Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Антоненко С. О., Стоянов О. М., Грищенко Г. В., Скоробреха В. З., Капталан А. О. Посттравматичні механізми епілептогенезу	9	***Antonenko S. A., Stoyanov A. N., Gryshchenko G. V., Skorobrekh V. Z., Kaptalan A. O.*** Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis
Жеребятьєв О. С., Войтович О. В., Мотильонок Т. Ю., Егоров А. А., Бурега І. Ю. Активація пуринергічних сигнальних шляхів під час розвитку запальних захворювань кишечника	17	***Zherebyatiev O. S., Voitovich O. V., Motilonok T. Yu., Egorov A. A., Burega I. Yu.*** Activation of Purinergic Signaling Pathways during the Development of Inflammatory Bowel Disease
Медвєдєва М. О., Сафонова І. М., Лазуренко В. В., Тертишнік Д. Ю. Роль і місце інтранатальної ультрасонографії в сучасному акушерстві	27	***Medvedeva M. O., Safonova I. N., Lazurenko V. V., Tertishnik D. Yu.*** The Role and Place of Intranatal Ultrasonography in Modern Obstetrics
Ницзяти Н., Терехова Т. Н., Походенько-Чудакова И. О. Аналитический обзор литературы. Распространенность острых инфекционно-воспалительных заболеваний челюстей у детей и общие принципы комплексного лечения	36	***Nitzjati N., Tserakhava T. N., Pohodenko-Chudakova I. O.*** Analytical Review of Literature. Prevalence of Acute Infectious and Inflammatory Diseases of Jaw in Children and General Principles of Complex Treatment
Походенько-Чудакова И. О., Али Тергам Абдуламир Али, Ядченко В. Н. Распространенность патологии третьих моляров. Современное состояние вопроса	44	***Pohodenko-Chudakova I. O., Ali Thergam Abdulameer Ali, Yadchenko V. N.*** Quantity of Third Molar Pathology. Current State of the Issue
Сотнікова-Мелешкіна Ж. В. Актуальні питання медичного супроводу інноваційних науково-педагогічних проєктів	51	***Sotnikova-Meleshkina Zh. V.*** Current Issues of Medical Support of Innovative Scientific and Pedagogical Projects
Експериментальна медицина і морфологія		
Бамбуляк А. В., Кузняк Н. Б., Дмитренко Р. Р., Ткачик С. В., Гончаренко В. А. Мікроскопічне дослідження біосумісності зразків з вмістом мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини в умовах експерименту	59	***Bambuliak A.V., Kuzniak N.B., Dmitrenko R.R., Tkachik S.V., Honcharenko V.A.*** Microscopic Investigation of Compatibility of Samples Containing Multipotent Mesenchimal Stromal Cells of Additive Tissue in Experimental Conditions
Kozlova Yu. V., Kosharnij A. V., Korzachenko M. A., Kytova I. V. Retrospective Analysis and Current State of Experimental Models of Blast-induced Trauma	66	***Козлова Ю. В., Кошарний А. В., Корзаченко М. А., Китова І. В.*** Ретроспективний аналіз та сучасний стан експериментальних моделей вибухо-індукованої травми
Максимова О. С., Муравський Д. В., Ткач Г. Ф. Структурні особливості репаративної регенерації шкіри щурів зрілого віку за умов хронічної гіперглікемії	72	***Maksymova O. S., Muravsky D. V., Tkach G. F.*** Structural Features of Skin Reparative Regeneration of Mature Rats under the Chronic Hyperglycemia
Носівець Д. С. Вплив нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу на рівень С-реактивного протеїну сироватки крові щурів при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу	79	***Nosivets D. S.*** Influence of *Non-steroidal* Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol on the Level of C-Reactive Protein of Rat Blood Serum in Experimental Equivalents of Hypothyroidism and Osteoarthritis

Сорокіна І. В., Марковський В. Д., Гойденко Н. І., Калужина О. В. Клініко-морфологічний аналіз патології надниркових залоз у Харківському регіоні (за даними архівного матеріалу у період 2015-2019 рр.)	84	***Sorokina I. V., Markovskyi V. D., Goidenko N. I., Kaluzhyna O. V.*** Clinical and Morphological Analysis of Adrenal Glands Pathology in Kharkiv Region (according to Archival Material for the Period 2015-2019)
Клінічна медицина		
Абдуллаєва Н. А., Черепова В. І., Товажнянська О. Л., Лазуренко В. В. Клінічний випадок артеріовенозної мальформації у вагітної жінки	88	***Abdullaeva N. A., Cherepova V. I., Tovazhnyanska O. L., Lazurenko V. V.*** Clinical Case of Arteriovenous Malformation in a Pregnant Woman
Александрова Т. М., Бабак О. Я. Ефективність адеметіоніну при лікуванні пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки	95	***Alexandrova T. N., Babak O. Ya.*** Effects of Ademetionine on Liver Fibrosis, Level of Pentraxin-3 and Metabolic Indicators in Patients with Comorbid Course of Non-alcoholic Liver Disease and Arterial Hypertension
Волотко Л. О. Математичний аналіз оцінки рівня гомоцистеїну в сироватці крові як предиктора розвитку менінгіту в новонароджених із гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи	102	***Volotko L. O.*** Mathematical Analysis of Evaluating the Homocystein Level in Serum as a Predictor of Meningitis Development in Newborn with Hypoxic-Ischemic Injury of the Central Nervous System
Іващук Ю. В. Структурно-функціональний стан лівого шлуночка у хворих з гіпертонічною хворобою та ревматоїдним артритом під впливом різних схем лікування	110	***Ivashchuk Yu. V.*** Structural and Functional State of the Left Ventricle in Patients with Essential Hypertension and Rheumatoid Arthritis under the Influence of Various Treatment Regimens
Козьолкін О. А., Кузнєцов А. А. Можливості клініко-нейровізуалізаційної верифікації прогнозу перебігу гострого періоду спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововиливу на тлі консервативної терапії	117	***Kozyolkin O. A., Kuznietsov A. A.*** Possibilities of Clinical Neurovisualization Verification of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage Acute Period Course Prognosis on the Ground of Conservative Treatment
Колупаєв С. М., Березняк О. П. Гендерні та вікові особливості мінерального складу сечових каменів у пацієнтів з сечокам'яною хворобою	124	***Kolupayev S. M., Bereznyak E. P.*** Gender and Age Characteristics of the Mineral Composition of Urinary Stones in Patients with Urolithiasis
Лазуренко В. В., Мєліхова Т. В. Роль ультразвукової еластографії зсувної хвилі в діагностиці аденоміоза та/або гіперпластичних процесів ендометрія	129	***Lazurenko V. V., Melikhova T. V.*** The Role of Shear Wave Ultrasound Elastography in the Diagnosis of Adenomyosis and / or Hyperplastic Processes of the Endometrium
Луцик А. П., Шоріков Є. І. Діагностична цінність клініко-лабораторних параметрів у діагностиці неспецифічного виразкового коліту	136	***Lutsyk A. P., Shorikov E. I.*** Diagnostic Value of Clinical and Laboratory Parameters in the Diagnosis of Non-Specific Ulcer Colitis
Марута Н. О., Ярославцев С. О. Взаємозв'язок когнітивних дисфункцій з провідними симптомокомплексами при біполярних афективних розладах	141	***Maruta N. O., Iaroslavtsev S. O.*** Relationship of Cognitive Dysfunctions and Leading Symptomocomplexes in Bipolar Affective Disorders
Ніколаєва К. Л. Динаміка маркерів запалення у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування	150	***Nikolaieva K. L.*** Dynamics of Inflammatory Markers in Patients with Pulmonary Hypertension on the Background of COPD combined with Hypertension under the Influence of Treatment

Сажин С. І. Особливості призначення муколітичної терапії у дітей у постнападному періоді бронхіальної астми	158	***Sazhyn S. I.*** Peculiarities of Prescribing Mucolytic Therapy to Children in Post-Attack Period of Bronchial Asthma
Сірчак Є. С., Барані В. Є. Оцінка ефективності замісної ферментної терапії зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит	163	***Sirchak Ye. S., Barani V. Ye.*** Evaluation of Substitution Enzyme Therapy of Exocrine Pancreatic Insufficiency of Pancreatic Gland in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Pancreatitis
Сірчак Є. С., Пацкун С. В. Особливості перебігу діабетичної нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом	170	***Sirchak Y. S., Patskun S. V.*** Peculiarities of the Diabetic Neuropathy Course in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Gastritis
Сухіна О. М., Немальцова К. В., Сухін В. С. Рідкісні променеві ускладнення після лікування раку шийки матки	176	***Sukhina O. M., Nemaltsova K. V., Sukhin V. S.*** Rare Radiation Complications after Treatment of Cervical Cancer
Тарасенко К. В. Особливості перебігу вагітності та характеристика акушерської патології у жінок з ожирінням різного ступеня та фізіологічною масою тіла	182	***Tarasenko K. V.*** Features of Pregnancy and Characteristics of Obstetric Pathology in Women with Obesity of Various Degrees and Physiological Weight
Турчина Н. С., Черенько Т. М. Ефективність противірусної терапії у вторинній профілактиці ішемічного інсульту на тлі маніфестації вірусної інфекції	188	***Turchina N., Cherenko T.*** Effectiveness of Antiviral Therapy in the Secondary Prevention of the Ischemic Stroke on the Background of Viral Infection Manifestation
Фельдман Д. А., Риндіна Н. Г., Кравчун П. Г. Маркери ендотеліальної дисфункції як предиктори ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу	195	***Feldman D. A., Ryndina N. G., Kravchun P. G.*** Markers of Endothelial Dysfunction as Predictors of Complicated Acute Myocardial Infarction in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus
Шкорботун Я. В. Порівняння частоти виявлення окремих рентгенологічних ознак при хронічному верхньощелепному синуситі грибкового та негрибкового ґенезу	202	***Shkorbotun Ya. V.*** Comparison of the Frequency of Detection of Some Radiological Signs in Chronic Maxillary Sinusitis of Fungal and Non-Fungal Origin
Гігієна та екологія		
Antonova O. V., Zemlyakova T. D., Bezub O. V. Biochemical Signs of Children's Microsaturnism	208	***Антонова О. В., Землякова Т. Д., Безуб О. В.*** Біохімічні показники дитячого мікросатурнізму
Горзов Л. Ф., Кривцова М. В., Костенко Є. Я., Калиняк М. М. Мікробний склад повітря кабінетів стоматологічного профілю як фактор поширення внутрішньолікарняних інфекцій	214	***Horzov L. F., Kryvtsova M. V., Kostenko Y. Y., Kalynyak M. M.*** Microbial Composition of Dental Clinics' Air as a Factor of Spread of Nosocomial Infections
Onul N. M., Biletska E. M., Holovkova T. A. Effect of Cadmium Exposure on Male Fertility	218	***Онул Н. М., Білецька Є. М., Головкова Т. А.*** Наслідки впливу кадмію на фертильність чоловіків
Трефаненко І. В., Тимофійчук Л. І., Гречко С. І., Рева Т. В., Шупер В. О. Розповсюдженість кліщів-переносників *borrelia burgdorferi* в ландшафтно-географічних зонах Чернівецької області	224	***Trefanenko I.V., Tymofiichuk L.I., Grechko S.I., Reva T.V., Shyper V.O.*** Prevalence of *Borrelia burgdorferi* Ticks-Ventors in Landscape-Geographical Zones of Chernivtsi Region

Мікробіологія		
Vynohradova K., Gavrylyuk V., Khlopova O., Pohorielova A., Sklyar T., Sokolova I. Monitoring of the Distribution of Antibiotic-Resistant Strains of Microorganisms - Causes of Infectious Processes of Urogenital Cystitis System of Patients	231	***Виноградова К. О., Гаврилюк В. Г., Хлопова О. В., Погорєлова А. М., Скляр Т. В., Соколова І. Є.*** Моніторинг розповсюдження антибіотикорезистентних штамів мікроорганізмів – збудників інфекційних процесів урогенітальної системи пацієнтів
Моделювання в медицині		
Попов А. І., Петренко Д. Є., Яресько О. В. Дослідження напружено-деформованого стану системи «хребет-імплантат» при різних варіантах пухлинного ураження	241	***Popov A., Petrenko D., Yaresko O.*** Study of the Stress-Strain State of the «Spine-Implant» System in Different Types of Tumor Lesions
Стоматологія		
Ільчишин М. П., Фурдичко А. І., Бариляк А. Я., Федун І. Р., Ган І. В. Особливості впливу систем нагрівання тютюну (GLO та IQOS) на стан тканин порожнини рота	247	***Ilchyshyn M. P., Furdychko A. I., Barylyak A. Ya., Fedun I. R., Gan I. V.*** Features of the Influence of Tobacco Heating Systems (GLO and IQOS) on the Oral Tissues Condition
Pohodenko-Chudakova I. O., Maksimovich E. V., Hosseinpour A. M. The Maxillary Artery Definition According to CBCT Data in Patients with Chronic Maxillary Sinusitis	252	***Походенько-Чудакова І. О., Максимович Є. В., Хоссейнпур А. М.*** Верифікація верхньощелепної артерії за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії у пацієнтів з хронічним верхньощелепним синуситом
Слинько Ю. О. Особливості структури малих дефектів зубних рядів дорослого населення Харкова	257	***Slynko Yu. O.*** Peculiarities of the Structure of Dentition Defects in the Adult Population of Kharkiv
Швець І. Є. Реологічні властивості ротової рідини та її мінералізуючий потенціал у осіб з генералізованим пародонтитом на тлі уражень шлунково-кишкового тракту	262	***Shvets I. E.*** Rheological Properties of Oral Fluid and its Mineralizing Potential in Persons with Generalized Periodontitis on the Background of Lesions of the Gastrointestinal Tract
Судова медицина		
Щербак В. В., Сапєлкін В. В., Мусієнко Д. В., Лавриненко О. В., Мельник С. В. Проблема небезпеки вільного обігу зброї під патрон Флобера на прикладі випадку з експертної практики	268	***Shcherbak V., Sapielkin V., Musiyenko D., Lavrynenko O., Melnyk S.*** The Problem of Safety of Free Circulation of Weapons under the Flaubert Cartridge on the Example from Forensic Expert Practice
Фізична терапія та ерготерапія		
Вітомський В. В., Аль-Хавамдех Х. М., Вітомська М. В., Гаврелюк С. В. Порівняння показників терапевтичного альянсу за результатами анкетування кардіохірургічних пацієнтів та їх фізичних терапевтів	275	***Vitomskyi V. V., Al-Hawamdeh K. M., Vitomska M. V., Gavreliuk S. V.*** Comparison of the Therapeutic Alliance Indicators according to the Results of the Survey of Cardiosurgical Patients and their Physical Therapists
Коваль Н. П., Аравіцька М. Г. Ефективність корекції засобами фізичної терапії показників ризику падіння та фізичного статусу в осіб похилого віку зі старечою астенією та метаболічним синдромом	282	***Koval N. P., Aravitska M. G.*** Effect of Physical Therapy on Fall-Risk and Physical Status in Older Adults with Frailty and Metabolic Syndrome
Погляд на проблему		
Омельченко Е. М., Полька О. О., Карамзіна Л. А. Неонатальний скринінг моногенної патології в Україні	292	***Omelchenko E. M., Polka O. O., Karamzina L. A.*** Neonatal Screening for Monogenic Inborn Pathology in Ukraine

Лекції		
Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щеблыкина Н. А., Колесова Т. А., Голик Н. В., Сухоставец Е. В. Герпесвирусы. Часть 1	299	***Nazaryan R. S., Fomenko Yu. V., ScheblykinaN. A., KolesovaT. A., Golik N. V., Sukhostavets E. V.*** Herpesviruses. Part 1
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Беспалова О., Закаляк Н., Колесник Г., Сітовський А., Савчук І. Модель формування деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерапії до здійснення професійної діяльності	308	***Bespalova O., Zakalyak N., Kolesnik A., Sitovskyi A., Savchuk I.*** Model of the Formation of Deontological Readiness of Future Physical and Occupational Therapists for the Implementation of Professional Activities
Єрьоменко Р. Ф., Остапець М. О., Литвиненко Г. Л., Козар В. В., Литвинова О. М. Досвід застосування сучасних методів навчання при викладанні навчальної дисципліни «Лабораторна діагностика» в Національному фармацевтичному університеті	317	***Yeromenko R. F., Ostapets M. O., Litvinenko A. L., Kozar V. V., Litvinova O. M.*** Experience of Application of Modern Educational Methods in Teaching of the Course «Laboratory Diagnostics» in National University of Pharmacy
Такташов Г. С., Грона Н. В., Волошин Я. В., Гомозова О. А., Супрун О. О. Порівняльний аналіз впливу традиційного і дистанційного типів навчання за підсумками дисципліни «Внутрішня медицина» у студентів випускного курсу	323	***Taktashov H., Hrona N., Voloshyn Ya., Homozova O., Suprun O.*** The Comparative Analysis of the Influence of Traditional Education and Distance Learning by the Results of the Discipline “Internal Medicine” in Graduate Students
БІОЛОГІЧНІ НАУКИ		
Ануфрієва Ю. С., Гасюк О. М., Бесчасний С. П. Роль TNF-рецептор-асоційованого фактору (TRAF3) у клітинах імунної системи (огляд)	329	***Anufriieva Y., Hasiuk O., Beschasnyi S.*** Role of TNF-Receptor-Associated Factor (TRAF3) in the Immune System Cells (Review)
Білоусова А. А., Черевач Н. В., Дрегваль О. А., Голодок Л. П., Скляр Т. В. Санітарно-мікробіологічне дослідження рибних продуктів, що реалізуються в м. Дніпро	336	***Bilousova A. A., Cherevach N. V., Dregval O. A., Golodok L. P., Sklyar T. V.*** Sanitary and Microbiological Research of Fish Products Sold in Dnipro city
Вовканич Л. С., Соколовський В. М., Борецький Ю. Р., Бергтраум Д. І., Крась С. І. Точність визначення тривалості кардіоінтервалів при застосуванні програмно-апаратного комплексу «Ритм» в умовах виконання фізичних навантажень	342	***Vovkanych L. S., Sokolovskii V. M., Boretskii Y. R., Berhtraum D. I., Kras S. I.*** Accuracy of Determining the Duration of Cardiointervals when Using the Hardware-Software Complex «Rhythm» in Conditions of Physical Activity
Латіна Г. О., Заікіна Г. Л. Стан поширення та основні напрями профілактики тютюнопаління у підлітків 11-17 років	349	***Latina H. O., Zaikina H. L.*** Evaluation of the Distribution and Basic Directions of Prevention of Tobacco Smoking in Schoolchildren aged 11-17 (Regional Aspect)
Морозенко Д. В., Єрьоменко Р. Ф., Глєбова К. В., Тимошенко О. П., Захар’єв А. В. Порушення метаболізму протеогліканів і колагену у нирках за цукрового діабету: клініко-патогенетичні механізми та лабораторні маркери	355	***Morozenko D. V., Yeromenko R. F., Gliebova K. V., Timoshenko O. P., Zakharyev A. V.*** Disorders of Proteoglycan and Collagen Metabolism in the Kidneys in Diabetes Mellitus: Clinical and Pathogenetic Mechanisms and Laboratory Markers
Селюкова Н. Ю. Віддалені наслідки впливу фетоплацентарної недостатності на стан та функціонування різних систем організму в нащадків (огляд літератури та власні спостереження)	362	***Seliukova N. Yu.*** Long-Term Consequences of the Fetoplacental Insufficiency Influence on the State and Functioning of Different Body Systems in Descendants (Literature Review and Own Research)

Stetska V. O., Moroz O. F., Dovbynchuk T. V., Tolstanova G. M., Zholos A. V. The Role of TRPV4 Cation Channels in Smooth Muscle Contractile Activity in Rats	370	***Стецька В. О., Мороз О. Ф., Довбинчук Т. В., Толстанова Г. М., Жолос О. В.*** Роль TRPV4 катіонних каналів на скоротливу активність гладеньких м'язів щурів
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Огляди		
Manolachi Victor Specifics of the Development of Strength Abilities in Modern Wrestling	378	***Манолакі Віктор*** Особливості розвитку силових здібностей в сучасній боротьбі
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Гузій О. В. Кореляції клінічно значущих та інших суб'єктивних ознак стану організму у висококваліфікованих спортсменів	386	***Guziy O. V.*** Correlations of Clinically Significant and other Subjective Signs of the Body State in Highly Qualified Athletes
Кочина М. Л., Біла А. А., Бондаренко І. Г., Бондаренко О. В. Особливості зміни показників варіабельності серцевого ритму студентів під впливом розумового та фізичного навантаження	396	***Kochyna M. L., Bila A. A., Bondarenko I. G., Bondarenko O. V.*** Features of Change of Students 'Heart Rate Variability Indicators under the Influence of Mental and Physical Load
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Розторгуй М. С., Товстоног О. Ф., Смучок В. Є., Шандригось В. І., Селецький І. В. Удосконалення фізичної підготовленості спортсменів у класичному пауерліфтингу на етапі підготовки до вищих досягнень на основі використання планування компонентів навантаження в групах вправ	404	***Roztorhui M., Tovstonoh O., Smuchok V., Shandrygos V., Seletskyi I.*** Improvement of Physical Preparedness of Athletes in Classic Powerlifting at the Stage of Preparation for Higher Achievements Using Load Components Planning in Exercise Groups

ОГЛЯДИ ЛІТЕРАТУРИ

DOI: 10.26693/jmbs05.06.009
УДК 616.853-085.213: 616.12
Антоненко С. О.[1], Стоянов О. М.[2], Грищенко Г. В.[3], Скоробреха В. З.[2], Капталан А. О.[1]

ПОСТТРАВМАТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ЕПІЛЕПТОГЕНЕЗУ

[1]Український науково-дослідний інститут медицини транспорту, Одеса, Україна
[2]Одеський національний медичний університет, Україна
[3]Чорноморський національний університет ім. Петра Могили, Миколаїв, Україна
santonenko@ukr.net

Одним з найбільш частих і грізних наслідків черепно-мозкової травми є посттравматична епілепсія, яка є основною ідентифікованою причиною симптоматичної епілепсії в молодому віці. Посттравматична епілепсія розвивається в 11-20% людей, які перенесли черепно-мозкову травму, її частота і тяжкість залежить від ступеня ураження центральної нервової системи внаслідок травми мозку, локалізації травматичного вогнища, стану преморбідного фону, наявності соматичної і виникнення коморбідних патології, стану вегетативної нервової системи та ін.

У роботі висвітлюються механізми травми мозку, в тому числі окиснювальний стрес, які призводять до розладу функціонування всіх рівнів нервової системи.

У ранньому періоді після черепно-мозкової травми домінують ішемічні пошкодження центральної нервової системи з розвитком глутаматного каскаду, оксидативного стресу та ін. В результаті всіх патологічних реакцій розвивається дезінтеграція роботи нервової системи з розвитком основних нейропатологічніх синдромів.

У проміжному періоді, при несприятливому перебігу патологічного процесу формуються синдроми роздратування, зокрема епілептізації мозку з можливою появою повторних неспровокованих нападів, а також порушенням більшості психоневрологічних функцій внаслідок надмірних нейронних розрядів.

Формування посттравматичної епілепсії має відстрочений період виникнення вогнища епіактивності на основі каскаду морфофункціонального «перемонтажу» коркових та інших мереж, розладів функціонування нервової системи і залежить від ряду «тригерних» факторів, в т.ч. від характеру, локалізації, ступеня пошкодження, стану антиепілептичної системи і інших чинників стимулюючих генератор гіперзбудження з можливим виникненням вторинних генераторів. При цьому в повній мірі формується патологічна детермінанта, яка «епілептизує» мозок.

Розглядаються питання диференціації посттравматичної епілепсії від інших епілептичних нападів, залежність її розвитку від тяжкості черепно-мозкової травми, основні фактори ризику такого роду епілептогенезу, а також дезорганізації та пошкодження антиепілептичної системи. Описано існуючий широкий спектр судомних нападів, в т.ч. фокальних з урахуванням характерної для черепно-мозкової травми локалізації.

Ключові слова: посттравматичний епілепсія, епілептогенез, фактори ризику

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексних клініко-лабораторних досліджень, здійснених ДП «Український науково-дослідний інститут медицини транспорту МОЗ України» в межах виконання НДР «Удосконалення профілактики та лікування основних екозалежних та професійно обумовлених захворювань на основі вивчення особливостей їх етіології та патогенезу» (№ державної реєстрації 0116U008822) та «Створення єдиної системи збереження соматичного та психічного здоров'я учасників дорожнього руху» (№ державної реєстрації 0118U001849).

Вступ. Посттравматична епілепсія (ПТЕ) є грізним і частим відстроченим ускладненням ЧМТ, основною причиною симптоматичної епілепсії в молодому віці, а також інвалідизації працездатного населення, зниження якості життя.

Симптоматична епілепсія (Е) розвивається у 11-20% людей, які перенесли ЧМТ, її частота і тяжкість залежить від ступеня ураження ЦНС внаслідок ЧМТ, локалізації травматичного вогнища,

стану преморбідного фону, наявності соматичної і виникнення коморбідної патології, стану вегетативної нервової системи (ВНС) та ін. [1-7].

Патогенез розвитку ПТЕ складний та до кінця не вивчений.

У ранньому періоді ЧМТ обов'язковою складовою розвитку патологічного процесу є ішемія нейронів. При цьому «тригерні» механізми – гіперактивація глутаматних (переважно іонотропних, наприклад NMDA) рецепторів, підвищення аж до токсичних рівнів внутрішньоклітинної концентрації вільного кальцію, азотовмісних компонентів (у т. ч. високореактивного оксиду азоту), активація системи цитокінової відповіді, а також різке посилення утворення активних альтеруючих радикалів з симультанним зниженням вираженості ферментативної і не ферментативної ланок антиоксидантного захисту [8]. Останній механізм відомий як «окиснювальний стрес», який ініціює поширену загибель нейронів [9, 10]. Формується замкнуте патологічне коло де чітко простежується каскад взаємопов'язаних реакцій: травматичне пошкодження нейронів сприяє посиленню вироблення збуджуючих нейротрансмітерів, дефіциту макроергічних субстанцій, накопичення вільного кальцію, оксиду азоту, прозапальних цитокінів, ендогенних канабіоїдів та інших субстанцій, що в сукупності «запускають» посилені процеси ліпопероксидації. Активні радикали при цьому дестабілізують роботу клітинних мембран і, тим самим додатково прискорюючи деградацію ліпідів, сприяють надлишковому надходженню глутамату, іонів кальцію та інших альтеруючих компонентів через мікродефекти всередину клітини [11].

Розвивається дезінтеграція функціонування різних органів і систем, що на думку академіка Р. Н. Крижанівського, є провідним механізмом розвитку основних нейропатофізіологічних синдромів [12, 13].

У проміжному періоді ЧМТ поряд з регресом типових симптомів випадіння, при несприятливому перебігу патологічного процесу формуються синдроми роздратування. При цьому крім оболонково-больового, тригемінального, підкоркового, значне місце займає епілептогенез з розвитком синдрому ПТЕ. Паралельно протікають процеси демієлінізації, фрагментації аксонів, формування спайкових процесів, кіст і т. інш. [14].

Наявне напруження гомеостазу і виснаження адаптаційних реакцій призводять до віддалених прогресуючих наслідків з розгортанням вогнищевих та дифузних посттравматичних синдромів [14].

У віддаленому періоді ЧМТ продовжується формування ПТЕ – хронічного захворювання, яке розвинулося після перенесеної травми мозку з повторними нападами які не провокуються та порушеннями рухових, чутливих, вегетативних і психічних функцій, що виникають внаслідок надмірних нейронних розрядів [15-17].

Однак існує думка [18], що термін ПТЕ не розкриває всієї складності та багатогранності пароксизмальних станів, які можуть супроводжувати перенесену ЧМТ. Необхідно враховувати механізми, умови пошкодження, різноманіття зацікавлених структур і систем, локальність або дифузність ураження, а також їх поєднання; статичний і динамічний вплив за типом удару або імпульсу з контактними або інерційними феноменами, деформаціями, змінами обсягу черепа, варіантів лінійного, кутового обертального прискорення, вплив стискаючих і розтягуючих сил та інших механічних ефектів; порушення мозкового кровообігу, ліквородинаміки, нейродінамічних процесів з вивільненням збуджуючих амінокислот, гіперактивацією глутаматних рецепторів, підвищенням до токсичних рівнів концентрації вільного кальцію, азотовмісних компонентів, активних альтеруючих радикалів, а також зниження антиоксидантного захисту, ініціація загибелі нейронів та ін. [19, 20]; обов'язково в патологічний процес втягуються нейроендокринна та імунна система [21].

Складність інтерпретації термінології полягає в тому, що згідно з останньою, під «ПТЕ» можна розглядати будь який епінапад що виник після перенесеної ЧМТ [18]. Т. о. діагноз ґрунтується тільки на наявний факт розвитку епінападу після ЧМТ [18] без урахування його виникнення в паралельному розвитку або існування різних факторів, а також їх комбінації які впливають на епілептогенез.

Ураховуючи що ПТЕ відноситься до симптоматичної Е, остання переважно пов'язана з певною локалізацією патологічного процесу. Тим не менш різні механізми розвитку Е і, зокрема ПТЕ супроводжуються різноманіттям клінічних і параклінічних проявів, у т. ч. частотою, відтермінуванням виникнення і охопленням усього відомого спектру епілептичних пароксизмів [22]. Можливі різні комбінації епінападів з іншими патологічними проявами наслідків ЧМТ [13, 23].

Як було сказано вище, у випадках епінападів раннього періоду на перший план виступають зміни метаболізму і функціонування мозку в екстремальних умовах з розвитком пошкодження судин, аксонів, змін внутрішньочерепного тиску, вазопарезів, вазоспазмів, зміною кровонаповнення, електролітного балансу, кислотно-лужної рівноваги, ліквородинаміки, набрякання і дислокаційного синдромів [13]. Наявність такого роду проявів Е без сумніву найважливіший фактор ризику розвитку ПТЕ.

В. Н. Гримайло і Т. А. Литовченко (2015) [24] вказують на пряму залежність між тяжкістю ЧМТ і

розвитком ПТЕ, особливо протягом перших 5 років після ушкодження мозку.

У загальній структурі Е посттравматичні форми становлять 5-7 %, а з усіх вперше зареєстрованих – 10% [25] та максимальним значенням у молодих осіб. ПТЕ найбільш часта причина Е у контингенту осіб в діапазоні 15-30 років, у цих випадках на її частку припадає 20% від усіх симптоматичних форм Е [16,17]. Є подібні дані про те, що ПТЕ максимально поширена у осіб 15-24 років, причому, в залежності від тяжкості ЧМТ ці показники становлять від 1,9 до 37% [20]. За даними Ding K. et al [22] у США поширеність ПТЕ залежно від тяжкості ЧМТ становить від 2 до 50%.

Критеріями оцінки ступеня пошкодження мозку можуть служити тривалість втрати свідомості, посттравматична амнезія, і дані нейровізуалізації мозку [22].

Згідно загальнопопуляційних досліджень важка ЧМТ підвищує ризик розвитку ПТЕ у 29 разів проти легкої, при якій цей показник збільшується в 1,5 рази [17, 26]. У дітей до 14 років питома вага ПТЕ може скласти до 14% [22], в той час у осіб старше 65 років цей показник дорівнює 8%.

Нейрофізіологічний поліморфізм ПТЕ полягає в тому, що для ЧМТ характерний переважно вогнищевий характер розвитку патологічного процесу, проте останнім часом накопичилося безліч клініко-експериментальних підтверджень наявності дифузного ураження мозку. Ці морфофункціональні зміни співіснують і взаємодіють між собою з різним ступенем переважання [22]. Можливості та умови генерації спонтанної активності нейронів до кінця не вивчені. Однак відомо, що каскад перетворень, таких як спайково-запальний процес, гліоз, нейрогенез, синаптогенез, проліферація нейронів, колатеральний спраутинг, як свого роду морфофункціональний «перемонтаж» корковою мережі стимулюють формування епілептичного вогнища [27-29]. Таке виникнення патологічної детермінанти пояснює можливий тривалий латентний період маніфестації ПТЕ [22].

На думку К. Б. Магницької (2007) [30] необхідно враховувати етапність формування генератора патологічно посиленого збудження (порушення пластичності міжнейрональних процесів, збій ансамблевої діяльності нейронів; генетичну схильність і наявні аномалії розвитку мозку; трофічні розлади; кіндлінг; порушення продукції гальмівних медіаторів; електролітного обміну; зміна складу глії). Дисбаланс концентрації ендогенних біоактивних речовин і наявність епілептизованих нейронів індукують інтактні клітини, об'єднуючи і синхронізуючи їх активність, проте в ранніх стадіях її недостатньо для реалізації пароксизму. У пізніх стадіях послаблюється гальмівні механізми, а потужність генератора патологічного збудження зростає, що дозволяє активувати його слабкими подразниками. Активність зберігається, підтримується і зростає, полегшуючи виникнення подальшого пароксизму. Важливим моментом епілептогенезу є можливість виникнення вторинних генераторів, які з часом можуть домінувати, тим самим визначаючи різноманітність і трансформацію пароксизмів в структурі ПТЕ, а також під впливом протиепілептичних ліків. Кількість вторинних генераторів може збільшуватися, а осередки епіактивності можуть «мігрувати» і мінятися ролями [20, 21, 30].

Генератор гіперзбудження формує патологічну детермінанту, здійснює взаємовідносини з іншими підсистемами ЦНС і «епілептизує» мозок. При формуванні ПТЕ можлива дезорганізація роботи і пошкодження антиепілептичної системи, що проявляється в анатомо-функціональних змінах в хвостатому ядрі, таламусі, склерозі гіпоталамуса, утвореннях кіст в обіч мозочковому просторі, мозочку, незвичайному положенні мигдалин та ін. [30,31].

Є відомості, що епілептогенез залежить від характеру травми мозку з деякими відмінностями. У випадках відкритої ЧМТ – превалюють і втручаються у формування Е рубцеві зміни в ділянках конвекситальних відділів мозку, і в першу чергу кори [16].

При закритій ЧМТ виникають множинні забої, у т. ч. в області гіпокампу. У підсумку незалежно від вогнищ в неокортексі, епіактивність в пошкодженому гіпокампі починає поступово домінувати [16].

У віддаленому періоді виникають відстрочені вторинні ушкодження мозку, в т. ч. накопичення глутамату і появою ексайтотоксичності, дії вільних радикалів та ін. Важливу роль відіграють порушення в імунній системі, а також дезорганізація функцій ВНС [18, 32, 33]. Описано кореляційні зв'язки виникнення Е і ступенем розвитку гідроцефалії, гіпоперфузії скроневої частки. Можливе виникнення ПТЕ при недостатньому формуванні гліального бар'єру в місці пошкодження мозку [34]. Вище перелічене безсумнівно буде сприяти поступовому формуванню судомної активності ЦНС з проявом пароксизмів через кілька років, т. е. можливий тривалий латентний період. Це положення підтверджується статистичними даними про розвиток другого нападу протягом двох років у 18-86% у осіб що перенесли ЧМТ. Ці обставини забезпечують всі підстави для постановки діагнозу ПТЕ.

За термінами маніфестації пароксизмів ПТЕ розподіляється таким чином: 40% в перші 6 місяців; 50-60% – протягом року і 80 % – протягом двох років від моменту ЧМТ. Зв'язок пароксизмів з перенесеною травмою мозку повністю втрачається і

досягає фонового значення при значному часовому інтервалі – до 10-15 років [22].

Особливості будови черепа, причини і механізми травматичного пошкодження обумовлюють найбільш часту локалізацію вогнища зміненої активності нейронів в лобовій і скроневій областях мозку, які в свою чергу є епілептогенними зонами [22]. За даними відео ЕЕГ моніторування [16] встановлено, що вогнища епілептичної активності локалізуються в: скроневої (56%), лобової (36%), тім'яній (5%) та потиличній (3%) частках.

На підставі наявності анатомо-фізіологічних кореляцій травми мозку і епілептиформної активності виділяють лезіональну форму ПТЕ, коли патологічна активність виникає перифокально осередку пошкодження.

Нелезіональна форма симптоматичної Е стосується пошкоджень відділів гіпокампу і переважає в структурі придбаної Е.

Як було сказано вище, ПТЕ охоплює весь спектр існуючих судомних припадків: без зміни свідомості, фокальних – з потьмаренням свідомості, а також білатеральних тоніко-клонічних. Останні судоми як і абсанси зустрічаються значно рідше і можливо, ЧМТ не є їх причиною [22].

На думку В. О. Генералова [35, 36], лезіональний – є основним типом нападів включає в себе фокальні, білатеральні тоніко-клонічні з повільною клініко-енцефалографічною генерацією. Автор вказує на часте поєднання таких нападів з фокальними з та без потьмарення свідомості, при цьому, кожен з них може бути вдруге білатеральними. Фокальні напади дуже різноманітні по своїй клінічній картині – від відхилень у поведінці до тоніко-клонічних судом. Їх легко пропустити через можливі субклінічних проявів, коли відзначають лише суб'єктивні переживання і наявність поведінкових корелятів.

Важливою особливістю скроневих судом є те, що у 2/3 спостереженнях виникають вегетативна, психотична, соматосенсорна, нюхова, смакова та інші види аури. Прояви простих нападів різноманітні і пов'язані з контрлатеральними розрядами в відповідних полях скроневої кори мозку та співвідносні з аурою. Складні напади супроводжуються порушеннями свідомості і можуть починатися з простого. Локалізація вогнища в лобовій частці рідко провокує розвиток аури, переважають моторні компоненти [37].

Хочеться відзначити, що не у кожного пацієнта який переніс ЧМТ, навіть при наявності факторів ризику розвивається ПТЕ. Мабуть слід враховувати генетичну детермінацію. Відомо, що сімейний анамнез підвищує ризик розвитку ПТЕ на 6-17% в порівнянні з 3-4% без нього. Однак вроджена та/або генетична схильність є відносно слабким провокуючим фактором ПТЕ, порівняно з тяжкістю отриманої травми [22]. Найбільш значущими з них для ранніх судом є: молодий вік, особливо діти до 5 років; гостра внутрішньомозкова гематома; дифузний набряк мозку; внутрішньочерепне чужорідне тіло; вогнищевий неврологічний дефіцит; перелом кісток черепа; втрата свідомості в момент травми більше 30 хвилин [16].

До основних факторів ризику розвитку ПТЕ відносять: тривалість коми після ЧМТ більше 7 діб; відсутність реакції на світло одного з зіниць в гострому періоді травми; наявність ранніх нападів в анамнезі (у дорослих); проникаюча ЧМТ; втиснутий перелом черепа; забиття мозку; вогнищевий неврологічний дефіцит; зміщення серединних структур мозку більше 5 мм; преморбідний хронічний алкоголізм; множинні нейрохірургічні втручання; субдуральна гематома; вік старше 65 років; втрата тканини мозку [37, 38].

Згідно з формулою «зважених категорій травм» [38] значна частота розвитку ПТЕ пов'язана з центро-парієтальної локалізацією ЧМТ; ранніми нападами; наявністю внутрішньомозкової гематоми.

Як вже було сказано вище, в умовах важкої ЧМТ з наявністю неврологічних ускладнень пізні припадки можуть реєструватися у 50% пацієнтів. Найбільш високий ризик ПТЕ пов'язаний з вогнепальними пораненнями мозку, пенетрацею оболонок кісткою або металевим предметом, при цьому, ризик формування ПТЕ збільшується до 60% [16].

Також є відомості, що ймовірність виникнення ПТЕ підвищується при великих вогнищах поразки, залучення лобових і скроневих часток [24], множинних білатеральних контузіях (до 66%) [21], вогнепальному нелінійному ураженні двох часток мозку. Ризик ПТЕ підвищений у пацієнтів після геморагічних інфарктів [34], при спонтанної внутрішньомозкової гематоми [40], що можливо підтверджує висунуту Willmore L. J. (1978) [41] гіпотезу про те, що кровотеча в контакті з нервової тканини – важливий фактор розвитку ПТЕ [42].

Протягом першого року після ЧМТ ймовірність розвитку епінападу в 12 разів вище, ніж в популяції [41]. У цей період судомні пароксизми дебютують у 57% пацієнтів, що страждають ПТЕ. Можливо спрацьовує механізм тривалої компенсації (навіть при легкій травмі ЦНС) або спроба регенерації, що призводить до формування патологічних нервових зв'язків, при цьому критичний час виникнення ПТЕ становить до 2 років [22]. Після 5 років від ЧМТ кореляційний зв'язок виникнення епілептичних припадків слабшає і вже не має лінійної залежності [24].

Заключення. У ранньому періоді після ЧМТ домінують ішемічні пошкодження ЦНС з розвитком глутаматного каскаду, оксидативного стресу та ін.

У результаті всіх патологічних реакцій розвивається дезінтеграція різних рівнів ЦНС з розвитком основних нейропатологічних синдромів.

У проміжному періоді, при несприятливому перебігу патологічного процесу формуються синдроми роздратування, в яких значне місце займає епілептогенез, який триває в віддаленому періоді ЧМТ з повторними пароксизмами що не провокуються, а також порушенням психоневрологічних функцій внаслідок надмірних нейронних розрядів.

Незважаючи на те, що ПТЕ відноситься до симптоматичної Е з наявністю осередків, складність патогенезу нормалізує наявність всього відомого спектра епінападів, їх комбінації.

Формування ПТЕ має відстрочений період виникнення вогнища епіактивності на основі каскаду морфофункціонального «перемонтажу» коркових та інших мереж, розладів функціонування нервової системи і залежить від ряду «тригерних» факторів, в т.ч. від характеру, локалізації, ступеня пошкодження, стану антиепілептичної системи та інших чинників стимулюючих генератор гіперзбудження з можливим виникненням вторинних генераторів. При цьому в повній мірі формується патологічна детермінанта, яка «епілептизує» мозок.

Перспективи подальших досліджень. Приведені положення розширяють сучасні уявлення про формування ПТЕ. Необхідність подальшого вивчення основного каскаду морфофункціонального «перемонтажу» коркових мереж, «тригерних» факторів, стану антіепілептичної системи, можливого виникнення вторинних генераторів гіперзбудження, що формує патологічну детермінанту з подальшої «епілептизації» мозку. Вище перелічене дозволить в клініці своєчасно та адекватно впливати на основні ланки епілептогенезу в різні періоди посттравматичної хвороби мозку та запобігати розвитку ПТЕ.

References

1. Stoyanov OM, Muratova TM, Kolesnyk OO, Oliynyk SM. Neyrovehetatyvni rozlady v klinitsi posttravmatychnoi epilepsiyi [Neurovegetative disorders in the clinic of post-traumatic epilepsy]. *Ukr visnyk psykhonevrolohiyi*. 2017; 25(1): 108. [Ukrainian]
2. Stoyanov OM, Kolesnik OO, Mashchenko SS, Antonenko SA. Participation of the vegetative system on paroxismality and formation of posttraummatic epilepsy. *Journal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(11): 889-904.
3. Mamalyga ML. Vozmozhnosti autoregulyaczii czerebral`nogo krovotoka pri khronicheskoj serdechnoj nedostatochnosti i ikh svyaz s proyavleniemyai sudorozhnoj gotovnosti [Possibilities of autoregulation of cerebral blood flow in chronic heart failure and their relationship with the manifestation of l and convulsive readiness]. *Materialy 2 nats kongressa «Kardionevrologiya».* M; 2012. s. 401. [Russian]
4. Mamalyga ML. *Fiziologicheskie osnovy vzaimoobuslovlennykh proczessov v mozge i serdcze* [Physiological bases of interdependent processes in the brain and heart]. Nauchno-prakticheskie i uchebno-metodicheskie rekomendaczii. M: MPGU; 2014. 124 s. [Russian]
5. Matyash MM, Khudenko LI. Travmatichna enczefalopatiya – osoblivosti reabilitatsiyi z vikoristannyam suchasnikh metodiv refleksoterapiyi [Traumatic encephalopathy - features of rehabilitation using modern methods of reflexology]. *Fitoterapiya*. 2014; 2: 30-33. [Ukrainian]
6. Iliev RT, Dostaeva BS. Posttravmaticheskaya epilepsiya [Post-traumatic epilepsy]. *Vestnik KazNMU*. 2015; 2: 385-386. [Russian]
7. Grinenko OG, Zajczev OS, Oknina LB, Urakov SV, Golovteev AL, Potapov AA. Diagnostika i lechenie posttravmaticheskoj epilepsii [Diagnostics and treatment of post-traumatic epilepsy]. *Nevrologiya, nejropsikhiatriya, psikhosomatika.* 2011; 3: 13-17. [Russian]
8. Isaeva RKh, Avtonyuk IA, Gridyakina AV, Evstafeva AE. Immunologicheskie izmeneniya pri cherepno-mozgovoj travme [Immunological changes in traumatic brain injury]. *Mezhdunarodnyj zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovanij*. 2014; 8(2): 41-47. [Russian]
9. Seo W, Oh H. Comparisons of acute physiological parameters influencing outcome in patients with traumatic brain injury and hemorrhagic stroke. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2009; 6(1): 36-43.
10. Niizuma K, Endo H, Chan PH. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction as determinants of ischemic neuronal death and survival. *J Neurochem*. 2009; 109(1): 133-138.
11. Wu L, Xiong X, Wu X, Ye Y, Jian Z, Zhi Z, et al. Targeting Oxidative Stress and Inflammation to Prevent Ischemia-Reperfusion Injury. *Front Mol Neurosci.* 2020; 13: 28. doi: 10.3389/fnmol.2020.00028
12. *Dizregulyaczionnaya patologiya nervnoj sistemy* [Dysregulatory pathology of the nervous system]. Pod red EI Guseva, GN Kryzhanovskogo. M: OOO «Med informaczionnoe agentstvo»; 2009. 512 s. [Russian]
13. Kurbanova SA. *Kliniko-nejrofiziologicheskie osobennosti simptomaticheskoj posttravmaticheskoj epilepsii* [Clinical and neurophysiological features of symptomatic post-traumatic epilepsy]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2007. 18 s. [Russian]
14. Likhterman LB. Klassifikacziya ChMT. Chast 3. Slagaemye diagnoza ChMT i princzipy ego postroeniya [TBI classification. Part 3. Terms of TBI diagnosis and principles of its construction]. *Sudebnaya mediczina*. 2015; 1(4): 34-40. [Russian]

15. Ritter AC, Wagner AK, Fabio A, Pugh MJ, Walker WC, Szaflarski JP, et al. Incidence and risk factors of posttraumatic seizures following traumatic brain injury: A Traumatic Brain Injury Model Systems Study. *Epilepsia.* 2016; 57: 1968-1977. doi: 10.1111/epi.13582
16. Zajczev OS, Grinenko OA, Shaginyan GG. Rannie sudorozhnye pristupy i posttravmaticheskaya epilepsiya [Early seizures and post-traumatic epilepsy]. *Nejrokhirurgiya i nevrologiya Kazakhstana.* 2010; 4(21): 20-24. [Russian]
17. Saviczkij IV, Mironov AA, Myastkovskaya IV. Endotelialnaya disfunkcziya pri posttravmaticheskoj epilepsii [Endothelial dysfunction in post-traumatic epilepsy]. *Jornal of Education, Health and Sport*. 2016; 6(6): 245-252. [Russian]
18. Alekseenko YuV. Posttravmaticheskaya e`pilepsiya: problemy` diagnostiki, lecheniya i profilaktiki [Post-traumatic epilepsy: problems of diagnosis, treatment and prevention]. *Mediczinskie novosti*. 2006; 11: 25-28. [Russian]
19. Bramlett HM, Dirtrich WD. Patofiziologiya ishemicheskogo i travmaticheskogo porazheniya mozga: skhodstvo i razlichiya [Pathophysiology of ischemic and traumatic brain injury: similarities and differences]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy*. 2006; 5: 36-43. [Russian]
20. Volokhova GA, Stoyanov AN, Vastyanov RS. Intensifikacziya proczessov lipoperoksidaczii i ugneteniya aktivnosti antiradikalnykh mekhanizmov kak odnonapravlennye mekhanizmy povrezhdeniya mozga [Intensification of lipid peroxidation processes and inhibition of the activity of antiradical mechanisms as unidirectional mechanisms of brain damage]. *Liky Ukrayini*. 2009; 5(131): 92-97. [Russian]
21. Hertsev VN, Stoyanov AN, Bocherova TI. Applied clinical and pathogenetic aspects of interdisciplinary cooperation in the diagnosis and treatment of concussion of brain. *Journal of Education, Health and Sport*. 2017; 7(5): 913-927.
22. Ding K, Gupta PK, Diaz-Arrastia R. Laskowitz D, Grant G, Eds. *Translational Research in Traumatic Brain Injury*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor and Francis Group; 2016. Chapter 14.
23. Len TK, Neary JP. Cerebrovascular pathophysiology following mild traumatic brain injury. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2011; 31: 85-93.
24. Grimajlo VN, Litovchenko TA, Yakubenko YuV, Markova TV. Osobennosti sindroma vegetativnoj distonii u paczientov s posttravmaticheskoj epilepsiej [Features of vegetative dystonia syndrome in patients with post-traumatic epilepsy]. *Mezhdunarodnyj mediczinskij zhurnal*. 2015; 3: 32-35. [Russian]
25. Barkhatov MV, Nosyrev AV, Dekhtyar AV, Galaktionova MYu. Primenenie preparata Meksidol v kompleksnom lechenii detej s posttravmaticheskoj epilepsiej [Application of the drug Mexidol in the complex treatment of children with post-traumatic epilepsy]. *Byulleten eksperimentalnoj biologii i medicziny.* 2006; 1: 9-13. [Russian]
26. Hervan ST. Epilepsy after brain insult: targeting rpileptogenesis. *Neurology*. 2002; 59(Suppl 5): S21-6. doi: 10.1212/wnl.59.9_suppl_5.s21
27. Benjamins JA, Nedelkoska L, Bealmear B, Lisak RP. ACTH protects mature oligodendroglia from excitotoxic and inflammation-related damage *in vitro*. *Glia.* 2013; 61: 1206-17. doi: 10.1002/glia.22504
28. Gusev EI, Konovalov AN, Skvorczova VI, Gekht AB. *Nevrologiya. Naczionalnoe rukovodstvo* [Neurology. National leadership]. M: GEOTAR-Media; 2013. 1040 s. [Russian]
29. Gardner G. *Struktura razuma: teoriya mnozhestvennogo intellekta* [The structure of the mind: the theory of multiple intelligences]. Per s angl. M: OOO “ID Vilyams”; 2007. 512 s. [Russian]
30. Magniczkaya KB. Epileptogenez i patogeneticheskaya terapiya [Epileptogenesis and pathogenetic therapy]. In: *Epilepsiya u detej: problem i resheniya. Materialy mezhd konf*. Volgograd; 2007. s. 6-13. [Russian]
31. *Patofiziologiya: rukovodstvo k prakt. zanyatiyam* [Pathophysiology: a guide to practice]. Uchebnoe posobie. Pod red VV Noviczkogo, OI Urazovoj. M; 2011. 336 s. [Russian]
32. Vastyanov RS, Shandra OA. Funkczionalna perebudova ta zmina lokalizacziyi korkovikh motornikh nejroni`v v umovakh khronichnoyi epileptichnoyi aktivnosti [Functional overdrive and change of localization of cortical motor neurons in the minds of chronic epileptic activity]. *Tavricheskij mediko-biologicheskij vestnik*. 2012; 15(3): 51-53. [Ukrainian]
33. Bushnik T, Englander J, Wright J, Kolakowsky-Hayner SA. Traumatic brain injury with and without late posttraumatic seizures: what are the impacts in the post–acute phase: a NIDRR Traumatic Brain Injury Model Systems study. *J Head Trauma Rehabil.* 2012; 27: E36–E44. doi: 10.1097/HTR.0b013e318273375c
34. Guzeva VI. *Epilepsiya i neepilepticheskie paroksizmalnye sostoyaniya u detej* [Epilepsy and non-epileptic paroxysmal states in children]. M: OOO «Mediczinskoe informaczionnoe agentstvo»; 2007. 568 s. [Russian]
35. Generalov VO. *Epilepsiya i strukturnye povrezhdeniya mozga* [Epilepsy and structural damage to the brain]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). M; 2010. 35 s. [Russian]
36. Generalov VO, Mishnyakova LP, Fedin AI. Vliyanie lokalizaczii ochaga epilepticheskoj aktivnosti na sroki razvitiya posttravmaticheskoj epilepsii [Influence of localization of the focus of epileptic activity on the timing of the development of post-traumatic epilepsy]. *Materialy X Vserossijskogo sjezda nevrologov*. Yaroslavl; 2006. s. 535. [Russian]

37. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet*. 2013; 382(9905): 1646-1654. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60899-5
38. Feeney DM, Walker AE. The prediction of posttraumatic epilepsy. A mathematical approach. *Arch Neurol*. 1979 Jan; 36(1): 8-12. doi: 10.1001/archneur.1979.00500370038005
39. De Carolis P, D'Alessandro R, Ferrara R, Andreoli A, Sacquegna T, Lugaresi E. Late seizures in patients with internal carotid and middle cerebral artery occlusive disease following ischaemic events. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984; 47(12): 1345-1347. doi: 10.1136/jnnp.47.12.1345
40. Faught E, Peters D, Bartolucci A, Moore L, Miller PC. Seizures after primary intracerebral hemorrhage. *Neurology*. 1989; 39(8): 1089-1093. doi: 10.1212/wnl.39.8.1089
41. Golden N, Darmadipura S, Bagiada NA. The difference in seizure incidences between young and adult rats related to lipid peroxidation after intracortical injection of ferric chloride. *Singapore Med J*. 2010; 51(2): 105-109.
42. Ganz T. Systemic iron homeostasis. *Physiol Rev*. 2013; 93(4): 1721-1741. doi: 10.1152/physrev.00008.2013

УДК 616.853–085.213:616.12

ПОСТТРАВМАТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ ЭПИЛЕПТОГЕНЕЗА

Антоненко С. А., Стоянов А. Н., Грищенко Г. В., Скоробреха В. З., Капталан А. О.

Резюме. Одним из наиболее частых и грозных последствий черепно-мозговой травмы является посттравматическая эпилепсия, которая является основной идентифицированной причиной симптоматической эпилепсии в молодом возрасте. Посттравматическая эпилепсия развивается в 11-20% людей, перенесших черепно-мозговую, ее частота и тяжесть зависит от степени поражения центральной нервной системы вследствие черепно-мозговой травмы, локализации травматического очага, состояния преморбидного фона, наличия соматической и возникновения коморбидной патологии, состояния вегетативной нервной системы и др.

В работе освещаются механизмы травмы мозга, в т.ч. окислительный стресс, приводящие к расстройству функционирования всех уровней центральной нервной системы.

В раннем периоде после травмы мозга доминируют ишемические повреждения центральной нервной системы с развитием глутаматных каскада, оксидативного стресса и др. В результате всех патологических реакций развивается дезинтеграция работы центральной нервной системы с развитием основных нейропатологических синдромов.

В промежуточном периоде, при неблагоприятном течении патологического процесса формируются синдромы раздражения, в частности эпилептизация мозга с возможным появлением повторных неспровоцированных пароксизмов, а также нарушением большинства психоневрологических функций вследствие чрезмерных нейронных разрядов.

Формирование посттравматической эпилепсии имеет отсроченный период возникновения очага эпиактивности на основе каскада морфофункционального «перемонтажа» корковых и других сетей, расстройств функционирования нервной системы и зависит от ряда «триггерных» факторов, в т.ч. от характера, локализации, степени повреждения, состояния антиэпилептической системы и других факторов, стимулирующих генератор гипервозбуждения с возможным возникновением вторичных генераторов. При этом в полной мере формируется патологическая детерминанта, которая «эпилептизирует» мозг.

Рассматриваются вопросы дифференциации посттравматической эпилепсии от других эпилептических пароксизмов, зависимость ее развития от тяжести травматического повреждения мозга, основные факторы риска такого рода эпилептогенеза, а также дезорганизации и повреждения антиэпилептической системы. Описан существующий широкий спектр судорожных припадков, в т.ч. фокальных с учетом характерной для черепно-мозговой травмы локализации.

Ключевые слова: посттравматическая эпилепсия, эпилептогенез, факторы риска.

UDC 616.853–085.213: 616.12

Post-Traumatic Mechanisms of Epileptogenesis

Antonenko S. A., Stoyanov A. N., Gryshchenko G. V., Skorobrekh V. Z., Kaptalan A. O.

Abstract. One of the most frequent and severe consequences of traumatic brain injury is post-traumatic epilepsy, which is the main identified cause of symptomatic epilepsy at a young age. Post-traumatic epilepsy develops in 11-20% of people who have had traumatic brain injury, its frequency and severity depends on the degree of damage to the central nervous system due to traumatic brain injury, the localization of the traumatic

focus, the state of premorbid background, the presence of somatic and comorbid pathology, the state of the autonomic nervous system, etc. According to general population studies, severe traumatic brain injury increases the risk of post-traumatic epilepsy development by 29 times against mild, in which this indicator increases by 1.5 times. In children under 14 years old, the proportion of post-traumatic epilepsy can be up to 14%, while in people over 65 years old, this figure is 8%.

The neurophysiological polymorphism of post-traumatic epilepsy is that traumatic brain injury is characterized by a predominantly focal nature of the development of the pathological process, but recently there have been many clinical and experimental confirmations of the presence of diffuse brain damage. These morphological and functional changes coexist and interact with each other with varying degrees of predominance.

The work highlights the mechanisms of brain injury, including oxidative stress, leading to disruption of the functioning of all levels of the central nervous system.

In the early period after traumatic brain injury, ischemic damage to the central nervous system dominates with the development of glutamate cascade, oxidative stress, etc. As a result of all pathological reactions, disintegration of the central nervous system develops with the development of basic neuropathological syndromes.

In the intermediate period, with an unfavorable course of the pathological process, irritation syndromes are formed, in particular, epileptization of the brain with the possible appearance of repeated unprovoked paroxysms, as well as impairment of most neuropsychiatric functions due to excessive neuronal discharges.

The formation of post-traumatic epilepsy has a delayed period of the emergence of a focus of epiactivity based on a cascade of morphofunctional “rewiring” of cortical and other networks, disorders of the functioning of the nervous system and depends on a number of “trigger” factors, incl. on the nature, localization, degree of damage, the state of the antiepileptic system and other factors stimulating the generator of hyperextension with the possible occurrence of secondary generators. At the same time, a pathological determinant is fully formed, which “epilepsizes” the brain.

Conclusion. The issues of differentiation of post-traumatic epilepsy from other epileptic seizures, the dependence of post-traumatic epilepsy development on the severity of traumatic brain injury, the main risk factors for this type of epileptogenesis, as well as disorganization and damage to the antiepileptic system are considered. The existing wide range of seizures is described, incl. focal, taking into account the localization characteristic of traumatic brain injury.

Keywords: post-traumatic epilepsy, epileptogenesis, risk factors.

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

Стаття надійшла 12.09.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.017
УДК 616.34-002-018.1:577.123.3]-076.5
Жеребятьєв О. С., Войтович О. В., Мотильонок Т. Ю., Егоров А. А. Бурега І. Ю.

АКТИВАЦІЯ ПУРИНЕРГІЧНИХ СИГНАЛЬНИХ ШЛЯХІВ ПІД ЧАС РОЗВИТКУ ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ КИШЕЧНИКА

Запорізький державний медичний університет, Україна
a.zherebiatiev@gmail.com

Запальні захворювання кишечника є хворобою з нечітким патогенезом, пов'язані з основними дефектами імунорегуляції слизової оболонки кишечника які розвиваються у генетично схильних осіб. Ці аномалії часто виникають у зв'язку з мікробним дисбіозом і приводять до необмеженого запалення кишечника та інших тканин.

Це призводить до довготермінової захворюваності та, можливо, до смерті дорослих та дітей. Зменшення запалення та відновлення імунної толерантності при запальних захворюваннях кишечника залишаються головною терапевтичною метою. Проте, існуюча терапія запальних захворюваннях кишечника все ще значною мірою залежить від широкомасштабної імуносупресії. Наприклад, близько половини пацієнтів, які отримують антитіла проти TNF, демонструють суттєву клінічну відповідь. Ці поліпшення часто є самообмеженими, проте, на жаль, збільшується ризик опортуністичних інфекцій. Ектонуклеотидази зокрема сімейства CD39, мають значний вплив на динамічну рівновагу прозапального позаклітинного АТФ, нуклеотидів АДФ та імуносупресивного потенціалу аденозинуклеозидів. CD39 відіграє домінуючу роль у пуринергічній регуляції запалення судин, тромбозу та імунної відповіді у таких умовах.

В огляді буде зосереджено увагу на імуномодуляції CD39 на Т-клітинах та інших імунних клітинах як генетичними факторами, так і факторами навколишнього середовища при запальних захворюваннях кишечника та експериментальному коліті, включаючи нові ролі природних метаболітів, таких як білірубін. Також буде коротко розглянуто роль експресії CD39 на екзосомах та мікрочастинках, у контролі запалення в кишечнику та ролі мікробіома. Буде розглянуто зростаючу важливість інших НТФД-аз сімейства CD39 у контролі запалення кишечника.

Огляд літератури з власними даними присвячений опису останніх досягнень у галузі вивчення пуринергічних сигнальних шляхів пов'язаних з порушенням імунної регуляції в патогенезі запальних захворюваннях кишечника. Увага в цьому огляді зосереджена на нових аспектах функцій CD39 та пов'язаних нуклеозидтрифосфатдифосфогідролаз (НТФД-аз) при розвитку запальних захворюваннях кишечника.

Ключові слова: аденозин, АТФ, Е-НТФД-аза (екто-нуклеозидтрифосфатдифосфогідролаза), запальні захворювання кишечника, лімфоцити.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках наукової роботи кафедри мікробіології, вірусології та імунології Запорізького державного медичного університету «Роль порушень взаємовідносин лімфоїдного та епітеліального компартментів імунної системи слизових оболонок в розвитку експериментальної патології», № держ. реєстрації 0112U005642.

Вступ. Запальні захворювання кишечника (ЗЗК) є хворобою з нечітким патогенезом, пов'язані з основними дефектами імунорегуляції слизової оболонки кишечника які розвиваються у генетично схильних осіб. Такі аномалії часто виникають у зв'язку з мікробним дисбіозом, і приводять до необмеженого запалення кишечника та інших тканин. Це призводить до довготермінової захворюваності та, можливо, до смерті дорослих та дітей. Зменшення запалення та відновлення імунної толерантності при ЗЗК залишаються головною терапевтичною метою. Проте, існуюча терапія ЗЗК все ще значною мірою залежить від широкомасштабної імуносупресії. Наприклад, у половини пацієнтів, які отримують антитіла проти TNF, спостерігається значне зменшення клінічних симптомів. Ці поліпшення часто є самообмеженими, проте, на жаль, збільшується ризик опортуністичних інфекцій. Ектонуклеотидази, зокрема сімейства CD39, мають значний вплив на динамічну рівновагу прозапального позаклітинного АТФ, нуклеотидів АДФ та імуносупресивного потенціалу аденозинуклеозидів. CD39 відіграє домінуючу роль у пуринергічній регуляції запалення судин, тромбозу та імунної відповіді у таких умовах. Увага буде зосереджена на імуномодуляції CD39 Т-лімфоцитів та інших клітин імунної системи обумовленої як генетичними факторами, так і факторами навколишнього середовища при ЗЗК та експериментальному коліті, включаючи вплив природних метаболітів, таких як білірубін. Також буде коротко розглянута роль експресії CD39 на екзосомах та мікрочастинках, у контролі запалення в кишечнику та ролі мікробіома, та буде розглянута зростаюча важливість

інших НТФД-аз сімейства CD39 у контролі запалення кишечника.

Огляд пуринергічних сигнальних шляхів. Позаклітинні нуклеотиди (наприклад, АТФ, УТФ, АДФ, НАД), і похідні нуклеозидів (наприклад, аденозин з АТФ), які регульовано вивільняються із більшості клітин, щоб забезпечити первинні та основні компоненти для пуринергічних відповідей [1]. За таких умов цей процес включає панексини, які є консервативними трансмембранними каналами, що пропускають іони та малі молекули. Наприклад, панексин-1 канал опосередковує вивільнення АТФ з активованих Т-клітин та дендритних клітин, або регулює розвиток апоптозу. В умовах запального стресу, високі рівні АТФ та інших нуклеотидів або нуклеозидів вивільняються у позаклітиний простір за допомогою панексинів (наприклад конексін 43) після екзоцитозу, як з гранул тромбоцитів, так і при активній клітинній загибелі. Ці позаклітинні нуклеотидні/нуклеозидні медіатори зв'язуються із специфічними пуринергічними рецепторами, які є основою для цих сигнальних шляхів. Практично всі імунні клітини експресують множинні пуринергічні/піримідинергічні рецептори типу 2 (P2) до нуклеотидів та аденозинових або пуринергічних рецепторів типу 1 (P1) [2]. Було ідентифіковано принаймні сім іонотропних (P2X1-7), вісім метаботропних (P2Y1,2,4,6,11-14), а також чотири аденозинових підтипів рецепторів (A1, A2A, A2B, A3) [3]. Рецептори P2X і P2Y11 переважно активуються позаклітинним АТФ; P2Y2 — АТФ й УТФ; P2Y1, P2Y12 і P2Y13 — АДФ; P2Y4 — УТФ. Екстрацелюлярний АТФ та пов'язані з ним похідні нуклеотиди відіграють важливу роль як сигнальні молекули. Ці прозапальні медіатори беруть участь як в автокринній, так і паракринній регуляції клітинного метаболізму, міграції, проліферації та апоптозу через сигнальні шляхи, ініційовані рецепторами P2Y і P2X. Позаклітинні нуклеотиди також можуть слугувати як субстрат для ектонуклеотидаз, які генерують імуносупресивний аденозин, після фосфогідролізу через ектоензими на клітинній мембрані з каталітичними доменами, які розташовані екстрацелюлярно. CD39 — прототип сімейства екто-нуклеозидтрифосфатдифосфогідролаз (E-НТФД-ази) (EC 3.6.1.5). Ці білки містять групу ектоферментів, які гідролізують екстрацелюлярні нуклеозидні три- та дифосфати. Один важливий ектонуклеотидазний ланцюг або каскад ініціюється цими нуклеозидтрифосфатидазами, а потім закінчується екто-5'-нуклеотидазою (CD73, EC 3.1.3.5) [4]. Як приклад, АМФ може бути фосфорильований за допомогою ектоаденилаткінази [5]. Ці та інші ектоферменти гідролізують позаклітинні нуклеотиди, для генерації нуклеотидів та нуклеозидів, які в свою чергу активують інший P2, а потім аденозинові рецептори. У той час як позаклітинний АТФ, як правило, забезпечує прозапальні сигнали, позаклітинний аденозин який виробляється при розпаді АТФ/АДФ/АМФ, має сильну імуносупресивну дію, опосередковану аденозинергічною відповіддю та опосередкованими цАМФ ефектами. Отже, події, викликані аденозином, часто можуть мати протилежні наслідки для тих, що спостерігаються при первинному P2-опосередкованими ефектами [6]. Описані інші ектоферменти нуклеотидів з гідролазною або естеразною активністю, що розміщені на поверхні клітин. До них відносяться екто-нуклеотидпірофосфатфосфодіестерази (E-НПП-ази; EC 3.1.4.1, КФ 3.6.1.9, і група аутотаксинів), CD38, НАД-глікогідролази, лужна і кисла фосфатази, діаденозинполіфосфатгідролази, аденілаткінази, нуклеозиддіфосфаткиназа, і потенційні екто-F1-Fo АТФ-синтази [7]. Недавні роботи також показали, що E-НПП-1 каталізує перетворення НАД і АДФ-рибози для генерації АМФ [8]. Крім того, також очевидно, що екто-5-нуклеотидаза/CD73 разом з аденозиндезаміназою-1 і 2 (ADA1 і 2 (другий тільки у людини); EC 3.5.4.4 і 3.5.4.2) генерує і потім перетворює аденозин в інозин. Ці шляхи тісно регулюють місцеву, периклітинну та позаклітинну концентрацію аденозину, а також необхідні для внутрішньоклітинного синтезу нуклеотидів, отриманих з проміжних продуктів, цими та іншими катаболічними шляхами [7]. У короткостроковій перспективі, опосередковані P2R АТФ-опосередкованні ефекти та пов'язані сигнальні шляхи рецепторів викликають раптові патофізіологічні зміни, що впливають на гострі запальні процеси. Постійна активація P2R-сигнальних шляхів впливає на пізні імунні реакції, що приводить до хронічних запальних захворювань та загострення фіброзу [9]. Імуносупресія в короткі терміни опосередковується генерацією аденозину, в той час як фіброз, який спостерігається при хронічному запаленні, може бути пов'язаний з необмеженним вивільненням аденозину. Невідповідний контроль цієї пуринергічної діяльності може вплинути на запалення, а також фіброгенні реакції, при хронічних процесах, таких як ЗЗК.

Клітинна імуномодуляція та CD39. Є дані про те, що вроджений і адаптивний імунітет може бути модульований позаклітинним аденозином, який виділяється у відповідь на сигнали, що утворюються при порушенні цілістності тканини, та позаклітинних нуклеотидів, таких як АТФ або нікотинамідаденіннуклеотид. Після зв'язування з багатьма пуринергічними/піримідинергічними (P2Y і P2X) рецепторами типу 2, АТФ може впливати на клітинний метаболізм, міграцію, проліферацію та апоптоз. Транскрипційна регуляція ектонуклеотидаз CD39 та CD73, поряд з підвищеною

інфільтрацією імунної клітини на пошкоджених ділянках призводить до перетворення домінуючого в навколишньому середовищі P2 до одного, пов'язаного із зниженням рівня нуклеотидів та переходом до більш переважаючих аденозинергічних реакцій. CD39 експресується на ендотеліоцитах та Т-регуляторних клітинах, де цей ектофермент пригнічує їх активність через генерацію аденозину [10]. CD39 також експресується субпопуляціями клітин пам'яті з ефекторною функцією [11] і протизапальними моноцитами M2 [12]. Крім того, індукція CD39 на Th17 рияє регуляторній актвності цих клітин. Такі Th17 клітини експресують CD39 і надають функціональні особливості Treg, включаючи експресію FOXP3 на високих рівнях і пригнічення проліферації клітин відповіді та вивильнення прозапальних цитокинів [13]. Незважаючи на набуття регуляторних властивостей, такі B-супресор-подібні Th17 (supTh17) клітини також зберігають певні ефекторні властивості Th17, включаючи продукцію IL-17 та низький рівень рецептора аденозину A2A [13]. Через підвищену експресію аденозиндезамінази, ці супресивні Th17 клітини ефективно гідролізують нуклеозидний аденозин у дещо більш прозапальні похідні інозину, а отже, проявляють дуалістичний фенотип. Слід зазначити, що інозин може активувати A3-рецептори і викликати дегрануляцію тучних клітин, що додатково регулює хемотаксис нейтрофілів і макрофагів [14]. Попередні дослідження Esplugues та співавт. показали, що Th17 в той час коли вони все ще експресують IL-17A і IL-17F, також стають здатними вивільняти IL-10 та проявляти B-супресорну відповідь. Ці клітини мають класичні функції Th17 при надбанні типових властивостей Treg, включаючи експресію CD39, вказуючи на те, що ця підгрупа лімфоцитів може мати подвійну функцію залежно від оточення. Однак позаклітинні нуклеотиди можуть бути і негативними модуляторами імунітету. Дійсно, хронічне повторення впливу нижчих рівнів позаклітинних нуклеотидів, як правило, пригнічує імунітет і запалення [15].

CD39 і регуляція арилгідрокарбоновими рецепторами (AhR) та HIF-1α. Арилгідрокарбоновий рецептор (AhR) широко експресований на різних клітинах та специфічних патернах активації, що регулюють E-НТФД-ази на імуноцитах, мієлоїдних клітинах, ендотеліальних та паренхіматозних клітинах *in vivo* та *in vitro* [16]. Лігування AhR діоксинами в присутності TGFβ стимулює Foxp3^{+} індуковані Treg, що може пригнічувати функції Т-клітин реципієнта через CD39 [17]. Активація AhR може сприяти утворенню CD39^{+} клітин регуляторного типу Th17, а також регуляторних Т-клітин типу 1 або Tr1-клітин, які експресують високий рівень IL-10. Регуляція CD39 залежить від лігування AhR на імунних клітинах. AhR додатково контролюється гіпоксією та HIF-1α, як у випадку з клітинами Tr1 [18]. Крім того, гіпоксичні властивості самі по собі можуть активізувати пуринергічну сигнальну систему шляхом регуляції експресії CD39, як це показано в моделі ішемії серця, при якій транскрипція CD39 контролюється Sp-1 [19], і через індукцію HIF-1α CD73, яка в остаточному підсумку, перетворює АМФ в аденозин [20]. Показано також, що аденозинергічні A2BR-опосередковані відповіді, які є протизапальними та цитопротекторними, включають подальші взаємодії HIF-1α та циркадний ритмовий протеїн PER2 [21]. Адже існують важливі сезонні патерни, що пов'язують загострення ЗЗК з освітленням та циркадними ритмами. Також і відмінності експресії генів циркадного типу в нормальній та ушкодженій патологічним процесом слизовою оболонкою кишечника при ЗЗК. Такі дерегульовані гени, наприклад PER1 та PER3, можуть мати патофізіологічну відповідність і можуть запропонувати нові терапевтичні підходи, такі як застосування мелатоніну при таких умовах захворювання [22]. В останні кілька десятиліть з'ясувалося що білірубін, як побічний продукт гемового каталізу та пігмент, має властивості сильного антиоксиданта. Білірубін, як виявилося, має імуномодулюючі властивості, які конкурують з його окислювальною здатністю. Це пояснює здатність білірубіну пригнічувати запалення при ЗЗК, як було показано, що розвиток жовтяниці пригнічує запалення товстої кишки. Отже, обмеження рівня CD39 та/або дисфункції AhR скасовують захисні ефекти некон'югірованного білірубіну при експериментальному коліті та у пацієнтів із ЗЗК. При індукованому декстраном сульфатом натрію коліті (DSS-індукованому коліті), введення некон'югірованного білірубіну системно призвело до пом'якшення активності захворювання, особливо під час відновлення, покращених показників гістологічного дослідження та збільшення виробництва IL-10 за допомогою інтраепітеліальних CD4-клітин товстої кишки. Ці позитивні ефекти були скасовані у Entpd1$^{-/-}$ та AhRd мишах, в яких спостерігається дисфункція AhR [23]. Примітно, що некон'югірований білірубін не сприяє посиленню CD39, FOXP3 та імуносупресивної дії у клітинах Th17, виділених при ЗЗК, які додатково демонструють дефект біологічної активності AhR. Поняття про те, що позитивний вплив лігації AhR опосередковується за допомогою індукції CD39, також підтверджується недавньою роботою Goettel et al. в контексті експериментального коліту [24]. Введення метилового ефіру 2- (1′H-індол-3′-карбоніл) -тіазол-4-карбонової кислоти, іншого ендогенного ліганда AhR, запобігає Т-клітинно-опосередковане пошкодження тканин у гуманізованих мишах. Цей ефект пов'язаний із збільшенням частки CD39^{+}

CD4 лімфоцитів, секвестрованих у стінці кишечника. Можна припустити, що посилення сигналів від AhR під впливом природних/ендогенних лігандів може представляти нові стратегії для корекції дисфункції Th17 при ЗЗК.

Досліджені особливості експресії AhR в ізольованих лімфоїдних вузликах (ІЛВ) і власній пластинці слизової оболонки ворсинок (ВПСОВ) клубової кишки щурів лінії Wistar у нормі та в умовах розвитку експериментального гострого ілеїту. Аналіз серійних зрізів клубової кишки контрольних щурів лінії Wistar, попередньо інкубованих з моноклональними антитілами до AhR, показав, що сумарна щільність AhR^+-лімфоцитів у ВПСОВ становила 32±1 на 1 мм^2, що на 38% менше, ніж в ІЛВ. Було встановлено, що розвиток експериментального гострого ілеїту супроводжувався вірогідним збільшенням сумарної щільності популяції AhR^+-лімфоцитів в ІЛВ на 25% ($p<0,05$).

Пуринергічні/аденосинергічні відповіді при ЗЗК та експериментальному коліті. Враховуючи імуносупресивні властивості аденозину, в контексті ЗЗК та експериментальних моделей коліту була оцінена модуляція пуринергічних сигналів, які стримують запалення. Те, що аденозин може бути ключовим імунним медіатором, який контролює запалення при ЗЗК, було підтверджено дослідженнями із застосуванням сульфасалазину та метотрексату. Обидва препарати, працюють, принаймні частково, за допомогою аденозинзалежних механізмів. Крім того, введення прямих агоністів рецептору аденозину A2A може пом'якшувати перебіг коліту у мишей при адоптивному перенесенні CD45RB ^{high} клітин, а також пригнічує продукцію прозапальних цитокінів (IL-2, IFNγ і TNFα), але не протизапальних цитокінів (IL-10 та TGFβ) [25]. Також, пряма активація рецептора аденозину A2B також може стимулювати вивільнення IL-10 кишковими епітеліальними клітинами, що пов'язано з пом'якшеням перебігу DSS-індукованого коліту [26]. Зміни в виробленні аденозину, ті, які пов'язані з генетичними делеціями CD39 або CD73, призводять до більш серйозного перебігу експериментального коліту у мутантних мишей. Видалення CD39 у мишей призводить до загострення DSS-індукованого та іншого експериментального коліту, тоді як трансгенна зверхекспресія, як виявляється, покращує перебіг захворювання [27]. Експресія CD39 на ендотеліальних або імунних клітинах приводить до контролю гемостатичних та імунобіологічних реакцій, які, як видається, порушуються при ЗЗК. Одинокі нуклеотидні поліморфізми, що знаходяться поряд з промоторною ділянкою CD39, були пов'язані з низьким рівнем мРНК CD39, які призводить до схильності хвороби Крона [28]. Пов'язане зменшення рівня експресії CD39 і, як наслідок, зниження рівня аденозину, ймовірно, пов'язане з порушенням $CD4^+$ $CD25^{high}$ регуляторних Т-клітин в процесі захворювання. На відміну від цього, експресія CD73 на Treg у людей, здається, перебиває принаймні частково наслідок впливу навколишнього середовища, наприклад, патогенних мікроорганізмів, дієтичних або мікробіологічних елементів [29]. Це свідчить про те, що адаптаційні імунні ознаки більше детермінуються генеимчно, тоді як протилежні вроджені імунні ознаки залежать більше від факторів навколишнього середовища. Незалежно, вроджені чи набуті дефекти приводять до зниження рівня CD39, вони можуть призвести до аутореактивності Т-клітин через відсутність імуномодулюючого аденозину.

CD39 та екзосоми при ЗЗК. Мікрочастинки (екзосоми або позаклітинні везикули, МЧ) вивільняються з клітин у кров або в місті запалення в кишковому тракті. Ці МЧ можуть бути виділені з крові, тканинних рідин або зразків фекалій. Залежно від клітинного походження, кишкові МЧ експресують маркери поверхні клітин і містять білок/РНК з про- або протизапальними властивостями. Крім того, ці МЧ являють собою спосіб зв'язку, через який клітини кишечника можуть впливати на мікробіом. Нещодавно були повідомлення, що позаклітинні везикули, отримані з товстої кишки у пацієнтів із ЗЗК, демонструють прозапальні властивості, оскільки ці МЧ містять високі рівні мРНК та білків IL-6, IL-8, IL-10 та TNF-α, і сприяють міграція макрофагів [30]. Також було показано, що CD39 асоціюється з циркулюючими МЧ і може прямо або опосередковано впливати на активність клітин. Оточуючі клітини можуть поглинати МЧ, що вивілнилися з місця запалення і була виявлена активність Е-НТФД-аз у циркулюючих МЧ, виділених з плазми людини [31]. Найголовніше, що мРНК всередині МЧ може бути задіяна цими клітинами та в подальшому перемішуватися. Властивості МЧ, отриманих від пацієнтів з ЗЗК, є механізмом для деяких регіональних варіацій запалення. Також була показана роль CD39 у складі МЧ як модулятора при обміні регуляторними сигналами між лейкоцитами та судинними клітинами [32]. Особливе зацікавлення становить програмування ліній клітин для вивільнення МЧ з фенотипічними характеристиками, такими як IL-10-індуковані протизапальні CD39-експресуючі МЧ з дендритних клітин.

Елементи мікробіому — трансплантація фекалій для корекції дисбактеріозу та аберрантних пуринергічних шляхів. Визнано, що коменсальна мікробіота відіграє важливу роль у контролі імунної відповіді у контексті ЗЗК та експериментального коліту. Різні молекули опосередковують ефекти мікробіома на імунну відповідь, у тому числі довголанцюгові жирні кислоти та

похідні триптофану, які також викликають активацію AhR. Показано, що екстрацелюлярний АТФ, вивільнений комменсальними бактеріями, активізує пуринергічні запальні шляхи, сприяючи диференціровці кишкових клітин Th17 [33]. NLRP3 інфламасома каталізує вивільнення активних IL-1 та IL-18 у відповідь на різноманітні ендогенні або екзогенні сигнали небезпеки. Одним із таких сигналів є АТФ, який активізує NLRP3 інфламасому в дендритних клітинах через механізм, опосередкований P2X7R [34]. Цікаво, що похідні аденозину самі по собі можуть також активувати шлях A2AR / CREB / HIF-1α, який також необхідний для стійкої продукції IL-1 після початкової активації запалення [35]. Важливість NLRP3 інфламасоми у відповіді Т-клітин може бути підкреслена зменшенням реакцій Th1 та Th17, що спостерігаються у NLPR3-дефіцитних мишей. CD39 також, впливає на NLRP3-асоційований контроль Т-клітинного імунітету [18]. І навпаки, деякі патогенні бактерії експресують ектонуклеотидази, які можуть модулювати імунну відповідь через дію на пуринергічний сигнальний шлях. Різноманітні бактерії також вивільняють фактори, які викликають експресію CD39 на імунних клітинах [36]. Взагалі, ці висновки дозволяють припустити, що позаклітинний АТФ та його похідні, продуковані мікроорганізмами та клітинами господаря у відповідь на мікробні молекули, такі як агоністи TLR, можуть відігравати важливу роль у контролі взаємозв'язку між організмом господаря та коменсальною мікробіотою. Ця тема, присвячена ролі ектонуклеотидазів у взаємодії з патогенами, була розглянута раніше Samson та співавт. [37]. Загальновизнано, що мікробіом при ЗЗК, зокрема хворобі Крона, характеризується зменшенням різноманітності, особливо фірмікутів та бактероїдів. Нещодавно було проведено дослідження передачі мікробіоти кишечника від здорових людей до хворих із ЗЗК, щоб визначити, чи це може усунути дисбактеріоз та зменшити запалення слизової оболонки. Ті пацієнти, які мали клінічну відповідь, продемонстрували суттєві зрушення у мікробному складі фекалій по відношенню до відповідного профілю донора, і також збільшилась кількість Treg [38]. Подальша робота ведеться для вивчення метаболізму нуклеотидів та пуринів у цих пацієнтів після трансплантації фекалій та переносу мікробіому. Останні дослідження показали потенційну актуальність мікобіома при колітах [39]. Нещодавно було показано, що *Saccharomyces cerevisiae* посилює перебіг експериментального коліту та збільшує проникність кишечного бар'єра у мишей. Встановлено, що колонізація дріжджів покращує метаболізм пурину в організмі стерильних тварин, що призводить до збільшення вивільнення сечової кислоти. Важливо відзначити, що лікування тільки сечовою кислотою посилило перебіг захворювання та підвищило проникність кишечника. Ця цікава область дослідження є дещо суперечливою враховцючи що *Saccharomyces cerevisiae* також може розглядатися як пробіотик, оскільки він здатен обмежувати адгерентні інвазивні кишкові палички у CEACAM6-експресуючих мишей [40].

Інші НТФД-ази, що експресуються в шлунково-кишковому тракті та відіграють роль при ЗЗК. Дія екто-АТФази в кишечнику переважно спостерігається в кровоносних судинах, імунних клітинах, вісцеральних гладких м'язах та нервовій системі кишечника[41]. Хоча CD39 є основною Е-НТФД-азою, яка експресується ендотелієм та імунними клітинами, відзначено, що НТФД-аза2 та НТФД-аза3 в значній мірі відповідають за активність АТФази в м'язах і нервовій системі. Крім того, Kusu та співавт. повідомили про експресію НТФД-ази7 епітеліальними клітинами тонкого кишечника мишей [42]. НТФД-аза2 і НТФД-аза3 є двома ектоферментами родини Е-НТФД-аз що знаходяться на клітинних мембранах, і які мають значну структурну гомологію та функціональну подібність до CD39 [43]. Ензиматична активність НТФД-ази3 аналогічна ферменту CD39; тоді як НТФД-аза2 має значно слабку АДФазну активність [44]. НТФД-аза7 також відома як LALP1 і традиційно вважається ендо-апіразою. Чи експресується вона на плазматичній мембрані у людей, поки ще повністю не підтверджено [45]. Як НТФД-аза2, так і НТФД-аза3, експресуються в нервових тканинах [46]. У кишечнику експресія НТФД-ази2 найбільше відзначається на гліальних клітинах, тоді як НТФД-аза3 локалізується на глії, так і на нейронах. Генетичне видалення Е-НТФД-ази2 призводить до загострення DSS-індукованого експериментального коліту, у цих мутантних мишей, які не експресують НТФД-азу2. Цей результат пов'язаний із збільшенням кількості прозапальних макрофагів у власній пластинки кишечника. Подібним чином, нульові миші по Е-НТФД-азі3, у яких не вистачає експресії НТФД-ази3, мають більш виражену анемію порівняно з диким типом у цій самій DSS-індукованій моделі коліту. Виникаючі ролі НТФД-ази2 і НТФД-ази3 при ЗЗК надалі підтримують інноваційну концепцію нейроімунної взаємодії [46]. Ця взаємодія може функціонувати на декількох рівнях. Отже, АТФ передає сигнали як серед нейронів у ентеральних і підслизових гангліях через P2X2 і P2Y1 рецептори, так і між нервовими та гладком'язовими клітинами через P2Y1 рецептори, що інгібують мускулатуру [47]. АТФ також може активувати іонотропні рецептори P2X7 в макрофагах, дендритних клітинах та нейтрофілах, що, у свою чергу, індукує збирання NLRP3 інфламасоми і вивільнення інтерлейкінів

IL-1β і IL-18 [48]. Крім того, було показано, що позаклітинний АТФ опосередковує зв'язок між нейронами, глією та сприяє підтриманню кишкового гомеостазу та гомеостазу слизової оболонки [49]. У недавньому дослідженні Gabanyi та співавт. було показано, що кишкові нейрони в м'язовому шарі може опосередковувати поляризацію тканинних резидентних макрофагів до тканезахисного фенотипу [50]. Пуринергічні сигнальні шляхи можуть бути важливим механізмом, що модулює цю взаємодію. Kusu та співавт. запропонували, що існує ще один механізм, коли пуринергічні сигнальні шляхи в кишечнику може модулювати імунітет організму господаря [51]. Команда з Університету Осака зазначила, що НТФД-аза7, яка експресується на кишкових епітеліальних клітинах, модулює вміст АТФ в просвіті кишечника. Миші, нульові по Е-НТФД-азі7 і НТФД-аза7-дефіцитні миші, не можуть позбутися просвітнього АТФ, який продукується комменсальною мікробіотою. Як наслідок, це посилює розвиток прозапальних Th17 клітин, що призводить до більш важкого фенотипу в моделях експериментального аутоімунного енцефаломієліту. Проте необхідно визначити, чи така імунна дизрегуляція має значення у розвитку ЗЗК людини.

Заключення. Ця оглядова публікація підсумувала роль аберратних пуринергічних сигнальних шляхів при ЗЗК та показала, як можна застосовувати фармакологічну модуляцію пуринергічних сигнальних шляхів, вивільнення аденозину, модуляцію AhR та HIF-1α для лікування цих захворювань. Вплив на пуринергічні сигнальні шляхи може бути використане у лікуванні ЗЗК шляхом використання розчинних ектонуклеотидазів, агоністів аденозинових рецепторів або активаторів HIF-1α. У даному огляді підкреслено, як таргетинг CD39 (та відповідних ектонуклеотидаз) для модуляції пуринергічних та аденозинергічних сигнальних шляхів може мати серйозні наслідки щодо впливу на запальний інфільтрат при ЗЗК (через агоністи аденозинового рецептора та/або CD39 або пов'язаних ектонуклеотидаз). Ці пуринергічні механізми, що беруть участь як у генерації аденозину, так і у вилученні позаклітинних нуклеотидів, є критично важливими для регулювання тромбоутворення, і, найголовніше, для прогресування запалення, а отже, мають значний терапевтичний інтерес.

Перспективи подальших досліджень. Дослідити особливості експресії AhR в кишечнику щурів лінії Wistar у нормі та в умовах розвитку експериментального коліту.

References

1. Graziano L. Binding to DNA of the RNA-polymerase II C-terminal domain allows discrimination between Cdk7 and Cdk9 phosphorylation. *Nucleic Acids Res*. 2009 Mar; 37(4): 1260-1268. doi: 10.1093/nar/gkn1061
2. Burnstock G, Knight GE. Cellular distribution and functions of P2 receptor subtypes in different systems. *Int Rev Cytol*. 2004; 240: 31-304. doi: 10.1016/S0074-7696(04)40002-3
3. Burnstock G. Purinergic signaling and vascular cell proliferation and death. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Mar 1; 22(3): 364-73. doi: 10.1161/hq0302.105360
4. Resta R, Yamashita Y, Thompson LF. Ecto-enzyme and signaling functions of lymphocyte CD73. *Immunol Rev*. 1998 Feb; 161: 95-109. doi: 10.1111/j.1600-065x.1998.tb01574.x
5. Holger K.E, Michail V.S, Simon C.R. Purinergic Signaling during Inflammation. *N Engl J Med*. 2012 Dec 13; 367(24): 2322-2333. doi: 10.1056/NEJMra1205750
6. Beldi G, Enjyoji K, Wu Y, Miller L, Banz Y, Sun X, et al. The role of purinergic signaling in the liver and in transplantation: effects of extracellular nucleotides on hepatic graft vascular injury, rejection and metabolism. *Front Biosci*. 2008 Jan 1; 13: 2588-603. doi: 10.2741/2868
7. Robson SC, Sévigny J, Zimmermann H. The E-NTPDase family of ectonucleotidases: Structure function relationships and pathophysiological significance. *Purinergic Signal*. 2006 Jun; 2(2): 409-30. doi: 10.1007/s11302-006-9003-5
8. Alberto LH, Antonella C, Gianluca Z, Santina B, Valeria Q, Andrea ZA. CD38/CD203a/CD73 ectoenzymatic pathway independent of CD39 drives a novel adenosinergic loop in human T lymphocytes. *Oncoimmunology*. 2013 Sep 1; 2(9): e26246. doi: 10.4161/onci.26246
9. Cekic C, Linden J. Purinergic regulation of the immune system. *Nat Rev Immunol*. 2016 Mar; 16(3): 177-92. doi: 10.1038/nri.2016.4
10. Deaglio S, Dwyer KM, Gao W, Friedman D, Usheva A, Erat A, et al. Adenosine generation catalyzed by CD39 and CD73 expressed on regulatory T cells mediates immune suppression. *J Exp Med*. 2007 Jun 11; 204(6): 1257–1265. doi: 10.1084/jem.20062512
11. Dwyer KM, Hanidziar D, Putheti P, Hill PA, Pommey S, McRae JL, et al. Expression of CD39 by human peripheral blood CD4+ CD25+ T cells denotes a regulatory memory phenotype. *Am J Transplant*. 2010 Nov; 10(11): 2410-20. doi: 10.1111/j.1600-6143.2010.03291.x

12. Cohen HB, Briggs KT, Marino JP, Ravid K, Robson SC, Mosser DM. TLR stimulation initiates a CD39-based autoregulatory mechanism that limits macrophage inflammatory responses. *Blood*. 2013 Sep 12; 122(11): 1935-45. doi: 10.1182/blood-2013-04-496216
13. Kamyshnyy AM, Grynevych YV, Degen AS, Topol YA, Buga TM. Th17-kletki i ikh rol v razvitii autoimmunnykh zabolevaniy [Th17 cells and their role in the development of autoimmune diseases]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2011; 6: 81-87. [Russian]
14. Jin X, Shepherd RK, Duling BR, Linden J. Inosine binds to A3 adenosine receptors and stimulates mast cell degranulation. *J Clin Invest*. 1997; 100(11): 2849-2857. doi:10.1172/JCI119833
15. Di Virgilio F, Boeynaems JM, Robson SC. Extracellular nucleotides as negative modulators of immunity. *Curr Opin Pharmacol*. 2009; 9(4): 507-513. doi:10.1016/j.coph.2009.06.021
16. Gao L, Dong L, Whitlock JP Jr. A novel response to dioxin. Induction of ecto-ATPase gene expression. *J Biol Chem*. 1998 Jun 19; 273(25): 15358-65. doi: 10.1074/jbc.273.25.15358
17. Gandhi R, Kumar D, Burns EJ, Nadeau M, Dake B, Laroni A, et al. Activation of the aryl hydrocarbon receptor induces human type 1 regulatory T cell-like and Foxp3(+) regulatory T cells. *Nat Immunol*. 2010 Sep; 11(9): 846-53. doi: 10.1038/ni.1915
18. Mascanfroni ID, Yeste A, Vieira SM, Burns EJ, Patel B, Sloma I, et al. IL-27 acts on DCs to suppress the T cell response and autoimmunity by inducing expression of the immunoregulatory molecule CD39. *Nat Immunol*. 2013 Oct; 14(10): 1054-63. doi: 10.1038/ni.2695
19. Hart ML, Gorzolla IC, Schittenhelm J, Robson SC, Eltzschig HK. SP1-dependent induction of CD39 facilitates hepatic ischemic preconditioning. *J Immunol*. 2010; 184(7): 4017-4024. doi:10.4049/jimmunol.0901851
20. Hart ML, Grenz A, Gorzolla IC, Schittenhelm J, Dalton JH, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factor-1α-dependent protection from intestinal ischemia/reperfusion injury involves ecto-5'-nucleotidase (CD73) and the A2B adenosine receptor. *J Immunol*. 2011 Apr 1; 186(7):4367-74. doi: 10.4049/jimmunol.0903617
21. Eckle T, Hartmann K, Bonney S, Reithel S, Mittelbronn M, Walker LA, et al. Adora2b-elicited Per2 stabilization promotes a HIF-dependent metabolic switch crucial for myocardial adaptation to ischemia. *Nat Med*. 2012 Apr 15; 18(5): 774-82. doi: 10.1038/nm.2728
22. Stein AC, Gaetano JN, Jacobs J, Kunnavakkam R, Bissonnette M, Pekow J. Northern Latitude but Not Season Is Associated with Increased Rates of Hospitalizations Related to Inflammatory Bowel Disease: Results of a Multi-Year Analysis of a National Cohort. *PLoS One*. 2016; 11(8): e0161523. doi: 10.1371/journal.pone.0161523
23. Quintana FJ, Basso AS, Iglesias AH, Korn T, Farez MF, Bettelli E, et al. Control of T(reg) and T(H)17 cell differentiation by the aryl hydrocarbon receptor. *Nature*. 2008 May 1; 453(7191): 65-71. doi: 10.1038/nature06880
24. Goettel JA, Gandhi R, Kenison JE, Yeste A, Murugaiyan G, Sambanthamoorthy S, et al. AHR Activation Is Protective against Colitis Driven by T Cells in Humanized Mice. *Cell Rep*. 2016 Oct 25; 17(5): 1318-1329. doi: 10.1016/j.celrep.2016.09.082
25. Naganuma M, Wiznerowicz EB, Lappas CM, Linden J, Worthington MT, Ernst PB. Cutting edge: Critical role for A2A adenosine receptors in the T cell-mediated regulation of colitis. *J Immunol*. 2006 Sep 1; 177(5): 2765-9. doi: 10.4049/jimmunol.177.5.2765
26. Frick JS, MacManus CF, Scully M, Glover LE, Eltzschig HK, Colgan SP. Contribution of adenosine A2B receptors to inflammatory parameters of experimental colitis. *J Immunol*. 2009; 182(8): 4957-4964. doi:10.4049/jimmunol.0801324
27. Doherty GA, Bai A, Hanidziar D. CD73 is a phenotypic marker of effector memory Th17 cells in inflammatory bowel disease. *Eur J Immunol*. 2012; 42(11): 3062-3072. doi: 10.1002/eji.201242623
28. Friedman DJ, Künzli BM, A-Rahim YI, Sevigny J, Berberat PO, Enjyoji K, et al. From the Cover: CD39 deletion exacerbates experimental murine colitis and human polymorphisms increase susceptibility to inflammatory bowel disease. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2009 Sep 29; 106(39): 16788-93. doi: 10.1073/pnas.0902869106
29. Mangino M, Roederer M, Beddall M. Innate and adaptive immune traits are differentially affected by genetic and environmental factors. *Nat Commun.* 2017; 8: 13850. doi: 10.1038/ncomms13850
30. Mitsuhashi S, Feldbrügge L, Csizmadia E, Mitsuhashi M, Robson SC, Moss AC. Luminal Extracellular Vesicles (EVs) in Inflammatory Bowel Disease (IBD) Exhibit Proinflammatory Effects on Epithelial Cells and Macrophages. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Jul; 22(7): 1587-95. doi: 10.1097/MIB.0000000000000840
31. Jiang ZG, Wu Y, Csizmadia E, Feldbrügge L, Enjyoji K, Tigges J, et al. Characterization of circulating microparticle-associated CD39 family ecto-nucleotidases in human plasma. *Purinergic Signal*. 2014 Dec; 10(4): 611-8. doi: 10.1007/s11302-014-9423-6
32. Banz Y, Beldi G, Wu Y, Atkinson B, Usheva A, Robson SC. CD39 is incorporated into plasma microparticles where it maintains functional properties and impacts endothelial activation. *Br J Haematol*. 2008 Aug; 142(4): 627-37. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07230.x
33. Atarashi K, Tanoue T, Ando M, Kamada N, Nagano Y, Narushima S, et al. Th17 Cell Induction by Adhesion of Microbes to Intestinal Epithelial Cells. *Cell*. 2015 Oct 8; 163(2): 367-80. doi: 10.1016/j.cell.2015.08.058

34. Baron L, Gombault A, Fanny M. The NLRP3 inflammasome is activated by nanoparticles through ATP, ADP and adenosine. *Cell Death Dis.* 2015; 6: e1629. doi: 10.1038/cddis.2014.576
35. Ouyang X, Ghani A, Malik A, Wilder T, Colegio OR, Flavell RA, et al. Adenosine is required for sustained inflammasome activation via the A_2A receptor and the HIF-1α pathway. *Nat Commun.* 2013; 4: 2909. doi: 10.1038/ncomms3909
36. Wang Y, Telesford KM, Ochoa-Repáraz J, Haque-Begum S, Christy M, Kasper EJ, et al. An intestinal commensal symbiosis factor controls neuroinflammation via TLR2-mediated CD39 signalling. *Nat Commun*. 2014 Jul 21; 5:4432. doi: 10.1038/ncomms5432
37. Sansom FM, Robson SC, Hartland EL. Possible effects of microbial ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolases on host-pathogen interactions. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2008 Dec; 72(4): 765-81. doi: 10.1128/MMBR.00013-08
38. Vaughn BP, Vatanen T, Allegretti JR, Bai A, Xavier RJ, Korzenik J, et al. Increased Intestinal Microbial Diversity Following Fecal Microbiota Transplant for Active Crohn's Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2016 Sep; 22(9): 2182-90. doi: 10.1097/MIB.0000000000000893
39. Chiaro TR, Soto R, Zac Stephens W. A member of the gut mycobiota modulates host purine metabolism exacerbating colitis in mice [published correction appears in *Sci Transl Med*. 2017; 9(380): eaaf9044. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf9044
40. Sivignon A, de Vallée A, Barnich N, Denizot J, Darcha C, Pignède G, et al. Saccharomyces cerevisiae CNCM I-3856 prevents colitis induced by AIEC bacteria in the transgenic mouse model mimicking Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Feb; 21(2): 276-86. doi: 10.1097/MIB.0000000000000280
41. Lavoie EG, Gulbransen BD, Martín-Satué M, Aliagas E, Sharkey KA, Sévigny J. Ectonucleotidases in the digestive system: focus on NTPDase3 localization. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2011 Apr; 300(4): G608-20. doi: 10.1152/ajpgi.00207.2010
42. Kusu T, Kayama H, Kinoshita M, Jeon SG, Ueda Y, Goto Y, et al. Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7 controls Th17 cell responses through regulation of luminal ATP in the small intestine. *J Immunol*. 2013 Jan 15; 190(2): 774-83. doi: 10.4049/jimmunol.1103067
43. Zimmermann H, Zebisch M, Sträter N. Cellular function and molecular structure of ecto-nucleotidases. *Purinergic Signal.* 2012; 8(3): 437-502. doi: 10.1007/s11302-012-9309-4
44. Heine P, Braun N, Heilbronn A, Zimmermann H. Functional characterization of rat ecto-ATPase and ecto-ATP diphosphohydrolase after heterologous expression in CHO cells. *Eur J Biochem*. 1999 May; 262(1): 102-7. doi: 10.1046/j.1432-1327.1999.00347.x
45. Shi JD, Kukar T, Wang CY, Li QZ, Cruz PE, Davoodi-Semiromi A, et al. Molecular cloning and characterization of a novel mammalian endo-apyrase (LALP1). *J Biol Chem*. 2001 May 18; 276(20): 17474-8. doi: 10.1074/jbc.M011569200
46. Wink MR, Braganhol E, Tamajusuku AS, Lenz G, Zerbini LF, Libermann TA, et al. Nucleoside triphosphate diphosphohydrolase-2 (NTPDase2/CD39L1) is the dominant ectonucleotidase expressed by rat astrocytes. *Neuroscience*. 2006; 138(2): 421-32. doi: 10.1016/j.neuroscience.2005.11.039
47. Gallego D, Gil V, Martínez-Cutillas M, Mañé N, Martín MT, Jiménez M. Purinergic neuromuscular transmission is absent in the colon of P2Y(1) knocked out mice. *J Physiol*. 2012; 590(8): 1943-1956. doi: 10.1113/jphysiol.2011.224345
48. Gombault A, Baron L, Couillin I. ATP release and purinergic signaling in NLRP3 inflammasome activation. *Front Immunol*. 2013 Jan 8; 3: 414. doi: 10.3389/fimmu.2012.00414
49. Fields RD, Stevens B. ATP: an extracellular signaling molecule between neurons and glia. *Trends Neurosci*. 2000 Dec; 23(12): 625-33. doi: 10.1016/s0166-2236(00)01674-x
50. Gabanyi I, Muller PA, Feighery L, Oliveira TY, Costa-Pinto FA, Mucida D. Neuro-immune Interactions Drive Tissue Programming in Intestinal Macrophages. *Cell*. 2016 Jan 28; 164(3): 378-91. doi: 10.1016/j.cell.2015.12.023
51. Kusu T, Kayama H, Kinoshita M, Jeon SG, Ueda Y, Goto Y, et al. Ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase 7 controls Th17 cell responses through regulation of luminal ATP in the small intestine. *J Immunol*. 2013 Jan 15; 190(2): 774-83. doi: 10.4049/jimmunol.1103067

УДК 616.34-002-018.1: 577.123.3] -076.5

Жеребятьев А. С., Войтович А. В., Мотиленок Т. Ю.,
Егоров А. А. Бурега И. Ю.

АКТИВАЦИЯ ПУРИНЕРГИЧЕСКОГО СИГНАЛЬНОГО ПУТИ ВО ВРЕМЯ РАЗВИТИЯ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ КИШЕЧНИКА

Резюме. Воспалительные заболевания кишечника являются заболеваниями с нечетким патогенезом, связанными с основными дефектами иммунорегуляции слизистой оболочки кишечника, развивающихся у генетически предрасположенных лиц. Эти аномалии часто возникают в связи с микробным

дисбиозом, и приводят к неограниченному воспалению кишечника и других тканей. Это приводит к долгосрочной заболеваемости и, возможно, к смерти взрослых и детей. Уменьшение воспаления и восстановление иммунной толерантности при воспалительных заболеваниях кишечника остаются главной терапевтической целью.

Однако, существующая терапия воспалительных заболеваний кишечника все еще в значительной степени зависит от широкомасштабной иммуносупрессии. Например, около половины пациентов, получающих антитела против TNF, демонстрируют существенный клинический ответ. Эти улучшения часто являются самоограниченными, однако, к сожалению, увеличивается риск оппортунистических инфекций. Ектонуклеотидазы в частности семейства CD39, оказывают значительное влияние на динамическое равновесие провоспалительного внеклеточного АТФ, нуклеотидов АДФ и иммуносупрессивного потенциала аденозинуклеозидов. CD39 играет доминирующую роль в пуринергической регуляции воспаления сосудов, тромбоза и иммунного ответа в таких условиях.

Будет сосредоточено внимание на имуномодуляции CD39 на Т-клетках и других иммунных клетках как генетическими факторами, так и факторами окружающей среды при воспалительных заболеваниях кишечника и экспериментальном колите, включая новые роли естественных метаболитов, таких как билирубин. Также будет кратко рассмотрена роль экспрессии CD39 на экзосомах и микрочастицах, в контроле воспаления в кишечнике и роли микробиома. Наконец, будет рассмотрена возрастающая роль других НТФД-аз семейства CD39 в контроле воспаления кишечника.

Обзор литературы с собственными данными посвящен описанию последних достижений в области изучения пуринергических сигнальных путей, связанных с нарушением иммунной регуляции в патогенезе воспалительных заболеваний кишечника. Внимание в этом обзоре сосредоточено на новых аспектах функций CD39 и связанных нуклеозидтрифосфатдифосфогидролаз (НТФД-аз) в развитии воспалительных заболеваний кишечника.

Ключевые слова: аденозин, АТФ, Э-НТФД-аза (экто-нуклеозидтрифосфатдифосфогидролаза), воспалительные заболевания кишечника, лимфоциты.

UDC 616.34-002-018.1: 577.123.3] -076.5

Activation of Purinergic Signaling Pathways during the Development of Inflammatory Bowel Disease

Zherebyatiev O. S., Voitovich O. V., Motilonok T. Yu., Egorov A. A., Burega I. Yu.

Abstract. Inflammatory bowel disease is an important illness of unclear pathogenesis associated with major defects in mucosal immunoregulation and develops in genetically susceptible individuals. These abnormalities often occur in association with microbial dysbiosis and result in unfettered inflammation of the intestine and extraintestinal tissues. Such events result in long-term morbidity and possibly even death, in otherwise healthy adults and children. Dampening inflammation and re-establishing immune tolerance in inflammatory bowel disease remain the major therapeutic goal.

However, existing inflammatory bowel disease therapies albeit providing recent advances, still largely rely on broad-based immunosuppression. For example, only around half of the patients treated with anti-TNF agents show substantive clinical responses. These improvements are often self-limited, while unfortunately increasing the risk of opportunistic infections.

The purpose of the study was to investigate the control of mucosal immune responses, which are based on fundamental signaling pathways. Long-term interests in the regulation of purinergic signaling are now being leveraged to develop innovative and hopefully non-toxic therapies for inflammatory bowel disease. This review and the accompanying articles in this special issue address new therapeutic concepts in inflammatory bowel disease, as based on recent, linked work in hypoxia and purinergic signaling, mucosal barrier functions and microRNA biology.

In several recent, comprehensive reviews, have already addressed the biological functions of ectoenzymes, such as CD39, CD73, and CD38, in the regulation of purinergic signaling and control of extracellular adenosine levels. Others, have noted the importance of these mechanisms in immunomodulation, as in cancer and inflammation. The ectonucleotidases of the CD39 family, in particular, have major impacts on the dynamic equilibrium of proinflammatory extracellular ATP, ADP nucleotides vs. the immunosuppressive potential of adenosine nucleosides. CD39 plays a dominant role in purinergic regulation of vascular inflammation, thrombosis, and the immune response in such settings.

The relevance and importance of these purinergic signaling pathways in selected neoplastic states (lymphoma and chronic leukemia) and inflammatory diseases (sepsis and autoimmunity) have been already

alluded to in recent work. A brief synopsis of the major components of purinergic signaling; chiefly for those not familiar to this field, will focus on very recent work detailing the immunomodulation of CD39 on T cells and other immune cells by both genetic and environmental factors in the setting of inflammatory bowel disease and experimental colitis, inclusive of the new roles for natural metabolites such as bilirubin, and will also briefly cover the role of CD39 expression on exosomes and microparticles, in control of inflammation in the gut and touch on the relevance of the microbiome. Lastly, it will cover the emerging importance of other NTPDases of the CD39 family and speculate on their role in controlling gut inflammation.

Conclusion. Review of the literature with own data is devoted to description of the recent advances in the study purinergic signaling pathways implicated in immune dysregulation, in the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Our focus in this review is on novel aspects of the functions of CD39 and related nucleoside triphosphate diphosphohydrolases in inflammatory bowel disease.

Keywords: adenosine, ATP, E-NTPDase (ecto-nucleoside triphosphate diphosphohydrolase family, inflammatory bowel disease, lymphocytes.

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

Стаття надійшла 05.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.027
УДК 618.232- 618.432-07
Медвєдєва М. О.[1], Сафонова І. М.[1], Лазуренко В. В.[2], Тертишнік Д. Ю.[2]

РОЛЬ І МІСЦЕ ІНТРАНАТАЛЬНОЇ УЛЬТРАСОНОГРАФІЇ В СУЧАСНОМУ АКУШЕРСