитратом кадмію знижував досліджувані показники. На 20-ту добу ембріогенезу щурів в групі, що підлягала впливу хлоридом кадмію вагові показники нирок зростали, а при впливі цитратом кадмію маса нирок достовірно зменшувалась ($p<0,05$) як у порівнянні до контрольних значень так і до групи впливу хлоридом кадмію.

На 20-й добі розвитку аби виключити похибку у оцінюванні динаміки змін вагових показників маси ембріона та маси нирок розраховувався нефрофетальний індекс, тобто співвідношення вологої маси нирки до вологої маси фіксованого плоду. Порівнювались також гістологічні показники діаметрів нефронів.

Висновки. Вперше показано, що цитрат кадмію виявляє меншу нефотоксичність у порівнянні до хлориду кадмію. Обрахування площі порожнини капсули нефрону методом сплайнового контуру продемонструвало зниження у 2,6 разів середніх показників площі порожнини капсули в групі впливу хлоридом кадмію по відношенню до контрольних середніх значень, що свідчить про порушення нефрогенезу. При впливі цитратом кадмію також відмічалось зниження площі порожнини капсули нефрону в 1,8 разів, що свідчить про менший рівень нефротоксичної цитрату кадмію у порівнянні до хлориду кадмію не зважаючи на тотожність дози впливу.

Ключові слова: нефрон, нирка, ембріон, щури, кадмій, експеримент.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано у рамках науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, фармакогнозії та ботаніки Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» «Розвиток та морфо- функціональний стан сечостатевої системи експериментальних тварин і людини в нормі, онтогенезі під впливом зовнішніх факторів», № держ. реєстрації 0116U008723

Вступ. Сучасний рівень розвитку промислових технологій в більшості країн не дозволяє перейти до екологічно чистого виробництва. Одним з найбільш поширених забруднювачів навколишнього середовища є сполуки важких металів, зокрема кадмій. Джерелами більшості антропогенних забруднень є відходи від металургійних виробництв, зі стічними водами гальванічних виробництв (після кадміювання), інших виробництв різних галузей, в яких застосовуються кадмійвмісні стабілізатори, пігменти, фарби і в сільському господарстві в результаті використання фосфатних добрив. Тільки підприємства промисловості і сільського господарства щорічно викидають в навколишнє

середовище мільйони токсичних речовин і окремих елементів: ртуті, кадмію, свинцю, фтору і т. п. При цьому в системі «вода – ґрунт – рослини – тварина – людина» мігрують важкі метали, пестициди, нітрати і нітрити та інші антропогенні забруднювачі. Однак найбільше в навколишнє середовище кадмій надходить у вигляді побічного продукту металургійного виробництва, а також при зберіганні і переробці побутових та промислових відходів. Навіть в незабруднених районах з вмістом кадмію в повітрі менше 1 мкг/м, його щоденне надходження в організм людини при диханні складає близько 1% від допустимої добової дози [1].

Результатами експериментальних досліджень встановлено, що кадмій має здатність долати плацентарний бар'єр вагітної самиці і накопичуватись та негативно впливати на розвиток плоду тварин. Питання подолання кадмієм плацентарного бар'єру дослідниками останніх років досліджується досить активно. Попередні твердження науковців про нездатність сполук важких металів проходити плаценту та впливати на розвиток ембріона і плода досить довго вважались аксіомою. Тому експерименти з впливу важких металів на вагітність та ембріогенез активно проводяться вченими різних країн з урахуванням дози, способу та терміну введення різних солей важких металів [2].

В основі механізму токсичної дії іонів важких металів, в тому числі кадмію, лежить їх взаємодія з компонентами клітин, молекулами клітинних органел і мембран. Прояв токсичної дії іонів кадмію пов'язаний з синтезом в організмі білка металотіонеїна, який зв'язує і транспортує його в нирки. Там білок майже повністю реадсорбується і швидко деградує зі звільненням іонів кадмію, що стимулюють синтез металотіонеїну в клітинах епітелію проксимальних канальців. Деградація комплексу кадмій-металотіонеїн призводить до підвищення рівня іонів кадмію спочатку в лізосомальної фракцій, а потім в цитоплазмі, де відбувається зв'язування з нирковим металотіонеїном [3, 4, 5]. Однак цей механізм обмежений в кількісному відношенні, тому що при тривалому надходженні кадмію розвивається пошкодження тубулярного епітелію.

Кадмій викликає розвиток протеїнурії, глюкозурії, аміноацидурії і інші патологічні процеси в нирках. При тривалому надходженні кадмію в організм розвивається нирковий тубулярний ацидоз, гіперкальційурія і формуються камені в сечовому міхурі. У важких випадках хронічної кадмієвої інтоксикації може також спостерігатися нефрокальцідоз. Накопичення кадмію в клітинах культури нирок відбувається паралельно підвищенню ступеня його токсичності [6, 7, 8]. За допомогою електронної мікроскопії було встановлено, що кадмій викликає ультраструктурні зміни клітинних мембран, мітохондрій, цистерн апарату Гольджі, мережі трубочок, хроматину, ядерця, мікрофіламентів і рибосом.

На сьогодні до кінця не з'ясованими залишаються дослідження морфометричних змін параметрів структур травної, сечостатевої та серцево-судинної систем в умовах отруєння організму важкими металами в динаміці, суперечливі або відсутні повноцінні дані про особливості впливу сполук кадмію на організми різного віку, їх дія на клітинному і тканинному рівнях [9, 10]. Недостатньо висвітленими залишаються впливи сполук важких металів в різних дозах на органогенез ембріонів.

Метою дослідження було визначити вплив солей кадмію на розвиток нирок ембріонів щурів при хронічній інтоксикації вагітних самиць.

Матеріал та методи дослідження. Для проведення досліджень обрано низькі дози солей кадмію, які можливо співставити з реальною концентрацією кадмію в добових раціонах жінок, в тому числі вагітних, промислових регіонів. В експерименті 48 самиць щурів з датованим терміном вагітності розподілили на групи наступним чином:

1 – контрольна (кількість самиць – n=16, з яких 8 виходили з експерименту на 13-й добі вагітності, а 8 на 20-й; кількість ембріонів – n_{13}=76; n_{20}=77);

2 – введення хлориду кадмію в дозі1,0 мг/кг маси тіла самиці (кількість самиць – n=16; кількість ембріонів – n_{13}=65; n_{20}=62);

3 – введення цитрату кадмію в дозі 1,0 мг/кг маси тіла самиці (кількість самиць – n=16; кількість ембріонів – n_{13}=69; n_{20}=70);

Згідно загальноприйнятим інструкціям проведення експериментальних робіт хронічного впливу ксенобіотиків, розчини досліджуваних речовин вводили самицям щоденно ентерально через зонд один раз на добу, в один і той же час, з 1-ого по 19-й день вагітності. Під час проведення експерименту реєстрували стан та поведінку самок, динаміку маси тіла, ректальну температуру, тривалість вагітності. Результати впливу досліджуваних речовин оцінювали після евтаназії самиць під наркозом тіопенталу натрію на 13-й та 20-й день вагітності.

Для плодів щура проводилось також обрахування наступних морфометричних параметрів:

– вагові показники ембріона в цілому (волога вага) по групі (мг), M±m;
– вагові показники ізольованої нирки ембріона (волога вага) (мг), M±m;
– нефрофетальний індекс (%), M±m, який розраховувався за формулою:

$$НФІ = \frac{m}{M} \times 100\%$$

де НФІ – нефрофетальний індекс; m – маса нирки ембріону (мг); M – маса ембріона щура (мг).

Дослідження гістологічних зрізів ембріонів 13-ї доби розвитку та нирок ембріонів 20-ї доби проводили після виготовлення гістологічних препаратів за стандартними методиками.

Для отримання цифрових зображень з подальшим обчисленням розмірів структур нирок використовувалася камера для світлової мікроскопії ZEISS Axiocam ERc 5s. Заміри проводили на гістологічних фотографіях з використанням програми світлової мікроскопії ZEISS Axiocam ERc 5s з адаптером P95-C 1/2» 0,5x, приєднаного до мікроскопу Primo Star компанії ZEISS. Зазначена програма ZEN 2.0 є ліцензованою для гістологічних вимірювань та дозволяє проводити морфометричні дослідження як лінійних параметрів (діаметр клубочку, діаметр судин, товщина мезонефросу) так і проводити обрахування сплайнового контуру (площа капсули клубочку та ін.).

Для визначення можливої нефротоксичної дії досліджуваних агентів на гістологічних препаратах обраховували середні показники за наступними даними:

- діаметр клубочку нефрону (мкм), M±m;
- площа капсули клубочку нефрону, (мкм), M±m;
- товщина мезонефросу (мкм), M±m;
- товщина мезонефральної протоки (мкм), M±m;
- товщина кіркової речовини (мкм), M±m;
- товщина мозкової речовини (мкм), M±m;
- співвідношення товщини мозкової речовини до товщини кіркової

Статистичну обробку отриманих даних проводили методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Достовірність відмінностей отриманих морфометричних параметрів визначали за допомогою критерію Стьюдента. Відмінності між групами вважалися достовірними при значенні p <0,05.

При плануванні та проведенні експериментальних досліджень були дотримані принципи Хельсінкської декларації, що була прийнята Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (2000р.), відповідних положень ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983р.), «Загальним етичним принципам експериментів над тваринами», що затверджені І Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р).

Результати дослідження. У розвитку нирок виділяють три стадії: пронефрос, мезонефрос, метанефрос, між якими визначаються проміжні стадії. Пронефрос є примітивним типом нирки, який функціонує як екскреторний орган лише у нижчих риб, у яких він розвивається з 8-10 передніх сегментів нефротома. У зародків ссавців пронефрос не функціонує і редукується, але протонефрична протока, з'єднуючись з канальцями мезонефросу, перетворюється на важливий зачаток – мезонефральну (Вольфову) протоку.

На 13-й добі ембріогенезу щура проводилась фіксація ембріонів тотальна та гістологічні зрізи для досліджень впливу кадмію на нефрогенез робились через всю черевну порожнину ембріону. Такі гістотопографічні зрізи дозволяли оцінити не тільки гістологічну будову нирок, що розвиваються, але і визначити можливі зсуви в топографії та структурі сечових органів ембріону. На 13-й добі ембріогенезу морфометричні показники товщини мезонефросу в контролі дорівнювали в середньому 186,50±13,74мкм. При впливі хлоридом кадмію спостерігалось потовщення нефрогенного тяжу тканини до 248,68±26,31мкм та зменшення кількості метанефридій з розширенням їх діаметру. Вплив ізольованого введення цитрату кадмію призводив до зменшення товщини мезонефросу до 139,94±14,12 мкм. Відповідні тенденції змін визначались і в морфометричних показниках мезонефральної протоки. Таким чином, вплив солями кадмію не розвиток нирок ембріонів, що опосередковано отримували кадмій, був різноспрямований: вплив хлориду кадмію призводив до збільшення самого мезонефросу та мезонефральної протоки, а вплив цитратом кадмію знижував досліджувані показники.

На 20-ту добу, тобто наприкінці ембріогенезу під час препарування ембріонів нирки не мали видимих вад топографії або розвитку (**рис. 1**). Органи розміщувались ретроперитонеально, під діафрагмою на задній стінці черевної порожнини, на верхніх полюсах нирок розміщувались добре розвинені наднирники. Патології розвитку нирок візуального характеру в групах дослідження не визначалось, сечоводи добре сформовані, впадають в сечовий міхур.

Рис. 1 – Фото нирок ембріонів щура 20-ї доби ембріогенезу під час препарування. А – контрольна група, Б – група впливу хлоридом кадмію. Фото зроблено на лінійці та калібрувальній поверхні для співставлення розмірів (сторона калібрувального квадрату – 10 мм)

На 20-ту добу ембріогенезу маса нирок ембріонів щурів в групі, що підлягала впливу хлоридом

кадмію зростали на 22,77 % по відношенню до контролю (9,88±0,43 мг) і становила 12,13±0,28 мг. При ізольованому впливі цитратом кадмію маса нирок достовірно зменшувалась (p <0,05) як у порівнянні до контрольних значень так і до групи впливу хлоридом кадмію і дорівнювала 7,98±0,41 мг.

Проводились заміри товщини кіркової та мозкової речовини нирок ембріонів 20-ї доби в контролі та в групах впливу. В контрольній групі товщина кіркової речовини становила 312,49±19,05 мкм, а мозкової – 811,56±9,13 мкм. В групі впливу хлоридом кадмію аналогічні показники збільшувались, відповідно становили: кіркова речовина – 418,75±18,48 мкм, мозкова – 927,89±21,13 мкм. (**рис. 2**).

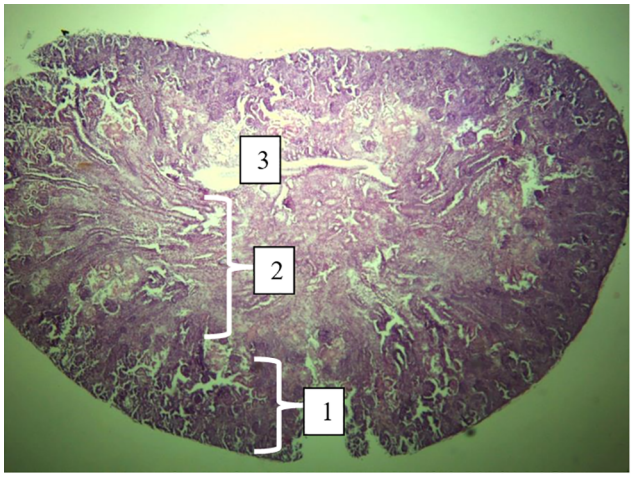

Рис. 2 – Гістологічний поперечний зріз нирки ембріона щура 20-ї доби розвитку групи впливу хлоридом кадмію. Забарвлення: гематоксилін Генденгайна. Зб.: 4×10

Примітки: 1 – кіркова речовина; 2 – мозкова речовина; 3 – ниркова миска.

При впливі цитратом кадмію досліджувані показники демонстрували зменшення товщини мозкової речовини: 767,38±14,95 мкм, в той час як кіркова речовина недостовірно перевищувала контрольні показники –341,27±15,06 мкм. Таким чином, збільшення вагових показників органу в групі впливу хлоридом кадмію відбувались за рахунок збільшення товщини мозкової речовини та кіркового шару нирки ембріонів, в той час як при впливі цитратом кадмію показник товщини кіркової зони недостовірно збільшувався у порівнянні до контролю, а товщина мозкового шару недостовірно зменшувалась.

До складу кіркової речовини нирок входять наступні структури - ниркові тільця (тільця Мальпігі); проксимальні звивисті канальці всіх видів нефронів; дистальні звивисті відділи нефронів та компоненти юкстагломерулярного апарату. У мозковій речовині знаходяться: проксимальні прямі канальці; дистальні прямі канальці, збірні протоки, з цих же структур складаються і мозкові промені. Є деякі особливості локалізації відділів кіркових і юкстамедулярних нефронів. У кіркових нефронів в кірковій речовині знаходяться ниркові тільця, проксимальний і дистальний звивисті канальці, а решта частини лежить в зовнішній зоні мозкової речовини. Юкстамедулярні нефрони мають дуже довгий тонкий сегмент, який складається з низхідної і висхідної частин (петля Генле), вони глибоко спускаються у внутрішню зону мозкової речовини, в якій лежать також прямі проксимальні і прямі дистальні канальці, решта частини цих нефронів лежить в кірковій речовині. Ниркове тільце приймає участь у першій фазі сечоутворення – фільтрації первинної сечі, яка потім надходить в проксимальні канальці нефрону. В корі нирок ембріонів щура визначались наступні види нефронів, що вирізнялись за своєю топографією: суперфіціальні (поверхневі), кіркові (проміжні) та юкстамедулярні, що розташовувались в зовнішній зоні мозкової речовини нирок (**рис. 3**).

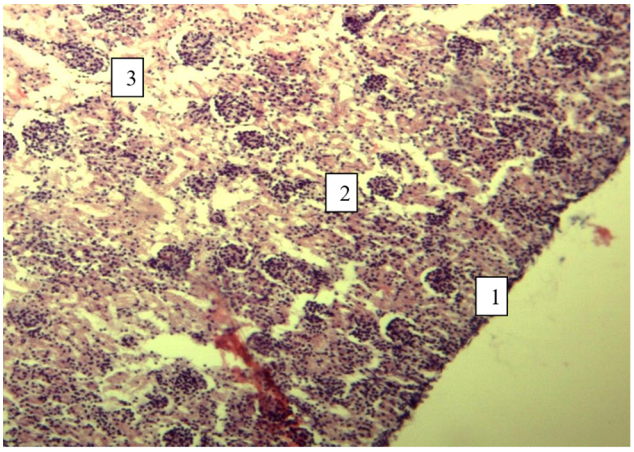

Рис. 3 – Гістологічний зріз кіркової зони нирки ембріона щура 20-ї доби розвитку контрольної групи. Забарвлення: гематоксилін Генденгайна. Зб.: 10×10

Примітки: 1 – суперфіціальні нефрони; 2 – кіркові нефрони; 3 – юкстамедулярні нефрони

Між листками нефрону знаходиться порожнина капсули, в яку надходить первинна сеча (**рис. 4**). Дана порожнина продовжується коло сечового полюсу в проксимальний каналець нефрону. Проводились заміри діаметру нефрону та площі порожнини капсули нефрону на мікрофото гістологічного зрізу. Як показали результати обрахувань середніх значень, в контролі діаметр нефрону становив 79,88±4,32 мкм, а при впливі солей кадмію даний показник змінювався, а саме: вплив хлориду кадмію призводив до зменшення діаметру нефрону до 38,33±5,14мкм (у 2 рази).

При впливі на вагітну самицю цитратом кадмію спостерігалось також зменшення діаметру нефрону ембріону, але в меншому ступені, а саме в 1,2 рази, що становило 63,14±4,57мкм.

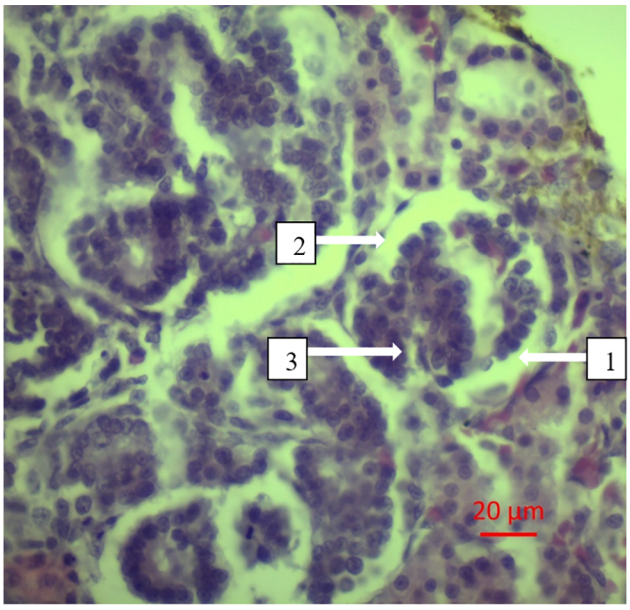

Рис. 4 – Гістологічний зріз кіркової зони нирки ембріона щура 20-ї доби розвитку контрольної групи. Суперфіціальні нефрони Забарвлення: гематоксилін Генденгайна. Зб.: 40×10

Примітки: 1 – вісцеральний листок капсули ниркового тільця; 2 – парієтальний листок капсули ниркового тільця; 3 – судинний полюс з периполярними клітинами.

Обрахування площі порожнини капсули нефрону методом сплайнового контуру продемонструвало зниження у 2,6 разів середніх показників площі в групі впливу хлоридом кадмію до 604,35±112,71 мкм^2 по відношенню до контрольних середніх значень – 1589,22±14,10 мкм^2, що свідчить про порушення нефрогенезу та фільтраційної здатності нефронів. При впливі хлоридом кадмію на гістологічному рівні у 17,3 % визначалось виникнення розширення капсули нефрону у поєднанні з фокальним сегментарним склерозом капілярів клубочку, що свідчить про більший нефротоксичний ефект у порівнянні до цитрату кадмію

При впливі цитратом кадмію також відмічалось зниження площі порожнини нефрону, але в 1,8 разів (882,01±14,48мкм^2), що свідчить про зменшення нефротоксичної дії цитрату кадмію у порівнянні до хлориду кадмію не зважаючи на тотожність дози впливу (**рис. 5**).

Обговорення отриманих результатів. В ряді науково-експериментальних робіт з впливу на морфогенез нирок важких металів доведено гістологічні зміни в канальцевих відділах нефронів дослідних тварин, при цьому більш виражені зміни визначаються саме в проксимальних канальцях нефронів [10, 11]. В той час, як пошкодження клубочків з подальшим зменшенням маси функціонуючої паренхіми нирок [12] досліджено у ембріонів недостатньо. Тому більша увага була приділена дослідженню змін в морфогенезі нирок пренатального розвитку при хронічному впливі кадмію. Аналіз

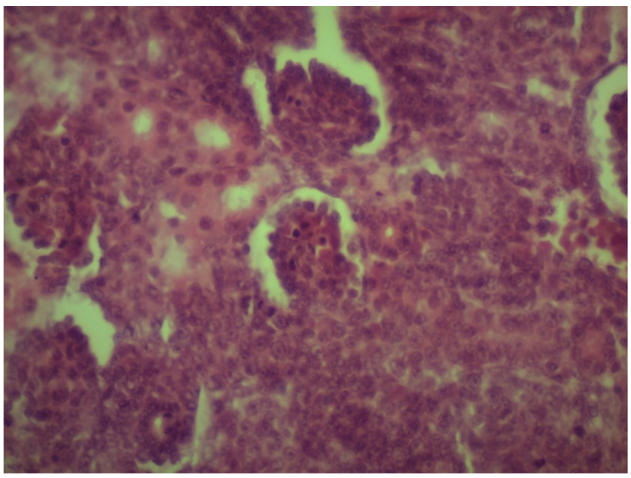

Рис. 5 – Гістологічний зріз нефронів кіркової зони нирки ембріона щура 20-ї доби розвитку групи впливу цитратом кадмію. Забарвлення: гематоксилін Генденгайна. Зб.: 40х10

отриманих результатів ентерального введення цитрату та хлориду кадмію на розвиток нирки в пренатальному періоді визначив менший ступінь нефротоксичності цитрату кадмію в організмі ембріонів за умов впливу однаковими дозами впродовж всього періоду вагітності. Вперше показано, що цитрат кадмію виявляє меншу нефротоксичність у порівнянні до хлориду кадмію при ентеральному введенні однакових доз в експерименті на щурах.

Висновки

1. Влив солями кадмію (хлорид кадмію, цитрат кадмію) в дозі 1,0 мг/кг на вагітну самицю призводив до зміни зональності паренхіми нирок ембріонів 20-ї доби. Вплив хлоридом збільшував розміри кіркової речовини, в той час як введення цитрату кадмію зменшувало товщину мозкової речовини, а кіркова речовина недостовірно перевищувала контрольні показники.
2. Вплив хлориду кадмію призводив до зменшення у 2 рази по відношенню до контролю діаметру нефрону, а при впливі цитратом кадмію спостерігалось зменшення діаметру в 1,2 рази. Обрахування площі порожнини нефрону методом сплайнового контуру продемонструвало зниження у 2,6 разів середніх показників площі порожнини капсули нефрону в групі впливу хлоридом кадмію по відношенню до контрольних середніх значень, що свідчить про порушення нефрогенезу. При впливі цитратом кадмію також відмічалось зниження площі порожнини нефрону в 1,8 разів, що свідчить про менший рівень нефротоксичної цитрату кадмію у порівнянні до хлориду кадмію не зважаючи на тотожність дози впливу.

Перспективи подальших досліджень. Перспективним є дослідження базових гістогенетичних процесів в паренхімі нирок плодів щура з використанням імуногістохімічних маркерів для визначення можливих порушень процесів проліферації та васкулогенезу ниркової тканини під впливом важких металів на вагітну самицю.

References

1. Kotlyarenko LT, Ruzhytskaya OYu. Ksenobiotyky v otochuyuchomu serodovyshchi ta yikh vplyv na orhanyzm [Xenobiotics in the environment and their effect on the body]. *Natsyonal'naya nauka: «Voznahrazhdenye» v oblasty nauky y praktyky 21-2018 Dec 23.* 2018;6:24-26. [Ukrainian]
2. Nakamura Y, Ohba K, Ohta H. Participation of metal transporters in cadmium transport from mother rat to fetus. *J Toxicol Sci*. 2017;37:1035-44. PMID: 23038010. doi: 10.2131/jts.37.1035
3. Nakamura Y, Ohba K, Suzuki K, Ohta H. Health effects of low-level cadmium intake and the role of metallothionein on cadmium transport from mother rats to fetus. *J Toxicol Sci*. 2017;37:149-56. PMID: 22293419. doi: 10.2131/jts.37.149
4. Gozhenko AI, Dolomatov SI, Romaniv LV. Znacheniye vozrastnykh osobennostey v reaktsii pochek krys na odnokratnoye vvedeniye dikhlorida kadmiya [The value of age characteristics in the reaction of rat kidneys to a single administration of cadmium dichloride]. *Bukov Med Vísnyk*. 2003;7(1-2):27-31. [Russian]
5. Choong G, Liu Y, Templeton DM. Interplay of calcium and cadmium in mediating cadmium toxicity. *Chemico-biological interactions*. 2014;211:54-65. PMID: 24463198. doi: 10.1016/j.cbi.2014.01.007
6. Karchauskas VYU, Kotyuzhinskaya SG. O nefrotoksicheskikh effektakh razlichnykh doz khlorida kadmiya [On the nephrotoxic effects of different doses of cadmium chloride]. *Akt probl transportnoi meditsini*. 2016;2:47-9. [Russian]
7. Gozhenko AI. Patogenez toksicheskikh nefropatiy [Pathogenesis of toxic nephropathy]. *Akt probl transportnoi meditsini*. 2016;2:9-15. [Russian]
8. Krishtal' NV. Patogeneticheskiye mekhanizmy endotoksicheskoy nefropatii [Pathogenetic mechanisms of endotoxic nephropathy]. *Akt probl transportnoi meditsini*. 2017;2:34-7. [Russian]
9. Magalyas VN. Osobennosti toksicheskikh nefropatiy, vyzvannykh solyami rtuti, platiny, kadmiya, zolota [Features of toxic nephropathy caused by salts of mercury, platinum, cadmium, gold]. *Probl patologii v eksperimente i klinike*. 1991;13:47-8. [Russian]
10. Gozhenko AI, Sluchenko AN. Funktsional'noye sostoyaniye pochek v usloviyakh vodnoy i solevoy nagruzok pri beremennosti u krys na fone sulemovoy nefropatii [The functional state of the kidneys under conditions of water and salt loads during pregnancy in rats against the background of sublimate nephropathy]. *Nefrologiya.* 2006;10(1):72-6. [Russian]
11. Hozhenko AI, Rohovyy YuE, Fedoruk OS. "Prykhovane" ushkodzhennya proksymal'noho viddilu nefronu ["Hidden" damage to the proximal nephron]. *Odes Med Zh*. 2001;5:16-9. [Ukrainian]
12. Gonokhova MN. Morfologicheskiye izmeneniya v pochkakh potomstva krys pri khronicheskoy intoksikatsii roditeley solyami tyazhelykh metallov [Morphological changes in the kidneys of the offspring of chris in chronic intoxication of parents with salts of heavy metals]. *Vestnik KrasGAU*. 2017;5:142-8. [Russian]

УДК 611.61.013-611.068: 57.042

ИЗМЕНЕНИЯ НЕФРОГЕНЕЗА ЭМБРИОНОВ КРЫСЫ ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ СОЛЯМИ КАДМИЯ БЕРЕМЕННЫХ САМОК

Шаторная В. Ф., Терещенко Н. М., Сорокин В. О., Кравченко М. К., Самойленко И. И., Якутович О. Ю., Заяц И. О.

Резюме. *Целью* исследования было определение морфогенетических нарушений развития почек эмбрионов и плодов крысы при хроническом внутрижелудочном воздействии солями кадмия (хлорид кадмия, цитрат кадмия) на беременную самку.

Материал и методы. В эксперименте 48 самкам крыс с датированным сроком беременности вводили растворы исследуемых веществ ежедневно энтерально через зонд один раз в сутки, в одно и то же время, с 1-го по 19-й день беременности с целью исследования хронического воздействия ксенобиотиков. Во время эксперимента регистрировали состояние и поведение самок, динамику массы тела, ректальную температуру, продолжительность беременности. Результаты воздействия исследуемых веществ оценивали после эвтаназии самок под наркозом тиопентала натрия на 13-й и 20-й день беременности.

Исследование гистологических срезов эмбрионов 13 суток развития и почек эмбрионов 20 суток проводили после изготовления гистологических препаратов по стандартным методикам.

Результаты. Получены новые количественные данные о влиянии солей кадмия на толщину коркового и мозгового слоев почек, диаметр и площадь полости капсулы нефрона в пренатальном периоде развития при хронической интоксикации самки. На 13-е сутки влияние солями кадмия на развитие почек эмбрионов имело разнонаправленный характер: влияние хлорида кадмия приводило к увеличению толщины самого мезонефроса и мезонефрального протока, а влияние цитратом кадмия снижало исследуемые показатели. На 20-е сутки эмбриогенеза крыс в группе, подлежащей воздействию хлоридом кадмия, весовые показатели почек возрастали, а при воздействии цитратом кадмия масса почек достоверно уменьшалась ($p<0,05$) как по сравнению с контрольными значениями, так и к группе воздействия хлоридом кадмия.

На 20-е сутки развития, чтобы исключить погрешность в оценке динамики изменений весовых показателей массы эмбриона и массы почек, рассчитывался нефрофетальный индекс, то есть соотношение влажной массы почки к влажной массе фиксированного плода. Сравнивались также гистологические характеристики диаметров нефронов.

Выводы. Впервые показано, что цитрат кадмия обнаруживает меньшую нефотоксичность по сравнению с хлоридом кадмия. Вычисление площади полости капсулы нефрона методом сплайнового контура продемонстрировало снижение в 2,6 раза средних показателей площади полости капсулы в группе воздействия хлоридом кадмия по отношению к контрольным средним значениям, что свидетельствует о нарушении нефрогенеза. При воздействии цитратом кадмия также отмечалось снижение площади полости капсулы нефрона в 1,8 раз, что свидетельствует о меньшем уровне нефротоксического цитрата кадмия по сравнению с хлоридом кадмия несмотря на тождественность дозы воздействия.

Ключевые слова: нефрон, почка, эмбрион, крысы, кадмий, эксперимент.

UDC 611.61.013-611.068: 57.042

Changes of Rat Embryon Nephrogenesis during Cadmium Salt Intoxication in Pregnant Females

Shatorna V. F., Tereshchenko N. M., Sorokin V. O., Kravchenko M. K., Samoilenko I. I., Yakutovich O. Yu., Zayats I. O.

Abstract. *The purpose of the experimental study* was to determine morphogenetic disorders of embryonic and fetal kidney development in chronic intragastric exposure to cadmium salts (cadmium chloride, cadmium citrate) in pregnant females.

Materials and methods. Low doses of cadmium salts were selected for the study, which can be compared with the actual concentration of cadmium in the daily diets of women, including pregnant women, in industrial regions. In the experiment, female rats with a given gestational age were divided into groups as follows: Group 1 – control (number of females – n = 16, of which 8 left the experiment on the 13th day of pregnancy, and 8 on the 20th; the number of embryos – n13 = 76; n20 = 77);

Group 2 – administration of cadmium chloride at a dose of 1.0 mg/kg body weight of the female (number of females – n = 16; number of embryos – n13 = 65; n20 = 62);

Group 3 – administration of cadmium citrate at a dose of 1.0 mg/kg body weight of the female (number of females – n = 16; number of embryos – n13 = 69; n20 = 70).

Results and discussion. New quantitative data on the effect of cadmium salts were obtained on the thickness of the cortical and cerebral layers of the kidneys, the diameter and area of the cavity of the nephron capsule in the prenatal period of development in chronic female intoxication. On the 13th day, the effect of cadmium salts on the development of embryonic kidneys was multidirectional: the effect of cadmium chloride led to an increase in the thickness of the mesonephros and mesonephric duct, and the effect of cadmium citrate reduced the studied parameters. On the 20th day of rat embryogenesis in the group exposed to cadmium chloride, the renal weights increased, and when exposed to cadmium citrate, the weight of the kidneys decreased significantly ($p<0.05$) both in comparison with control values and in the group exposed to cadmium chloride.

On the 20th day of development, in order to exclude an error in estimating the dynamics of changes in the weight of embryo mass and kidney mass, the nephrofetal index was calculated, i.e. the ratio of wet kidney mass to wet weight of fixed fetus. Histological parameters of nephron diameters were also compared.

Conclusion. Cadmium citrate has been shown for the first time to be less non-photoxic than cadmium chloride. Calculation of the area of the cavity of the nephron capsule by the spline contour method showed a 2.6-fold decrease in the average area of the capsule cavity in the group exposed to cadmium chloride relative to the control mean values, indicating a violation of nephrogenesis. When exposed to cadmium citrate, there was also a decrease in the area of the cavity of the nephron capsule by 1.8 times, which indicates a lower level of nephrotoxic cadmium citrate compared to cadmium chloride, despite the identity of the dose of exposure.

Keywords: nephron, kidney, embryo, rats, cadmium, experiment.

ORCID and contributionship:
Vira F. Shatorna : 0000-0002-5853-9864 A,B,C,Д
Nataliya M. Tereshchenko : 0000-0001-6380-2551 B,C,E
Valerii O. Sorokin : 0000-0002-8411-7219 B,C,F
Maryna K. Kravchenko : 0000-0001-9008-0216 D,C,E
Iryna I. Samoilenko : 0000-0002-6644-6588 B,C,D
Olga Yu. Yakutovich : 0000-0002-7349-0501 B,C,E
Iryna O. Zayats : 0000-0001-8225-5901 B,C,E

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

CORRESPONDING AUTHOR
Vira F. Shatorna
Dnipro State Medical University
Department of medical biology, pharmacognosy and botany
9, Vernadsky St., Dnipro 49044, Ukraine
tel. +38(056)7664848, e-mail: verashatornaya67@gmail.com.

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs06.06.316
УДК 796.015:37.046
Радченко Ю. А.[1], Нікітенко О. В.[2]

ОБГРУНТУВАННЯ РУКОПАШНОГО БОЮ – СЛУЖБОВО ПРИКЛАДНОГО ВИДУ СПОРТУ, ЯК ЕЛЕМЕНТА СПЕЦІАЛЬНОЇ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВКИ СПІВРОБІТНИКІВ ПРАВООХОРОННИХ ОРГАНІВ

[1]Чорноморський державний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна
[2]Всеукраїнська федерація рукопашного бою, Київ, Україна

Мета - обґрунтувати ефективність застосування рукопашного бою, як службово-прикладного виду спорту, в процесі фізичної підготовки працівників правоохоронних органів.

Матеріал та методи. Теоретичний аналіз науково-методичної літератури, узагальнення наукових даних сучасних підходів щодо організації процесу спеціальної фізичної підготовки працівників правоохоронних органів. Використовували педагогічні спостереження, педагогічний експеримент та аналіз відео матеріалів змагальної діяльності серед працівників правоохоронних органів з розділу «Демонстрації прикладної техніки» рукопашного бою, які відбулись протягом 2019-2020 років.

Результати. Обґрунтовано застосування рукопашного бою – службово-прикладного виду спорту, як елемента спеціальної фізичної підготовки співробітників правоохоронних органів. Відмінною рисою рукопашного бою є наявність напрямків роботи зі зброєю (палка, ніж. пістолет, автомат), протидія відразу декільком нападникам та застосування елемента раптовості (несподіваного нападу).

Висновки. Рукопашний бій є унікальним службово-прикладним видом спорту, який складається з розділів «Демонстрація прикладної техніки» та «Поєдинки».

Зміст змагальної діяльності в розділі «Демонстрація прикладної техніки» рукопашного бою повністю відповідає специфіці рішення оперативно-службових завдань без застосування та з застосуванням зброї співробітниками правоохоронних органів.

За основними ознаками які відрізняють різні види єдиноборств (одяг, дозволені і заборонені правилами способи досягнення переваги, положення в яких ведеться боротьба, розміри та особливості майданчика, час відведений на виконання техніко-тактичних дій) рукопашний бій є найбільш придатний для проведення занять з спеціальної фізичної підготовки працівників правоохоронних органів.

Ключові слова: рукопашний бій, спеціальна фізична підготовка, бойові прийоми боротьби, самозахист, демонстрація техніки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом планової науково-дослідної роботи факультету фізичного виховання і спорту Чорноморського національного університету ім. Петра Могили «Розробка та реалізація інноваційних технологій оцінки та корекції функціонального стану людини під час фізичного навантаження в спорті і реабілітації», № державної реєстрації 0117U007145.

Вступ. Найцінніше, що є у людини – це її життя. Воно дається їй тільки раз і кожній своє. Довге чи коротке, воно триває лише від народження і до смерті, його не можна прожити двічі. Згідно статті 27 Конституції України «Кожен має право захищати своє життя і здоров'я, життя і здоров'я інших людей від протиправних посягань». Обов'язок держави - захищати життя людини» [1]. Для забезпечення громадського порядку та громадської безпеки працівники правоохоронних органів несуть щоденну службу в особливих та екстремальних умовах наражаючись на небезпеку.

Як зазначається у ряді робіт [2, 3, 4] службова діяльність співробітників правоохоронних органів, незважаючи на специфіку служби, передбачає

підготовленість до виконання оперативно-службових завдань.

Фізична підготовленість при цьому, за думкою фахівців [2, 5, 6] є найважливішим показником якості підготовки співробітника до професійної діяльності.

Поліцейський, згідно Закону України «Про Національну поліцію» може застосовувати вогнепальну зброю, спеціальні засоби та фізичну силу, у тому числі, спеціальні прийоми боротьби (рукопашного бою), для забезпечення особистої безпеки або/та безпеки інших осіб [9].

Отже, спеціальна фізична підготовка працівників правоохоронних органів повинна бути в основному спрямована на опанування навичками спеціальних прийомів службової діяльності та їх закріплення [10,11].

Відомо те, що підготовка до вирішення службових завдань в особливих та екстремальних умовах повинна починатись з тренувань, що у свою чергу виявляється в формі спеціальної фізичної підготовки [2, 3, 12].

Як зазначено в багатьох наукових дослідженнях [2, 3, 13, 14] процес формування знань, вмінь та навичок техніко-тактичних дій, за допомогою яких вирішуються рухові завдання і досягається мета, відбувається на навчально-тренувальних заняттях, а рівень володіння технікою спеціальних прийомів визначається вмінням застосовувати їх важких екстремальних умовах, моделлю яких в мирний час є змагання.

Тому дослідження змагальної діяльності з розділу «Демонстрації прикладної техніки» рукопашного бою працівників правоохоронних органів є важливим засобом управління процесом спеціальної фізичної підготовки, а отримана інформація за визначених умов може бути основою для корегування процесу спеціальної фізичної підготовки, вибору засобів і методів їх реалізації, для інструкторів Збройних сил та правоохоронних органів, фахівців спеціальних учбових закладів різного рівня.

Мета роботи - обґрунтувати ефективність застосування рукопашного бою, як службово-прикладного виду спорту, в процесі фізичної підготовки працівників правоохоронних органів.

Завдання роботи – дослідити змагальну діяльність працівників правоохоронних органів з розділу «Демонстрації прикладної техніки» рукопашного бою, визначити операційний склад техніко-тактичних дій, які застосовують працівники правоохоронних органів в своїй професійній діяльності, проаналізувати основні ознаки різних видів двобіїв, які впливають на техніку єдиноборств того чи іншого виду, намітити шляхи подальшого розвитку та вдосконалення навчально-тренувального процесу спеціальної фізичної підготовки.

Матеріал та методи дослідження. Теоретичний аналіз науково-методичної літератури, узагальнення наукових даних сучасних підходів щодо організації процесу спеціальної фізичної підготовки працівників правоохоронних органів. Використовували педагогічні спостереження та педагогічний експеримент. Для визначення операційного складу техніко-тактичних дій, які застосовують працівники правоохоронних органів в своїй професійній діяльності та визначення відмінностей видів єдиноборств за різними ознаками проведено аналіз відео матеріалів змагань серед силових структур з рукопашного бою з розділу «Демонстрації прикладної техніки» рукопашного бою, які відбулись протягом 2019-2020 років.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Для досягнення мети роботи було створено експериментальну групу в яку увійшли 24 діючих співробітника правоохоронних органів, фахівці з спеціальної бойової підготовки які постійно беруть участь в змаганнях з різних видів єдиноборств та мають кваліфікацію МСМК – 2, МС – 6, КМС – 11, 1 – 1 розряд. Також для вирішення завдання дослідження було розроблено Анкету, яку було запропоновано для заповнення учасникам експерименту.

Проаналізовані правила спортивних змагань з різних видів єдиноборств. Аналіз проводився за наступними показниками: сутність перемоги, одяг єдиноборців, дозволені і заборонені правилами способи досягнення переваги, положення в яких ведеться боротьба, розміри та особливості майданчика, тривалість поєдинку та час відведений на виконання техніко-тактичних дій.

Експериментальний матеріал опрацьований на персональному комп'ютері за допомогою пакетів статистичних програм «Statistika 7.0» і EXEL.

Результати дослідження та їх обговорення. Співробітники правоохоронних органів під час виконання повноважень, визначених Законом про НПУ, уповноважені застосовувати вогнепальну зброю, спеціальні засоби та фізичний вплив (силу) [9]. Фізичним впливом є застосування будь-якої фізичної сили, а також спеціальних прийомів боротьби (рукопашного бою) з метою припинення протиправних дій правопорушників.

Проведений аналіз літературних джерел [6, 9-11, 16-19], нормативно-правових актів довів, що в теорії фізичної підготовки немає визначення поняття «спеціальні прийоми боротьби». Отже, виходячи з того, що змістовний компонент цих двох

понять однаковий, вважаємо, що під спеціальними прийомами боротьби слід розуміти прийоми рукопашного бою, які застосовують співробітники при виконанні своїх посадових обов'язків.

Як відомо, засобами вирішення завдань при застосуванні фізичної сили працівниками правоохоронних органів є кидки, удари, больові та задушливі прийоми. Саме такі засоби для досягнення перемоги над суперником (кидки, удари, больові та задушливі прийоми) притаманні таким видам спорту як рукопашний бій, бойове самбо, панкратіон, ММА та ін [20-28]. Отже, вміння і навички формування, вдосконалення для застосування зазначених засобів також повинні бути ідентичними.

Для вирішення завдань дослідження було проведено анкетування учасників експериментальної групи які брали учать у змаганнях з рукопашного бою, за допомогою якого було визначено операційний склад техніко-тактичних дій, які застосовують працівники правоохоронних органів в своїй професійній діяльності.

Отримані дані порівняльного аналізу застосування засобів (**табл. 1**), які використовують правоохоронці в своїй службовій діяльності та спортсмени єдиноборці з різних видів спорту для досягнення перемоги над суперником свідчать, що саме зміст змагальної діяльності в розділі «Демонстрація прикладної техніки» рукопашного бою

Таблиця 1 – Основні засоби фізичного впливу (сила) на опонентів співробітниками правоохоронних органів при виконання оперативно-службових завдань та техніко-тактичні дії, які застосовують спортсмени з різних видів єдиноборств в спортивній діяльності

Засоби фізичного впливу	Кікбоксінг	Дзюдо	ММА	Рукопашний бій (прикладний розділ)	Панкратіон	Тхеквондо	Рукопашний бій (поєдинки)	Бокс	Вільна боротьба	Самбо	Греко-римська боротьба	Бойове самбо	Таїландський бокс Муей Тай
Удари руками в голову	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	+	+
Удари руками в тулуб	+	-	+	+	+	+	+	+	-	-	-	+	+
Удари ногами в голову	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
Удари ногами в тулуб	+	-	+	+	+	+	+	-	-	-	-	+	+
Удари ногами по ногах	+	-	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	+
Кидки захватом за одяг	-	+	-	+	-	-	+	-	-	+	-	+	-
Кидки захватом за тулуб	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-
Кидки захватом за ноги	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	-	+	-
Больові прийоми у положенні стійка	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Больові прийоми на руки в положенні лежачи або партер	-	+	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-
Больові прийоми на ноги в положенні лежачи або партер	-	-	+	+	+	-	+	-	-	+	-	+	-
Задушливі прийоми у положенні стійка	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Задушливі прийоми в положенні лежачи або партер	-	+	+	+	+	-	+	-	-	-	-	+	-
Удари в положенні лежачи або партер	-	-	+	+	+	-	-	-	-	-	-	+	-
Перекати та кидки в положенні лежачи або партер	-	-	-	+	+	-	+	-	+	-	+	+	-
Утримання в положенні лежачи	-	-	+	+	+	-	+	-	+	+	+	+	-
Удари ножом	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Удари палкою	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Загроза зброєю	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Елемент раптовості	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Кількість співпадінь, разів, %	5 (25)	4 (20)	14 (70)	20 (100)	15 (75)	3 (15)	13 (65)	2 (10)	4 (20)	6 (30)	3 (15)	16 (80)	5 (25)

Примітки: * + відповідь «Так»; ** – відповідь «Ні».

повністю відповідає специфіці рішення оперативно-службових завдань без застосування та з застосуванням зброї.

Також цей змагальний розділ включає в себе ряд істотних характеристик, таких як вміння виконувати технічні та тактичні дії від різних видів загроз та нападу з елементом раптовості, безпека поводження з зброєю, контроль свого психічного стану, вміння діяти в рамках діючих правил в ситуаціях спортивної боротьби, які за своїм емоційним станом дуже схожі з практичною діяльністю співробітників правоохоронних органів в екстремальних умовах службової діяльності.

В результаті проведеного дослідження виявлено також високий відсоток співпадінь застосовуваних засобів у таких видах спорту як ММА, панкратіон, бойове самбо та рукопашний бій розділ «Поєдинки». Прикладне значення цих видів спорту неодноразово підтверджено численними дослідженнями фахівців [5, 29, 30].

Відомо, що кожному єдиноборств притаманні свої техніко-тактичні дії, які регламентуються правилами спортивних змагань з виду спорту.

Згідно проведеного аналізу літературних джерел [13, 18, 31, 32] встановлено, що на техніку єдиноборств того чи іншого виду впливають визначені ознаки, основними з яких є сутність перемоги, одяг єдиноборців, дозволені і заборонені правилами способи досягнення переваги, розміри та особливості майданчика, тривалість поєдинку та час відведений на виконання техніко-тактичних дій.

Причому, найбільш важливими ознаками за якими відрізняються види двобіїв є сутність перемоги та дозволені і заборонені правилами способи досягнення переваги [32]. Форма одягу також має суттєвий вплив, тому що впливає на обсяг застосування техніко-тактичних дій. Тривалість поєдинку та час виконання прийомів не впливають на техніку єдиноборств, але від цих ознак залежить темп і інтенсивність змагальних сутичок.

Для більш детального розуміння відмінностей різних видів єдиноборств були проаналізовані правила спортивних змагань з зазначених видів спорту та виявлені особливості їх основних ознак (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Основні ознаки різних видів єдиноборств які впливають на техніку єдиноборств того чи іншого виду

Ознаки	Види єдиноборств			
	ММА	**Панкратіон**	**Рукопашний бій (розділ «Поєдинки»)**	**Бойове самбо**
Сутність перемоги	нокаут, нокдаун, больовий, задушливий прийом, перемога за балами	нокаут, нокдаун, больовий, задушливий прийом, перемога за балами	нокаут, нокдаун, больовий, задушливий прийом, перемога за балами	нокаут, нокдаун, больовий, задушливий прийом, перемога за балами
Дозволені правилами способи досягнення переваги	- нанесення ударів руками ногами ліктями, колінами в положенні стійка або партер; - виконання кидків, утримань, больових та задушливих прийомів в положенні стійка або партер	- нанесення ударів руками ногами ліктями, колінами в положенні стійка або партер; - виконання кидків, утримань, больових та задушливих прийомів в положенні стійка або партер	- нанесення ударів руками ногами ліктями, колінами в положенні стійка; - виконання кидків, утримань, больових та задушливих прийомів в положенні стійка або партер	- нанесення ударів руками ногами ліктями, колінами в положенні стійка або партер; - виконання кидків, утримань, больових та задушливих прийомів в положенні стійка або партер
Заборонені правилами способи досягнення переваги		коліном в голову в партері	нанесення ударів в партері, в положенні стійка удари ліктями, колінами, виконання больових та задушливих прийомів в	
Одяг єдиноборців	шорти	шорти, рашгард	кімоно	куртка, шорти
Розміри майданчика	ринг або арена	круглий майданчик	квадратний майданчик	круглий майданчик
Тривалість поєдинку	3 раунда не більше ніж 5 хв.	1 раунд 5 хв	1 раунд 3 хв	1 раунд 5 хв
Час відведений на виконання ТТД	без урахування часу	без урахування часу	5 с на проведення технічної дії	без урахування часу якщо є активні дії

Для подальшого вирішення завдань роботи було проведене анкетування учасників експериментальної групи щодо відповідності ознак притаманних різним видам єдиноборств до професійної діяльності працівників силового блоку.

Незважаючи на багато співпадінь або невеликих відмінностей, необхідно зазначити, що більшість зазначених видів єдиноборств в своїй меті розвиваються саме як види спорту.

Але необхідно враховувати, що спеціальна фізична підготовка - особливий вид навчання, за багатьма параметрами співпадає зі спортивної тренуванням і спрямована, в першу чергу, на опанування рухових навичок і розвиток фізичних і спеціальних якостей правоохоронців. В теорії фізичного виховання, у ряді досліджень підкреслюються роль і вплив специфічних умов процесу навчання на його ефективність [2, 3, 33].

Українські закони надають право співробітникам правоохоронних органів застосовувати вогнепальну зброю у тільки випадках передбачених законодавством [9, 10, 11].

Разом з тим, всі інструкції, якими керуються співробітники правоохоронних органів - категорично вимагають застосовувати зброю тільки в разі крайньої необхідності, коли вичерпані всі інші прийоми і засоби для захисту від нападу противника або його затримання. Головні завдання – знешкодження і затримання злочинця для подальшої передачі в органи слідства і суду [9, 11].

Врахуючи зазначене, підтримуємо думку фахівців з спеціальної фізичної підготовки і вважаємо, що не зважаючи на однакові ознаки отримання перемоги в різних видах спорту (**рис. 1**), найбільш вдалим за ознаками дозволені і заборонені правилами способи досягнення переваги є рукопашний бій (**рис. 2**), в якому заборонені техніко-тактичні дії, які можуть спричинити травмування та важки наслідки в результаті отримання травми.

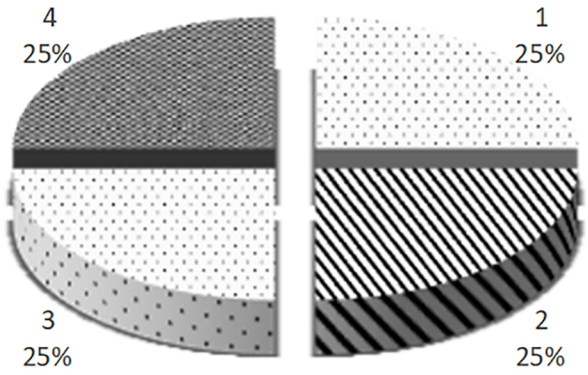

Рис. 1 – Відмінності різних видів єдиноборств за ознаками сутність перемоги та їх відповідність до виконання оперативно-службових в умовах професійної діяльності, %. (n=24)

Примітки: 1 – ММА; 2 – Панкратіон; 3 – Рукопашний бій (розділ «Поєдинки»); 4 – Бойове самбо

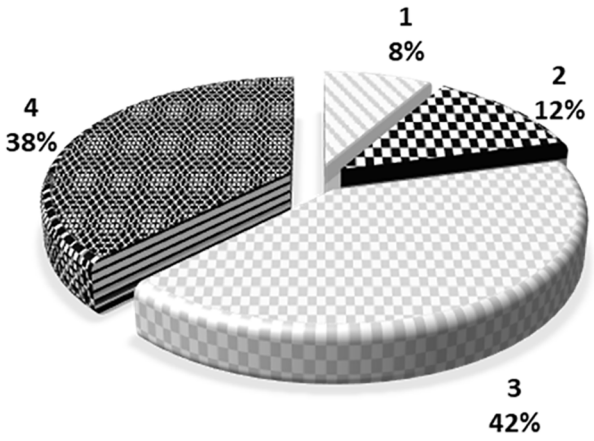

Рис. 2 – Відмінності різних видів єдиноборств за ознаками дозволені і заборонені правилами способи досягнення переваги та їх відповідність до виконання оперативно-службових в умовах професійної діяльності, %. (n=24)

Примітки: 1 – ММА; 2 – Панкратіон; 3 – Рукопашний бій (розділ «Поєдинки»); 4 – Бойове самбо

Також необхідно зазначити, що головна мета співробітників при застосуванні засобів примусу - фізичної сили, припинення протиправних дій правопорушників. Причому, перед початком застосування фізичної сили співробітник правоохоронних органів зобов'язаний попередити особу про застосування фізичної сили і надати їй достатньо часу для виконання законної вимоги та негайно зупинити застосування певного виду заходу примусу в момент досягнення очікуваного результату [9]. Тому застосування техніко-тактичних дій, які притаманні певним єдиноборствам спортивного напрямку з мінімальними обмеженнями для досягнення переваги над суперником не можливо для здійснення професійної діяльності правоохоронців.

Об'єктивною основою використання засобів і методів фізичної підготовки для підвищення бойової готовності працівників правоохоронних органів є, так званий, переніс тренованості. З позиції теорії функціональних систем П. К. Анохіна, в основі цього явища лежить «спільність адекватних провідних елементів специфічних функціональних систем і відповідних режимів їх функціонування, які розвиваються в процесі фізичної підготовки і проявляються в різних видах навчально бойової діяльності» (Вейднер-Дубровін Л.А., 1963). З цього визначення випливає, що необхідною умовою перенесення є збіг провідних елементів функціональних систем, а достатнім - збіг режимів їх функціонування [2, 33].

Спеціальні наукові дослідження [3, 5, 13, 30] також звертають особливу увагу на форму одягу, яка також має суттєвий вплив на реалізацію техніко-тактичних дій, як в роботі правоохоронців так і в

спортивній діяльності спортсменів. У ряді спортивних єдиноборств бійці виступають у плавках, шортах та рашгардах, які не відповідають щоденній формі одягу працівників правоохоронних органів [22-25]. За думкою експертів, спортивний одяг – кімоно є найбільш зручною та вдалою формою для тренувань правоохоронців (**рис. 3**).

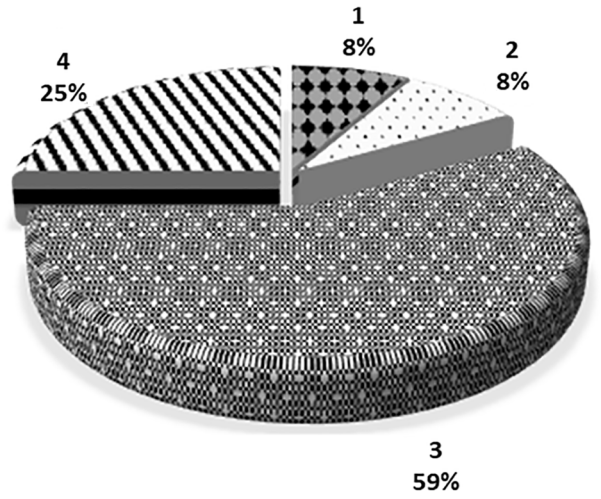

Рис. 3 – Відмінності різних видів єдиноборств за ознаками форма одягу та їх відповідність до виконання оперативно-службових в умовах професійної діяльності, %. (n=24)

Примітки: 1 – ММА; 2 – Панкратіон; 3 – Рукопашний бій (розділ «Поєдинки»); 4 – Бойове самбо

При аналізі часових параметрів поєдинку, необхідно звернути увагу на відсутність обмеження часу для виконання певних техніко-тактичних дій (панкратіон, бойове самбо, ММА), що не припустимо при застосуванні фізичної сили під час виконання посадових обов'язків (**рис. 4**).

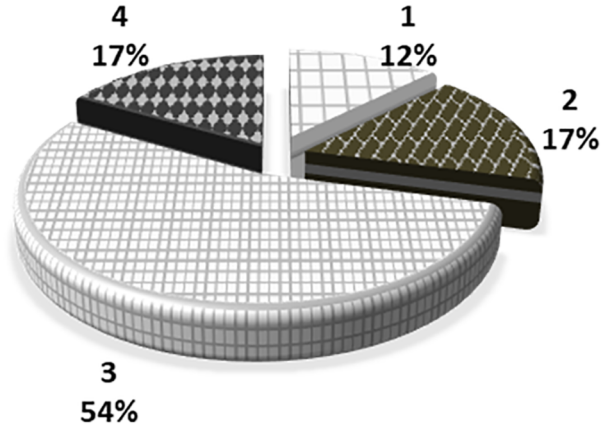

Рис. 4 – Відмінності різних видів єдиноборств за ознаками час відведений на виконання техніко-тактичних та їх відповідність до виконання оперативно-службових в умовах професійної діяльності, **%**. (n=24)

Примітки: 1 – ММА; 2 – Панкратіон; 3 – Рукопашний бій (розділ «Поєдинки»); 4 – Бойове самбо

В рукопашному бою в поєдинках Правилами спортивних змагань на виконання прийому, при наявності будь якого захвату, надається 5 с, що в свою чергу є дуже важливим критерієм для правоохоронців. За думкою фахівців, чим менше часу витрачають правоохоронці при застосуванні фізичної сили, тім більш успішними будуть їх подальші дії. Враховуючи, що в екстремальних умовах професійної діяльності правопорушників може бути декілька, і саме вміння виконувати спеціальні прийми за мінімальний відрізок часу (рукопашний бій – 5 с) дає можливість ефективно протидіяти декільком правопорушникам водночас.

В більшості видів спортивних єдиноборств майданчик для проведення змагань має круглу (вільно боротьба, бойове самбо, панкратіон та ін.) або квадратну (дзюдо, рукопашний бій та ін.) форму. На думку експертів (**рис. 5**), майданчик у формі прямокутника є найбільш оптимальним для опанування навичок виходити з незручних вихідних положень, які виникають при службово-оперативній діяльності.

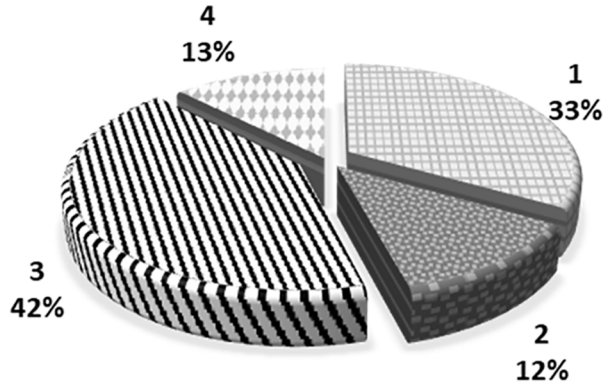

Рис. 5 – Відмінності різних видів єдиноборств за ознаками розміри та форма майданчика та їх відповідність до виконання оперативно-службових в умовах професійної діяльності, %. (n=24)

Примітки: 1 – ММА; 2 – Панкратіон; 3 – Рукопашний бій (розділ «Поєдинки»); 4 – Бойове самбо

Висновки. В умовах сьогодення рукопашний бій є унікальним службово-прикладним видом спорту, який складається з розділів «Демонстрація прикладної техніки» та «Поєдинки».

Зміст змагальної діяльності в розділі «Демонстрація прикладної техніки» рукопашного бою повністю відповідає специфіці рішення оперативно-службових завдань без застосування та з застосуванням співробітниками правоохоронних органів. В процесі змагань з різним ступенем умовності моделюються ситуації, які за своїм емоційним станом та вихідними положеннями дуже схожі з практичною діяльністю співробітників правоохоронних органів в екстремальних умовах службової діяльності.

Встановлено, що відмінної рисою рукопашного бою є наявність напрямків роботи зі зброєю (палка, ніж. пістолет, автомат), протидія відразу декільком нападникам та застосування елемента раптовості (несподіваного нападу). Психологічний аспект моделювання таких ситуації для правоохоронців неоціненний.

Операційний склад засобів, які застосовують працівники правоохоронних органів в своїй професійній діяльності та спортсмени з різних видів єдиноборств (рукопашний бій, бойове самбо, панкратіон) ідентичний, що в свою чергу, дозволяє в процесі спеціальної фізичної підготовки співробітників правоохоронних органів проводити заняття з зазначених видів єдиноборств.

За основними ознаками які відрізняють різні види єдиноборств (одяг, дозволені і заборонені правилами способи досягнення переваги, розміри та особливості майданчика, часові параметри) рукопашний бій є найбільш придатний для проведення занять з спеціальної фізичної підготовки працівників правоохоронних органів.

Ефективність застосування рукопашного бою, як службово-прикладного виду спорту, в процесі фізичної підготовки працівників правоохоронних органів дозволяє формувати і вдосконалювати у правоохоронців такі найважливіші якості як сміливість, рішучість, вміння вирішувати рухові завдання за мінімальний відрізок часу та протидіяти відразу декільком нападникам.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із вдосконаленням процесу бойової підготовки, підвищенням рівня підготовленості учасників, які спеціалізуються в розділі «Демонстрація прикладної техніки», розробці нових методик та принципів навчання, вибору тренувальних засобів, які сприятимуть підвищенню ефективності процесу спеціальної фізичної підготовки працівників правоохоронних органів.

References

1. Chernozub AA, Adamovych RH, Shtefyuk IK. Naukove obhruntuvannya struktury ta zmistu trenuvalnykh navantazhennya sportsmeniv, yaki spetsializuytsya u rukopashnomu boyi [Scie ntific rationale of structure and connect of training load of sportsmen who specialize Hand Cimbat]. *Ukr J Med Biol Sport*. 2019;5(21):69-74. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs04.05.395
2. Ashkinazi SM, Klimov KV. *Bazovaya tekhnika rukopashnogo boya kak sintez tekhniki sportivnykh edinoborstv* [Basic hand-to-hand combat technique as a synthesis of martial arts techniques]: ucheb-metod posobie. SPb: SPbGUFK im PF Lesgafta; 2006. 80 p. [Russian]
3. Chernozub AA, Kochyna ML, Chaban IO, Adamovych RH, Shtefyuk IK. Rezul'taty otsinky psykhofiziolohichnykh pokaznykiv sportsmeniv, yaki zaymayut'sya rukopashnym boyem [Results of evaluation of psychophysiological indicators of athletes engaged in melee combat]. *Journal Edinoborstva*. 2018;2(9):81-88. [Ukrainian]
4. Radchenko Yu.A, Korobeynikov HV, Chernozub AA. Analiz rukopashnoho boyu, suchasnyy stan, perspektyvy rozvytku [Analysis of hand-to-hand combat, current state, prospects for development]. *Teoriya ta metodyka fizychnoho vykhovannya*. 2018;1:23-30. doi: 10.17309/tmfv.2018.1.03
5. Kovalenko VM, Povedayko MV, Popov AB. Issledovaniye povedeniya voyennosluzhashchikh v razlichnykh situatsiyakh rukopashnogo boya [A study of the behavior of military personnel in various hand-to-hand combat situations]. *Rus J Probl Modern Teacher Edu*. 2018;61(3):103-107. [Russian]
6. Panov SF, Panova IP. Sovremennyye podkhody k tekhnologii provedeniya zanyatiy po rukopashnomu boyu u sotrudnikov pravokhranitel'nykh organov [Modern approaches to the technology of conducting hand-to-hand combat training for law enforcement officers]. *Rus J Probl Modern Teacher Edu.* 2018;3:160-163. [Russian]
7. Danylchenko VA, Khabinets TA. Tipichnyye oshibki, kotoryye dopuskayut kursanty vysshikh uchebnykh zavedeniy MVD Ukrainy pri osvoyenii bolevykh priyemov [Typical mistakes, made by the cadets, mastering the submission locks, of the higher educational establishments of the Ministry of Internal Affairs of Ukraine]. *Ukr J Physical Edu Students*. 2014;4:20-25. [Ukrainian]. doi: 10.6084/m9.figshare.924478
8. Kovalenko VM, Yanchenkov YuA, Selkin FE. Otsenka urovnya podgotovlennosti voyennosluzhashchikh k rukopashnomu boyu [Assessment of the level of preparedness of military personnel for hand-to-hand combat]. *Rus J Probl Modern Teacher Edu,* 2018;64(4):160-163. [Russian]
9. Makarov VM, Zhuravlev AA. Samozashchita i boyevyye priyemy bor'by v deyatel'nosti sotrudnikov organov vnutrennikh del Rossiyskoy Federatsii [Self-defense and combat fighting techniques in the activities of employees of the internal affairs bodies of the Russian Federation]. *Rus J Politseysk Sledstv Deyatel'nost*. 2015;3:45-213. [Russian]. doi: 10.7256/2409-7810.2015.3.16098
10. Radchenko YuA. Osoblyvosti zmahal'noyi diyal'nosti kvalifikovanykh sportsmeniv z rukopashnoho boyu [Features of competitive activity of qualified]. *Ukr J Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2015;12:91–95. [Ukrainian]. doi: 10.15561/18189172.2015.1214
11. Radchenko YuA, Hartvych OH. *Fyzkul'turno Ozdorovcha ta sportyvna prohrama z rukopashnoho boyu: Robocha prohrama* [Physical education and sports program for hand-to-hand combat]. K: MAUP; 2005. 76 p. [Ukrainian]

12. *Navchal'na prohrama z rukopashnoho boyu dlya dytyacho-yunatskykh sportyvnykh shkil* [Hand-to-hand training program for hand-to-hand combat for children and youth sports schools]. K: DP «Vydavnychyy dim «Personal»; 2010. 110 p. [Ukrainian]
13. Ministerstvo molodi ta sportu Ukrainy. Nakaz №15/5.3/21. 2021 kviten 26. Pravyla sportyvnykh zmahan z rukopashnoho boyu [Rules of sports competitions in hand-to-hand combat]. 2021. [Ukrainian]. Available from: https://sport.gov.ua/storage/app/sites/16/Sport/Pravyla_zmagan/2021/sportivnikh-zmagan-z-rukopashnogo-boyu.pdf
14. Ministerstvo molodi ta sportu Ukrainy. Nakaz №27/5.2/21. 2021 lypen 27. Pravyla sportyvnykh zmahan z borotby sambo [Rules of sambo sports competitions]. 2021. [Ukrainian]. Available from: https://sport.gov.ua/storage/app/sites/16/Sport/Pravyla_zmagan/2021/samboborotba.pdf
15. Ministerstvo molodi ta sportu Ukrainy. Nakaz №25/5.3/21. 2021 lypen 07. Pravyla sportyvnykh zmahan zi zmishanykh yedynoborstv (MMA) [Mixed Martial Arts (MMA) Rules]. 2021. [Ukrainian]. Available from: https://sport.gov.ua/storage/app/sites/16/Sport/Pravyla_zmagan/2021/mma.pdf
16. Ministerstvo molodi ta sportu Ukrainy. Nakaz №9/5.3/21. 2021 bereznya 26. Pravyla sportyvnykh zmahan z boyovoho sambo [Rules of sports competitions in combat sambo]. 2021. [Ukrainian]. Available from: https://sport.gov.ua/storage/app/sites/16/Sport/Pravyla_zmagan/2021/sambo.pdf
17. Ministerstvo molodi ta sportu Ukrainy. Nakaz № 5/5.3/21. 2021 lyutoho 22. Pravyla sportyvnykh zmahan z kikboksinhu WKA [Rules of Sports WKA Kickboxing]. 2021. [Ukrainian]. Available from: https://sport.gov.ua/storage/app/sites/16/Sport/Pravyla_zmagan/2021/sportivnikh-zmagan-z-kikboksingu-wka.pdf
18. Ministerstvo molodi ta sportu Ukrainy. Nakaz № 604/23136. 2013 kvitnya 12. Pro zatverdzhennya Pravyl sportyvnykh zmahan z tailandskoho boksu Muey Tay [About the consolidation of the Rules of Sports for Thai boxing Muey Thai]. 2013. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0604-13#Text
19. Ministerstvo molodi ta sportu Ukrainy. Nakaz №3906. 2018 serpnya 27. Pro zatverdzhennya Pravyl sportyvnykh zmahan z pankrationu [On approval of the Rules of sports competitions in pankration]. 2018. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z1084-18#Text
20. Federatsiya dzyudo Ukrainy. Pravyla sportyvnykh zmahan z dzyudo [Rules of sports competitions in judo]. 2021. [Ukrainian]. Available from: http://fdd.org.ua/files/pravyla_2021.pdf
21. Asotsiatsiya sportyvnoi borotby Ukrainy. Pravyla mizhnarodnoi borotby [Rules of international struggle]. 2018. [Ukrainian]. Available from: https://ukrwrestling.com.ua/wp-content/uploads/2018/12/Wrest_Rules-poln-e-2018.pdf
22. Verkhovna Rada Ukrainy. Potochna redaktsiya, 2021 serpnya 08. Zakon Ukrainy pro Natsionalnu Politsiyu [Law of Ukraine on the National Police]. 2018. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/580-19#Text
23. Verkhovna Rada Ukrainy. Potochna redaktsiya, 2020 sichnya 01. Konstytutsiya Ukrainy [Constitution of Ukraine]. 2020. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/254%D0%BA/96#Text
24. Verkhovna Rada Ukrainy. Potochna redaktsiya, 2020 serpnya 08. Kryminalnyi kodeks Ukrainy [Criminal Code of Ukraine]. 2021. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14#Text
25. Verkhovna Rada Ukrainy. Nakaz №50. 2016 sichnya 26. Pro zatverdzhennya Polozhennya pro orhanizatsiyu sluzhbovoi pidhotovky pratsivnykiv Natsionalnoi politsiyi Ukrainy [On approval of the Regulations on the organization of in-service training of employees of the National Police of Ukraine]. 2021. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2341-14#Text
26. Platonov VN. *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiyskom sporte. Obshchaya teoriya I ee prakticheskie prilozheniya* [The system of training athletes in the Olympic sport. General theory and its practical applications]. Uchebnik dlya stud vysshikh ucheb zavedeniy fiz vospitaniya i sporta. K: Olimpiyskaya literatura; 2004. 808 p. [Ukrainian]
27. Matveyev LP. *Osnovy obshchey teorii sporta i sistemy podgotovki sportsmenov* [Fundamentals of the general theory of sports and the training system of athletes]. Uchebnoye posobiye. K: Olimpiyskaya literatura; 1999. 318 p. [Russian]
28. Galkovskogyy NM, Katulin AS. *Sportivnaya bor'ba (klassicheskaya, vol'naya, sambo)* [Wrestling (classical, freestyle, sambo)]. Uchebnik dlya institutov fizicheskoy kul'tury. M: Fizkultura i sport; 1968. 266 p. [Russian]
29. Ashkinazi SM, Kuzmin VV. Innovatsii v razvitii teorii i praktiki obucheniya voyennosluzhashchikh rukopashnomu boyu (rezul'taty issledovaniy poslednikh 20 let) [Innovations in the development of theory and practice of training military personnel in hand-to-hand combat (research results of the last 20 years)]. *Uchenyye zapiski*. 2008;7(41):6-10. [Russian]
30. Naumenko SV, Toropov VA, Chekhranov YV. Metodologicheskoye obosnovaniye ispol'zovaniya dzyudo, sambo i rukopashnogo boya v protsesse zanyatiy po fizicheskoy podgotovke s kursantami obrazovatel'nykh organizatsiy Ministerstva vnutrennikh del Rossii [Methodological substantiation of the use of judo, sambo and hand-to-hand combat in the process of physical training lessons with cadets of educational organizations Ministry of Internal Affairs of Russia]. *Bull SPb University of the Ministry of Internal Affairs of Russia*. 2018;1(77):169-173. [Russian]

31. Ankudinov NV, Zharkikh AA, Kokurin AV, Polyanskiy VP. Opredeleniye stepeni prikladnosti vidov sporta v ugolovno-ispolnitel'noy sisteme [Determination of the degree of application of sports in the penal system]. *Chelovek: prestupleniye i nakazaniye*. 2017;4:505–686. [Russian]
32. Konikov SL, Peredelskiy AA. Prikladnyye i sluzhebno-prikladnyye yedinoborstva: razlichnyye podkhody k resheniyu problemy prikladnosti [Applied and service-applied single combats: different approaches to solving the problem of applicability]. *Teoriya i praktika fizicheskoy kul'tury*. 2015;7:100-102. [Russian]
33. Khybyrtov RB, Ushenin AI. Znacheniye rukopashnogo boya v povyshenii professional'nogo masterstva sotrudnikov OVD [The value of hand-to-hand combat in improving the professional skills of police officers]. *Vestnik ChitGU*. 2011;10(77):57-63. [Russian]
34. Radchenko YuA, Radchenko AA. Osoblyvosti vykonannya prykladnoyi tekhniky rukopashnoho boyu (1 tur) u zmahal'nykh umovakh [Features of performance of applied technique of hand-to-hand combat in competitive conditions]. *Ukr J Med Biol Sport*. 2020;5:426–434. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.05.426

УДК 796.015:37.046

ОБОСНОВАНИЕ РУКОПАШНОГО БОЯ – СЛУЖЕБНО ПРИКЛАДНОГО ВИДА СПОРТА, КАК ЭЛЕМЕНТА СПЕЦИАЛЬНОЙ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВКИ СОТРУДНИКОВ ПРАВООХРАНИТЕЛЬНЫХ ОРГАНОВ

Радченко Ю. А., Никитенко А. В.

Резюме. *Цель* – обосновать эффективность применения рукопашного боя, как служебно-прикладного вида спорта, в процессе физической подготовки работников правоохранительных органов.

Материал и методы. Теоретический анализ научно-методической литературы, обобщение научных данных современных подходов к организации процесса специальной физической подготовки работников правоохранительных органов. Использовали педагогические наблюдения, педагогический эксперимент и анализ видеоматериалов соревновательной деятельности среди сотрудников правоохранительных органов в разделе «Демонстрация прикладной техники» рукопашного боя, которые прошли на протяжении 2019-2020 годов.

Результаты. Обосновано применение рукопашного боя – служебно-прикладного вида спорта как элемента специальной физической подготовки сотрудников правоохранительных органов. Отличительной чертой рукопашного боя является наличие направлений работы с оружием (палка, нож, пистолет, автомат), противодействие сразу нескольким нападающим и применение элемента внезапности (неожиданного нападения).

Выводы. Рукопашный бой является уникальным служебно-прикладным видом спорта, который состоит из разделов «Демонстрация прикладной техники» и «Поединки».

Содержание соревновательной деятельности в разделе «Демонстрация прикладной техники» рукопашного боя полностью соответствует специфике решения оперативно-служебных задач без применения и применения оружия сотрудниками правоохранительных органов.

По основным признакам отличающих разные виды единоборств (одежда, разрешенные и запрещенные правилами способы достижения преимущества, положения в которых ведется борьба, размеры и особенности площадки, время, отведенное на выполнение технико-тактических действий) рукопашный бой является наиболее подходящим для проведения занятий по специальной физической подготовке работников правоохранительных органов.

Ключевые слова: рукопашный бой, специальная физическая подготовка, боевые приемы борьбы, самозащита, демонстрация техники.

UDC 796.015:37.046

Justification of Hand-to-Hand Combat – a Service-Applied Sport as an Element of Special Physical Training of Law Enforcement Officers

Radchenko Y. A., Nikitenko O. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to substantiate the effectiveness of hand-to-hand combat as a service-applied sport in the process of physical training of law enforcement officers.

Materials and methods. Theoretical analysis of scientific and methodical literature, generalization of scientific data of modern approaches to the organization of the process of special physical training of law enforcement officers, pedagogical observations and pedagogical experiment were used. To determine the operational composition of technical and tactical actions used by law enforcement officers in their professional activities and differences in martial arts on various grounds, an analysis of video materials of competitions among law enforcement agencies in hand-to-hand combat from the section "Demonstrations of applied equipment" of hand-to-hand combat in 2019-2020 was used.

Results and discussion. The use of hand-to-hand combat - service-applied sport as an element of special physical training of law enforcement officers is substantiated.

It is established that the distinguishing feature of hand-to-hand combat as a sport and part of special physical training of law enforcement officers is the presence of directions of work with weapons (stick, knife, pistol, machine gun), counteraction to several attackers and the use of an element of surprise (unexpected attack).

The operational composition of the means used by law enforcement officers in their professional activities and athletes in different types of martial arts and the differences between the types of martial arts by different distinctions are determined.

Conclusion. Hand-to-hand combat is a unique service-applied sport, which consists of sections “Demonstration of applied equipment” and “Duels”. A distinctive feature of hand-to-hand combat as a sport and part of special physical training of law enforcement officers is the presence of areas of work with weapons (stick, knife, pistol, machine gun), resistance to several attackers and the use of an element of surprise (unexpected attack).

The content of competitive activity in the section “Demonstration of applied equipment” of hand-to-hand combat fully corresponds to the specifics of solving operational and service tasks without the use and with the use of weapons by law enforcement officers.

The operational composition of the means used by law enforcement officers in their professional activities and athletes in various martial arts (hand-to-hand combat, combat sambo, pankration) are identical, which in turn allows in the process of special physical training of law enforcement officers to conduct classes in these martial arts.

According to the main features that distinguish different types of martial arts (clothing, allowed and prohibited by law ways to achieve advantage, the position in which to fight, the size and features of the site, the time allotted for technical and tactical actions) hand-to-hand combat is most suitable for special physical training, training of law enforcement officers.

It is proved that hand-to-hand combat is the most suitable type of martial arts for special physical training of law enforcement officers.

Keywords: hand-to-hand combat, special physical training, fighting techniques, self-defence, demonstration of technique.

ORCID and contributionship:
Yuri A. Radchenko : 0000-0002-8819-3104 [A,D,F]
Oleksiy V. Nikitenko : 0000-0003-2748-8563 [B,C]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Yuri A. Radchenko
Black Sea State University named after Petro Mohyla
10, 68 Desantnykiv St., Mykolaiv 54000, Ukraine
tel: +380677451173, e-mail: yuri_radchenko@ukr.net

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.326
УДК 796.894.015.68-052
Славітяк О. С., Ковальова Н. В.,
Бичков О. Ю., Семержян М. Г., Войчун О. В.

ВПЛИВ СПЕЦІАЛЬНИХ ТРЕНУВАЛЬНИХ ПРОГРАМ В БОДІБІЛДИНГУ НА ЗМЕНШЕННЯ РІВНЯ ТРАВМАТИЗМУ СПОРТСМЕНІВ

Миколаївський національний університет ім. В. О. Сухомлинського, Україна

Метою дослідження був порівняльний аналіз ефективності різних тренувальних програм щодо їх впливу на травматизм у спортсменів, які спеціалізуються у бодібілдингу.

Матеріал та методи. У дослідженні взяли участь 60 спортсменів-бодібілдерів віком 18-19 років. Дослідження проведено протягом 4 місяців − з березня до кінця червня 2021 року. Було сформовано три дослідні групи по 20 спортсменів у кожній, які були розділені за віковими, кваліфікаційними й антропометричними ознаками. Створені групи не мали суттєвих відмінностей між собою за згаданими характеристиками; міжгрупова різниця стосувалася тільки запропонованих програм тренувальних занять.

Результати дослідження. Величини показників тренувальних навантажень бодібілдерів і характер їх змін, в умовах однакового рівня підготовленості спортсменів та структури тренувального заняття, залежать від особливостей підібраних засобів підготовки (тренувальних програм). Аналіз отриманих результатів показав, що в умовах застосування другого варіанту програми тренування, показники робочої маси снаряду спортсменів більш істотно змінюються протягом усього періоду досліджень. Подібна тенденція спостерігається під час контролю показників обсягу навантаження, незважаючи на те, що найбільш суттєве зростання цього показника у бодібілдерів під час виконання вправ формуючого характеру було отримано в умовах застосування третього варіанту програми тренувань, із використанням методичного прийому «передчасна втома».

Висновок. Запропонована програма із застосуванням методичного прийому «передчасна втома» на динаміку морфометричних показників маси тіла спортсменів під час проведення педагогічного експерименту сприяє суттєвому зниженню кількості звернень щодо больових відчуттів (на 75%, $p < 0,05$) протягом тренувальних мезоциклів, порівняно з результатами, що були отримані за період попередніх чотирьох мезоциклів інтенсивних занять бодібілдингом на етапі спеціалізованої базової підготовки спортсменів.

Ключові слова: передчасна втома, бодібілдинг, тренувальні програми, травматизм, больові відчуття.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано відповідно до плану наукової теми Миколаївського національного університету ім. В.О. Сухомлинського «Оптимізація тренувального процесу спортсменів з силового фітнесу на етапі попередньо-базової підготовки», № держ. реєстрації 0121U109369.

Вступ. Вимоги до сучасної системи підготовки в спортивній діяльності вливають на процеси, які не тільки пов'язані зі значним зростанням силових можливостей спортсменів різного рівня тренованості, але й виникненням різноманітних передпатологічних, та навіть патологічних станів в їх організмі, що негативно впливатиме не лише на темпи зростання результативності, але й призведе до передчасного закінчення спортивної кар'єри людини [1, 2].

Результати дослідження особливостей динаміки спортивного травматизму свідчать про те, що тенденція до його зростання з кожним роком набуває досить загрозливих розмірів не лише в олімпійських, а й в професійних видах спорту [3].

Як свідчать результати досліджень, у різних країнах світу кількість травм у спорті коливається в межах 10-17% всіх пошкоджень [4, 5]. У США спортивні травми складають 16% всіх випадків пошкоджень у дітей та молоді, в той час як кількість транспортних травм – лише 7,1%. З кожним роком кількість різних травм невпинно зростає у досить великій прогресії, що неминуче призведе до суттєвих змін у загальній системі спортивної діяльності, та навіть у поглядах стосовно позитивного ефективного впливу фізичних навантажень на організм людини [2, 6].

Переважна більшість травм в умовах напруженої м'язової діяльності різної спрямованості обумовлена наявністю слабких, погано підготовлених до змагальних і тренувальних навантажень, ланок опорно-рухового апарату, недостатнім рівнем технічної та тактичної майстерності, тобто тими факторами ризику, які безпосередньо пов'язані з ефективністю системи підготовки спортсменів [7].

У бодібілдингу спортсмени переважно використовують такі програми тренувальних занять, підґрунтям яких є пріоритетне використання вправ базового характеру, що навантажують найкрупніші групи м'язів спортсменів, ніж формуючого

характеру, тому ймовірність перетренованості і травматизму у них суттєво зростає [8, 9]. Тривале застосування подібних програм тренувальних занять часто призводить до того, що на даному етапі багаторічної підготовки близько 40,0% спортсменів передчасно завершують свою спортивну кар'єру через отримання серйозних травм, що зумовлено роботою з граничними тренувальними навантаженнями. Бодібілдинг в цьому аспекті є травматичним видом спорту, проте досліджень щодо впливу використання різних програм підготовки на ступінь травматизації спортсменів недостатньо.

Мета дослідження – оцінка впливу експериментальної програми тренувальної діяльності спортсменів бодібілдерів на зниження травматизму спортсменів на етапі спеціалізовано базової підготовці.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводились на спортивній базі факультету фізичної культури та спорту Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського. У основному дослідженні брати участь 60 спортсменів віком від 18 до 19 років. Для досягнення поставленої мети було сформовано три дослідні групи, по 20 спортсменів у кожній із них, зокрема:

- *контрольна група* спортсменів використовувала протягом чотирьох мезоциклів занять загальноприйняту програму тренування: кожна м'язова група спочатку навантажувалася серією підходів вправою базового характеру, а потім серією підходів вправи формуючого характеру;
- *перша основна група* спортсменів використовувала протягом чотирьох мезоциклів комбіновану програму тренувань. Протягом кожного мезоциклу в період перших двох мікроциклів кожна м'язова група спочатку навантажувалась вправою базового, а потім – формуючого характеру. Протягом наступних двох мікроциклів кожного мезоциклу тренувань черговість застосування вправ базового та формуючого характеру змінювалася навпаки із застосуванням методичного прийому «передчасна втома»;
- *друга основна група* спортсменів використовувала під час занять нестандартну для етапу спеціалізованої базової підготовки програму тренувань, підґрунтям якої слугував методичний прийом «передчасна втома»: (кожна м'язова група спочатку навантажується серією вправ формуючого характеру, а потім – серією вправ базового характеру).

На першому етапі дослідження було проведено ґрунтовний теоретичний аналіз науково-методичної літератури та експертна оцінка даних відкритих опитувань. Для оцінки первинних даних щодо різновидів травм проводилось опитування медперсоналу спортивних клубів, шкіл, тренажерних залів, де спортсмени займалися бодібілдингом до початку даного педагогічного дослідження. Був здійснений аналіз 54 журналів із записами звернень спортсменів до медичного персоналу, які звертались до лікарів з різними больовими відчуттями у тій чи іншій частині опорно-рухового апарату. У процесі використання даного методу було здійснено обчислення кількості звернень щодо травм, які нерідко зустрічаються у бодібілдингу на даному етапі багаторічної підготовки. До цієї категорії належать: травми плечового, ліктьового, колінного та гомілковостопного суглобів; грудного та поперекового відділу хребта; променево-зап'ясткового суглобу. Протягом дослідження за тренувальним процесом в аспекті виникнення больових відчуттів, які були приводом для скарг спортсменів протягом чотирьох мезоциклів, слідкував лікар. Даний показник (частота звернень зі скаргами) був обчислений та співставлений з вихідними даними.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Математичну обробку результатів досліджень проводили за допомогою програмного забезпечення пакетів IBM SPSS Statistics 20 [10].

Результати дослідження та їх обговорення. Напружена м'язова діяльність спортсменів в умовах використання тренувальних навантажень великого обсягу та інтенсивності, що притаманна саме етапу спеціалізованої базової підготовки у бодібілдингу, пов'язана з великим рівнем травматизму спортсменів, що дуже часто не лише на певний час призупиняє тренувальний процес, але може спричинити завершенню спортивної кар'єри спортсмена у цілому.

У силових видах спорту, до яких належить й бодібілдинг, на думку низки фахівців [11, 12], основною причиною зростання спортивного травматизму на етапах підготовки є досить суттєві недоліки в методиці тренування – майже 43,3% від загальної кількості. Близько 32,5% травм в даному виді спорту відбувається за рахунок використання неправильної техніки виконання силових вправ або її погіршення під час напруженої м'язової діяльності в умовах великого м'язового стомлення організму спортсменів. При цьому великий відсоток (11,3%) залежить від матеріально-технічного забезпечення тренувальної діяльності в силових видах спорту.

У процесі вивчення особливостей впливу різних програм тренувальних занять на динаміку морфофункціональних показників організму

спортсменів протягом чотирьох мезоциклів процесу підготовки було встановлено певну закономірність щодо співвідношення прояву різновидів травм під час виконання силових вправ залежно від послідовності їх застосування.

Аналіз отриманих результатів показує, що залежно від запропонованої програми послідовності використання вправ базового та формуючого характеру в процесі тренувальних занять бодібілдингом на етапі спеціалізованої базової підготовки може змінюватись кількість звернень спортсменів до лікарів щодо отримання різних видів травм [12].

Для визначення особливостей впливу запропонованих в даному дослідженні програм на кількість отриманих травм у бодібілдерів протягом чотирьох мезоциклів інтенсивних тренувальних занять були проведені додаткові дослідження, результати яких наведено на **рисунку 1**.

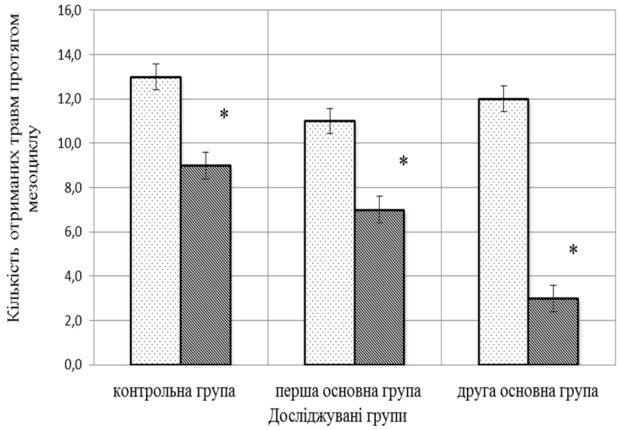

Рис. 1 – Рівень травматизму спортсменів трьох груп протягом педагогічного дослідження залежно від умов тренувальної діяльності

Примітки: ▨ – на початку дослідження; ▩ – наприкінці дослідження; * – зміни ознаки статистично значущі (p<0,05)

В процесі дослідження було встановлено, що у спортсменів контрольної групи, які використовували загальноприйняту програму тренувальних занять, із певною послідовністю застосування вправ базового та формуючого характеру, кількість звернень з певними больовими відчуттями протягом чотирьох мезоциклів занять зменшилась на 30,7% (p <0,05), порівняно з даними у подібному періоді до початку досліджень. Отримані результати показують, що у спортсменів першої основної групи, які під час дослідження використовували комбіновану програму тренувальних занять у бодібілдингу, контрольований показник кількості звернень зі скаргами на больові відчуття суттєво зменшився – на 33,4% (p <0,05). В процесі визначення впливу ефективності застосування методичного прийому «передчасна втома» на динаміку морфометричних показників маси тіла спортсменів було показано, що саме третій варіант програми сприяє суттєвому зниженню кількості звернень (на 75%, p <0,05), порівняно з результатами, що були отримані за період попередніх чотирьох мезоциклів інтенсивних занять бодібілдингом на етапі спеціалізованої базової підготовки спортсменів.

Висновки. Запропонована в даному дослідженні програма із застосуванням методичного прийому «передчасна втома» сприяє суттєвому зниженню кількості звернень до медичних працівників з приводу виникнення больових відчуттів (на 75%, p <0,05) протягом тренувальних мезоциклів, порівняно з результатами, що були отримані за період попередніх чотирьох мезоциклів інтенсивних занять бодібілдингом на етапі спеціалізованої базової підготовки спортсменів. Позитивна зміна значень показників була обумовлена застосуванням у тренувальній програмі методичного прийому «передчасна втома», що знижує вагу обтяження у базових вправах і суттєво зменшує навантаження на опорно-руховий апарат знижується за одночасного зростання рівню тренованості.

Перспективи подальших досліджень. Майбутні дослідження будуть присвячені вивченню необхідності базової підготовки спортсменів різної статі та груп вагових категорій із застосуванням інших принципів, засобів, методів та методичних прийомів для вдосконалення тренувальних програм спортсменів, що спеціалізуються у бодібілдингу.

References

1. Chernozub A. Dinamics of the condition of autonomic heart rhythm regulation in athletic trainings. *Eur Int J Sci Technol*. 2013 Jul;2(6): 17–22.
2. Chernozub A. Integral method for determination of optimal safe methods of physical activity for servicemen at traning and battle actions. *Eur Int J Sci Technol*. 2015;4(7):8–11.
3. Ahtiainen JP, Hakkinen K. Strength athletes are capable to produce greater muscle activation and neural fatigue during high-intensity resistance exercise than nonathletes. *J Strength Cond Res*. 2009;23(4):1129–1134. PMID: 19528869. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181aa1b72
4. Brodie D, Moscrip V, Hutcheon R. Body composition measurement: A review of hydrodensitometry, anthropometry, and impedance methods. *Nutrition*. 1998;14(3):296–310. doi: 10.1016/S0899-9007(97)00474-7
5. Calatayud J, Vinstrup J, Jakobsen M. Importance of mind-muscle connection during progressive resistance training. *Eur J Appl Physiol*. 2016;116(3):33-527. PMID: 26700744. doi: 10.1007/s00421-015-3305-7

6. Colliander EB, Tesch PA. Blood pressure in resistance – trained athletes. *Canad J Sport Sci*. 1988;13:31–34.
7. Alcaraz PE, Perez-Gomez J, Chavarrias M, Blazevich AJ. Similarity in adaptations to high-resistance circuit vs. traditional strength training in resistance-trained men. *National Strength Conditioning Assoc*. 2011;25(9):2519–2527. PMID: 21659889. doi: 10.1519/JSC.0b013e3182023a51
8. Chernozub A, Minenko A, Dymova A, Slavityak O. Peculiarities of the principle of preliminary exhaustion use by trainers and athletes in bodybuilding at the stage of a specialized basic training. 2014 Oct;3(8):108–114.
9. Barcelos LC, Nunes PR, de Souza LR, de Oliveira AA, Furlanetto R, Marocolo M, et al. Low-load resistance training promotes muscular adaptation regardless of vascular occlusion, load, or volume. *Eur J Appl Physiol.* 2015;3:3141–3149. PMID: 25731927. doi: 10.1007/s00421-015-3141-9
10. Cortese A. Muscle as fashion: messages from the bodybuilding subculture. *Virtual Mentor*. 2014;16(7):565–569. PMID: 25013924. doi: 10.1001/virtualmentor.2014.16.07.msoc1-1407
11. Maeo S, Takahashi T, Takai Y, Kanehisa H. Trunk muscle activities during abdominal bracing: comparison among muscles and exercises. *J Sports Sci Med.* 2013;12(3):467–474.
12. Philippe AG, Py G, Favier FB, Sanchez AM, Bonnieu A, Busso T, et al. Modeling the responses to resistance training in an animal experiment study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:914–960. PMID: 25695093. PMCID: PMC4324815. doi: 10.1155/2015/914860

УДК 796.894.015.68-052

ВЛИЯНИЕ СПЕЦИАЛЬНЫХ ТРЕНИРОВОЧНЫХ ПРОГРАММ В БОДИБИЛДИНГЕ НА УМЕНЬШЕНИЕ УРОВНЯ ТРАВМАТИЗМА СПОРТСМЕНОВ

Славитяк О. С., Ковалева Н. В., Бычков А. Ю., Семержян Н. Г., Войчун Е. В.

Резюме. *Цель* − сравнительный анализ тренировочных программ в бодибилдинге и оценка их влияния на частоту травматизации опорно-двигательного аппарата спортсменов.

*Материалы и методы***.** В исследовании приняли участие 60 спортсменов-бодибилдеров в возрасте 18 19 лет. Исследование проведено в течение 4 месяцев – с марта до конца июня 2021 года. Были сформированы три группы по 20 спортсменов в каждой, которые были разделены по возрастным, квалификационным и антропометрическим признакам. Созданные группы не имели существенных отличий между собой по упомянутым характеристикам; межгрупповая разница касалась только предложенных программ тренировочных занятий.

Результаты исследования. В процессе исследования было установлено, что у спортсменов контрольной группы, тренирующихся по общепринятой программе с определенной последовательностью применения упражнений базового и формирующего характера, количество обращений с болевыми ощущениями в течение четырех мезоциклов занятий уменьшилось на 30,7% (p <0, 05) по сравнению с аналогичным периодом до начала исследований. Полученные результаты показывают, что у спортсменов первой основной группы, тренировавшихся во время исследования по комбинированной программе в бодибилдинге, контролируемый показатель количества обращений существенно уменьшился - на 33,4% (p <0,05).

Выводы. Предложенная программа с применением методического приема «преждевременное утомление» на динамику морфометрических показателей массы тела спортсменов при проведении педагогического эксперимента способствует существенному снижению количества обращений по поводу болевых ощущений (на 75%, p <0,05) в течение тренировочных мезоциклов по сравнению с результатами, полученными за период прошлых четырех мезоциклов интенсивных занятий бодибилдингом на этапе специализированной базовой подготовки спортсменов.

Ключевые слова: преждевременная усталость, бодибилдинг, тренировочные программы, травматизм, болевые ощущения.

UDC 796.894.015.68-052

Influence of Special Training Programs in Bodybuilding on Reducing Athletes' Injuries

Slavityak O. S., Kovaleva N. V., Bychkov A. Yu,. Semerzhyan M. G., Voichun O. V.

Abstract. *The purpose of the study* was a comparative analysis of training programs in bodybuilding and an assessment of their influence on the frequency of traumatization of the musculoskeletal system of athletes.

Materials and methods. Theoretical analysis of scientific and methodological literature was conducted. For a practical assessment of the primary data on the types of injuries, a survey of medical staff was conducted. We analyzed 54 journals with records of athletes' appeals to medical personnel. Mathematical processing of research results was carried out using the software packages IBM SPSS Statistics 2.0.

The study, which was conducted during 4 months – from March to the end of June 2021, involved 60 bodybuilders aged 18-19 years old. Three research groups of 20 athletes each were formed. They were divided

according to age, qualifications and anthropometric characteristics. The created groups did not have significant differences in these characteristics; the intergroup difference applied only to the proposed training programs.

Results and discussion. In the course of the study, it was found that among the athletes of the control group who used the generally accepted program of training sessions with a certain sequence of using exercises of a basic and formative nature, the number of calls with certain pain sensations during four mesocycles of training decreased by 30.7% ($p < 0.05$) compared to a similar period before the start of the study. At the same time, the results obtained show that among the athletes of the first main group, who used the combined program of training sessions in bodybuilding during the study, the controlled indicator of the number of calls decreased significantly – by 33.4% ($p < 0.05$).

Conclusion. In the process of studying the peculiarities of the influence of various programs of training sessions on the dynamics of morpho-functional indicators of the athletes' organisms during four mesocycles of training sessions, a certain regularity was established regarding the ratio of the manifestations of types of injuries when performing strength exercises, depending on the sequence of their use. In the process of applying the methodical procedure «premature fatigue» on the dynamics of morphometric indicators of body weight of athletes it is shown that it is the third version of the program that contributes to a significant decrease in the number of calls (by 75%, $p < 0.05$), compared with the results obtained over the period of the previous four mesocycles of intensive bodybuilding at the stage of specialized basic training of athletes.

Keywords: premature fatigue, bodybuilding, training programs, injury, pain.

ORCID and contributionship:
Oleh S. Slavityak : 0000-0002-9779-7997 [B, C]
Natalia V. Kovaleva : 0000-0002-3246-9458 [D]
Olexander Yu. Bychkov: 0000-0003-1183-4062 [F]
Mykola G. Semerzhyan : 0000-0002-5307-0235 [A]
Olena V. Voichun : 0000-0003-0949-509X [E]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleh S. Slavityak
V.A. Sukhomlinsky Nikolaev National University
Department of Sport
24, Nikolska St., Mykolaiv 54006, Ukraine
tel.: +380971215661, e-mail: olegslavitjak88@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs06.06.331
УДК 796.894.015.2-052
Славітяк О. С.[1], Ковальова Н. В.[1], Бичков О. Ю.[1], Твеліна А. О.[2], Семержян М. Г.[1], Войченко Л. В.[2], Кравченко В. В.[2]

ДИНАМІКА ПРИРОСТУ СИЛОВИХ ПОКАЗНИКІВ СПОРТСМЕНІВ БОДІБІЛДЕРІВ 18-19 РОКІВ НА ЕТАПІ СПЕЦІАЛІЗОВАНОЇ БАЗОВОЇ ПІДГОТОВКИ

[1]Миколаївський національний університет ім. В.О. Сухомлинського, Україна
[2]Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Мета дослідження. Аналіз динаміки приросту силових показників спортсменів бодібілдерів на етапі спеціалізованої базової підготовці.

Матеріали та методи. В дослідженні прийняли участь 60 спортсменів віком 18-19 років. Було сформовано три дослідні групи, по 20 спортсменів у кожній. Групи спортсменів були розділені методом звичайної вибірки, за віковими, кваліфікаційними та антропометричними ознаками не мали суттєвих відмінностей між собою. Різниця була у запропонованих програмах тренувальних занять.

Методи: тестування визначення найбільшої м'язової сили спортсменів; метод контрольного тестування; кількісна оцінка величини фізичного навантаження спортсменів; математична обробка результатів.

Результати дослідження. Отримані дані свідчать, що при пріорітетному використанні варіанту комбінованої програми тренувань спостерігається суттєве підвищення силових показників у вправах як базового, так і формуючого характеру. Результати досліджень вказують на те, що величини показників тренувальних навантажень бодібілдерів, характер їх змін, в умовах однакового рівня підготовленості спортсменів та структури тренувального заняття, залежать від особливостей підібраних засобів підготовки (тренувальних програм). В умовах застосування варіанту комбінованої програми тренування показники робочої маси снаряду спортсменів більш істотно змінюються протягом усього періоду досліджень. Подібна тенденція спостерігається під час контролю показників обсягу навантаження, незважаючи на те, що найбільш суттєве зростання цього показника у бодібілдерів під час виконання вправ формуючого характеру було отримано в умовах застосування варіанту програми тренувань із використанням методичного прийому «передчасна втома».

Висновок. Темпи зростання силових можливостей основних груп м'язів виявилися найвищими у бодібілдерів завдяки тривалому використанню методичного прийому «передчасна втома». Під час виконання вправ формуючого характеру темпи зростання силових можливостей становили 30,9% ($p < 0,05$), тоді як під час виконання вправ базового характеру таке зростання було у три рази меншим (10,5%, $p < 0,05$).

Ключові слова: передчасна втома, бодібілдинг, тренувальні програми, силові показники, базові вправи, формуючі вправи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом НДР Миколаївського національного університету ім. В.О. Сухомлинського «Оптимізація тренувального процесу спортсменів з силового фітнесу на етапі попередньо-базової підготовки», № держ. реєстрації 0121U109369.

Вступ. Бодібілдинг, як один із силових видів спорту, розв'язує завдання симетричного збільшення обхватних розмірів та зростання м'язової маси спортсменів в умовах інтенсивних тренувальних навантажень силового спрямування. Протягом останніх десятиліть цей вид спорту набув достатньо суттєвого розвитку в світі та Україні серед людей різного віку та статі [1, 2, 3]. Проте засоби і методи підготовки, що використовуються у бодібілдингу, спрямовані не тільки на збільшення гармонійно розвинутої мускулатури тіла, але й на розв'язання одного із головних завдань тренувального процесу – розвиток максимальної сили до рівня, що сприяє вдосконаленню інших сторін підготовки спортсменів, а не перешкоджає йому [4, 5, 6].

Практика свідчить, що ефективність використання силових вправ залежить не тільки від раціонального їх співвідношення у періодах підготовки (базовому чи формуючому), але й від застосування ефективних методичних прийомів, що дозволяють суттєво змінити величину впливу навантажень на м'язову систему спортсменів та забезпечити поступове планомірне зростання їхніх силових можливостей [7, 8, 9].

Сучасний тренувальний процес спортсменів у бодібілдингу здійснюється на різних етапах багаторічної підготовки, серед яких одним із основних є етап спеціалізованої базової підготовки. Саме на цьому етапі закладається «фундамент» базової підготовки бодібілдерів для наступних етапів шляхом застосування у тренувальному процесі різноманітних базових і формуючих вправ [10, 11, 12].

Мета дослідження. Аналіз динаміки приросту силових показників спортсменів бодібілдерів на етапі спеціалізованої базової підготовці.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилися на спортивній базі Інституту фізичної культури та спорту Миколаївського національного університету імені В.О. Сухомлинського. У педагогічному дослідженні брали участь 60 спортсменів віком 18 -19 років. Були сформовані три дослідні групи, по 20 спортсменів у кожній, методом звичайної вибірки, та за віковими, кваліфікаційними й антропометричними ознаками не мали суттєвих відмінностей між собою. Різниця була у запропонованих програмах тренувальних занять, обсяг та інтенсивність яких були майже однаковою:

– *контрольна група* спортсменів тренувалась протягом чотирьох мезоциклів занять за загальноприйнятою програмою: кожна м'язова група спочатку навантажувалась серією підходів вправ базового характеру, а потім серією підходів вправ формуючого характеру;
– *перша основна група* спортсменів тренувалась протягом чотирьох мезоциклів за комбінованою програмою. Протягом кожного мезоциклу у період перших двох мікроциклів кожна м'язова група спортсменів спочатку навантажувалась вправою базового, а потім – формуючого характеру. Протягом наступних двох мікроциклів кожного мезоциклу тренувань черговість застосування вправ базового та формуючого характеру змінювалась навпаки із застосуванням методичного прийому «передчасна втома»;
– *друга основна група* спортсменів тренувалась за нестандартною для етапу спеціалізованої базової підготовки програмою, підґрунтям якої був методичний прийом «передчасна втома» (кожна м'язова група спочатку навантажується серією вправ формуючого характеру, а потім – серією вправ базового характеру).

В дослідженні буди використані *методи:*

1. Метод контрольного тестування для визначення максимальної м'язової сили спортсменів.
2. Метод контрольного тестування для оцінки вихідного рівня розвитку сили м'язів обстеженого контингенту, та визначення особливостей його динаміки [13].
3. Розрахунки показників величини тренувального навантаження спортсменів.
4. Метод кількісної оцінки величини фізичного навантаження спортсменів

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Математична обробка результатів дослідження проводилась за допомогою програмного забезпечення пакетів IBM SPSS Statistics 20.

Результати дослідження та їх обговорення. Ефективність сучасних шляхів зростання силових можливостей і м'язової маси спортсменів-бодібілдерів полягає в тому, що більшість фахівців намагаються дотримуватись загальноприйнятих методик підготовки, використовуючи стандартні схеми поєднання принципів, методів, методичних прийомів і засобів тренування, мотивуючи це тим, що ефективність їх застосування вже доведена багатьма дослідниками протягом останніх десятиліть [14].

Однією з найбільш розповсюджених суперечностей в професійному бодібілдингу є питання щодо використання на окремому занятті необхідної кількості базових та формуючих вправ на певну м'язову групу, та періодичність і послідовність їх застосування. [15, 16].

Для аналізу динаміки силових показників у вправах базового та формуючого характеру були обрані вправи жим штанги лежачи (базова вправа), та кросовер (формуюча вправа). Результати динаміки показників тренувального навантаження, що отримували бодібілдери усіх трьох дослідних груп упродовж чотирьох мезоциклів тренувань під час виконання серії підходів базового (жим лежачи) та формуючого характерів («кросовери»), що спрямовані на розвиток сили м'язів грудей спортсменів, наведені в **табл. 1.**

Аналіз результатів дослідження свідчить про те, що найбільш високе (від 73 до 89,8 кг) зростання показників «робочої маси снаряду» (m), незважаючи на практично однакове вихідне значення рівня розвитку сили даної групи м'язів, встановлено у бодібілдерів усіх трьох груп. При цьому відповідне достовірне зростання (від 1102,4 до 1355,9 кг) було зафіксовано під час контрольного тестування в обсягу тренувального навантаження (Wn) у бодібілдерів першої основної групи, порівняно з іншими спортсменами (**табл. 1**).

Відповідне зростання показників робочої маси снаряду (m) та обсягу тренувального навантаження (Wn) було зумовлене особливостями програм тренувальних занять бодібілдерів (**табл. 1**) першої основної групи. Найменше зростання показників «робочої маси снаряду» (від 67,3 до 73,4 кг), як і величини обсягу тренувального навантаження (від 1016,6 до 1108,5 кг), відмічалось у бодібілдерів другої основної групи за рахунок передчасної втоми працюючих м'язових груп.

Таблиця 1 – Показники тренувального навантаження бодібілдерів під час застосування вправ базового та формуючого характерів, спрямованих на розвиток м'язів грудей ($\bar{x} \pm m_x$, n=60)

Показники	Групи учасників	Етапи контролю у мезоциклах підготовки			
		перший	другий	третій	четвертий
Базова вправа «жим лежачи»					
Робоча маса снаряду (m, кг)	контрольна	68,4±6,5	75,78±8,4*	79,84±7,9*	83,48±6,3*
	перша основна	73,04±6,58	79,82±9,43*	85,24±7,68*	89,83±6,43*
		65,73±7,4	71,84±8,5*	76,72±8,7*	80,84±6,5*
	друга основна	67,35±6,9	69,88±8,3*	71,69±7,8*	73,44±6,8*
Обсяг тренувального навантаження (Wn, кг)	контрольна	1032,45±26,4	1143,84±27,1*	1205,13±25,8*	1260,00±26,3*
	перша основна	1102,49±29,43	1204,83±28,7*	1286,64±26,4*	1355,92±28,6*
		992,15±24,6	1084,37±26,8*	1158,00±28,9*	1220,22±26,7*
	друга основна	1016,60±25,7	1054,79±26,9*	1082,11±27,4*	1108,52±26,4*
Формуюча вправа «кросовери»					
Робоча маса снаряду (m, кг)	контрольна	43,97±6,42*	47,04±7,71*	49,68±6,49*	51,52±8,72*
	перша основна	45,64±6,98	49,32±6,41*	52,48±7,89*	55,40±7,63*
		50,72±6,33	54,80±7,48*	58,33±6,67*	61,56±6,09*
	друга основна	51,49±6,9	57,25±8,3*	62,69±6,9*	68,00±7,5*
Обсяг тренувального навантаження (Wn, кг)	контрольна	663,69±26,4	710,00±26,4*	749,88±26,4*	777,66±26,4*
	перша основна	688,90±24,83	744,45±26,48*	792,15±25,43*	836,22±26,53*
		765,58±23,7	827,16±26,5*	880,45±26,5*	929,20±26,4*
	друга основна	777,20±25,8	864,15±27,6*	946,26±26,4*	1026,56±26,9*

Примітка: * – p<0,05, порівняно з попередніми показниками зростання тренувальних навантажень, що використовувались протягом чотирьох мезоциклів педагогічного дослідження.

Темпи зростання показників сили м'язів грудей у бодібілдерів всіх трьох груп під час виконання вправи базового характеру – «жим лежачи» протягом чотирьох мезоциклів досліджень представлено на **рис. 1**.

Найбільш суттєва позитивна динаміка досліджуваного показника (на 27,4%, p <0,05), порівняно із вихідними даними, спостерігалась у бодібілдерів першої основної групи. Встановлено значно менше зростання показників сили грудних м'язів у бодібілдерів контрольної групи (на 22,9%, p <0,05) та другої основної групи спортсменів (на 11,4%, p<0, 05).

Висновки. Величини показників тренувального навантаження та характеру їх зміни у мезоциклах базової підготовки, в умовах приблизно одного рівня підготовленості спортсменів та однакової структури тренувального заняття, залежать від особливостей тренувальних програм. Застосування у процесі тренувальних занять варіанту програми з поперемінним використанням вправ базового та формуючого характеру протягом не більше двох мікроциклів тренування дозволяє отримати найбільше зростання сили м'язів (на 27,4%, p <0,05) бодібілдерів на даному етапі підготовки.

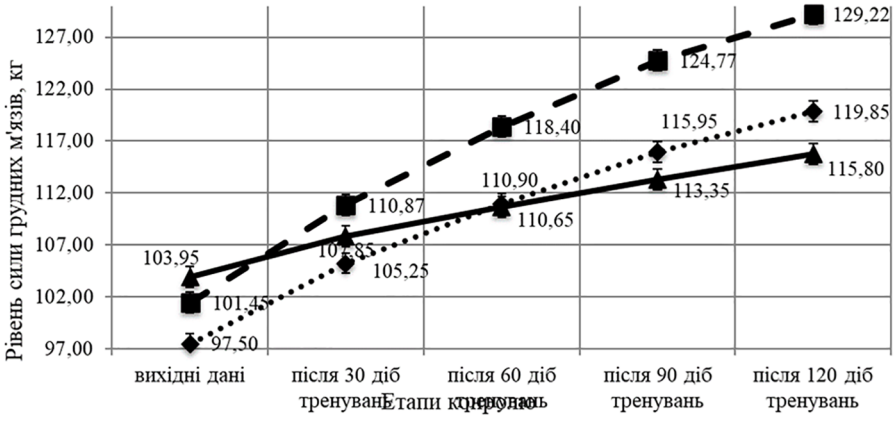

Рис. 1 – Динаміка показників сили м'язів грудей у бодібілдерів під час виконання базової вправи «жим лежачи» в умовах застосування різних тренувальних програм (n=60)

Примітки: ··♦·· – контрольна група; —■ – перша основна група; —▲- друга основна група.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується вивчення необхідності базової підготовки спортсменів різної статі та груп вагових категорій, із дослідженням приросту м'язового поперечнику на даному етапі підготовки.

References

1. Platonov VN *The system of training athletes in the Olympic sport. General theory and its practical applications*. K: Olympic Literature; 2015. 680 p.
2. Chernozub A. Dinamics of the condition of autonomic heart rhythm regulation in athletic trainings. *Eur Int J Sci Technol*. 2013;2(6): 17–22.
3. Dvorkin LS *Power single combats. Athleticism, bodybuilding, powerlifting, kettlebell lifting*. RnD: Phoenix; 2003. 383 p.
4. Oleshko VG. *Preparation of athletes in power sports*. K: "DIA"; 2011. 442 p.
5. Knyazev NV Influence of individual correction of the training load on morphometric and power indicators during recreational bodybuilding. *Physical culture: upbringing, education, training*. 2005;4:62–63.
6. Usychenko VV Characteristics of anthropometric indicators of outstanding athletes specializing in bodybuilding. *Materials of the International Scientific Conference of Postgraduates. Ed by V Manolaki. Chisinau Moldova; 2009*. 2009. p. 326-330.
7. Lapach SN, Babich PN, Chubenko AV. *Statistical methods in biomedical research using Exel*. K: MORION; 2001. 408 p.
8. Slavityak OS. Special features of the structure of trenuvalnyh take young bodybuilders at the stage of cob training. *Bulletin of the Chernigiv National Pedagogical University*. *Series "Pedagogical Sciences, Physical Education and Sport".* 2012;102(2):259-262.
9. Matveev LP *Fundamentals of the general theory of sport and the system of training athletes*. K: Olympic Literature; 1999. 320 p.
10. Ahtiainen JP, Hakkinen K. Strength athletes are capable to produce greater muscle activation and neural fatigue during high-intensity resistance exercise than nonathletes. *J Strength Cond Res*. 2009;23(4):1129-1134. PMID: 19528869. doi: 10.1519/JSC.0b013e3181aa1b72
11. Kozina Zh, Repko O, Ionova O, Boychuk Yu, Korobeinikov V. Mathematical basis for the integral development of strength, speed and endurance in sports with complex manifestation of physical qualities. *J Physical Educ Sport*. 2016;16(1):789-792
12. Tikhorsky OA, Jim VYu. Pobudova of the initial-trenuvular process of high-grade body-dervies in the magal mesocycle of the magal period. *Naukovy chasopis (Kyiv).* 2017;9(91):107-113.
13. Kraemer RR, Castracane VD. Endocrine alterations from concentric vs. eccentric muscle actions: a brief review. *Metabolism.* 2015;64(2):190–201. PMID: 25467839. doi: 10.1016/j.metabol.2014.10.024
14. Hatfield FK *Comprehensive guidance on the development of strength.* Krasnoyarsk: Rotaprint; 1992. 288 p.
15. Helms ER, Fitschen PJ, Aragon AA, Cronin J, Schoenfeld BJ. Recommendations for natural bodybuilding contest preparation: resistance and cardiovascular training. *J Sports Med Phys Fitness*. 2015;55(3):164–178.
16. Jones TW, Howatson G, Russell M, French DN. Performance and neuromuscular adaptations following differing ratios of concurrent strength and endurance training. *J Strength Cond Res*. 2013;27(12):3342–3351. PMID: 24270456. doi.org/10.1519/JSC.0b013e3181b2cf39

УДК 796.894.015.2-052

ДИНАМИКА ПРИРОСТА СИЛОВЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СПОРТСМЕНОВ БОДИБИЛДЕРОВ 18-19 ЛЕТ НА ЭТАПЕ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ БАЗОВОЙ ПОДГОТОВКИ

Славитяк О. С., Ковалева Н. В., Бычков А. Ю., Твелина А. А., Семержян Н. Г., Войченко Л. В., Кравченко В. В.

Резюме. *Цель.* Анализ динамики прироста силовых показателей спортсменов бодибилдеров на этапе специализированной базовой подготовки.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 60 спортсменов в возрасте 18-19 лет. Были сформированы три опытные группы, по 20 спортсменов в каждой. Группы спортсменов были разделены методом обычной выборки, по возрастным, квалификационным и антропометрическим признакам не имели существенных различий между собой. Различия касались предложенных программах тренировочных занятий.

Методы: тестирование для определения максимальной мышечной силы спортсменов; метод контрольного тестирования; количественная оценка величины физической нагрузки спортсменов; математическая обработка результатов.

Результаты исследования. Показатели тренировочных нагрузок бодибилдеров и характер их изменений в условиях одинакового уровня подготовленности и структуры тренировочного занятия зависят от особенностей подобранных средств подготовки (тренировочных программ). Анализ полученных результатов показывает, что в условиях применения второго варианта программы тренировки показатели

рабочей массы снаряда спортсменов существенно изменяются в течение всего периода исследований. Подобная тенденция наблюдается при контроле показателей объема нагрузки, несмотря на то, что наиболее существенный рост этого показателя у бодибилдеров при выполнении упражнений формирующего характера был получен в условиях применения третьего варианта программы тренировок, с использованием методического приема «преждевременное утомление».

Вывод. Темпы роста силовых возможностей основных групп мышц оказались самыми высокими у бодибилдеров второй основной группы благодаря длительному использованию методического приема «преждевременное утомление». При выполнении упражнений формирующего характера темпы роста силовых возможностей составляли 30,9% (p <0,05), тогда как при выполнении упражнений базового характера такой рост был в три раза меньше (10,5%, p <0,05)).

Ключевые слова: преждевременная усталость, бодибилдинг, тренировочные программы, силовые показатели, базовые упражнения, формирующие упражнения.

UDC 796.894.015.2-052

Dynamics of Power Indicators Growth in Bodybuilders of 18-19 Years Old at the Stage of Specialized Basic Training

Slavityak O. S., Kovaleva N. V., Bychkov O. Yu., Tvelina A. O., Semerzhyan M. G. Voichenko L. V., Kravchenko V. V.

Abstract. *The purpose of the study* was the analysis of the growth dynamics of power indicators of athletes-bodybuilders at the stage of specialized basic training.

Materials and methods. The study was conducted from March to the end of June (4 months) 2021. It involved 60 athletes aged from 18 to 19 years. Three research groups were formed, 20 athletes in each. These groups of athletes were divided by the usual sample method and by age. Qualification and anthropometric characteristics did not differ significantly. The only difference was in the proposed training programs.

Theoretical analysis of scientific and methodological literature was carried out. Test control method for determining the maximum muscle strength of athletes to assess the initial level of muscle strength development in the surveyed contingent and determine the characteristics of its dynamics, was used. The obtained data were used to calculate the indicators of the value of the training load of athletes. In addition, method for quantitative assessment of athletes' physical load was used. The mathematical processing of research results was carried out using the software packages IBM SPSS Statistics 20.

Results and discussion. The research results indicate that the values of the training loads indicators of bodybuilders and the nature of their changes in conditions of the same level of athletes' fitness and the structure of the training session depend on the characteristics of the selected training means (training programs). The analysis of the results obtained shows that under the conditions of the second variant of the training program, the indicators of the working mass of the athletes' equipment change more significantly during the entire research period. A similar tendency is observed when monitoring the load volume indicators, despite the fact that the most significant increase in this indicator among bodybuilders when performing formative exercises was obtained under the conditions of using the third variant of the training program, using the "premature fatigue" method.

Conclusion. The growth rates of the strength capabilities of the main muscle groups turned out to be the highest among bodybuilders of the second main group due to the long-term use of the "premature fatigue" method. When performing exercises of a formative nature, the growth rate of strength capabilities was 30.9% (p <0.05), while when performing exercises of a basic nature, such an increase was three times less (by 10.5%, p <0.05).

Keywords: premature fatigue, bodybuilding, training programs, strength indicators, basic exercises, formative exercises.

ORCID and contributionship:

Oleh S. Slavityak : 0000-0002-9779-7997 [A,B,C]
Natalia V. Kovaleva : 0000-0002-3246-9458 [D]
Olexander Yu. Bychkov : 0000-0003-1183-4062 [F]
Alisa Tvelina : 000-0003-3307-5642 [E]
Mykola G. Semerzhyan : 0000-0002-5307-0235 [A]
Liliia V. Voichenko : 0000-0002-3847-336X [B]
Viktoriia V. Kravchenko : 0000-0003-1731-9483 [B]

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

CORRESPONDING AUTHOR
Oleh S. Slavityak
V.A. Sukhomlinsky Nikolaev National University
Department of Sport
24, Nikolska St., Mykolaiv 54006, Ukraine
tel.: +380971215661, e-mail: olegslavitjak88@gmail.com

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

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування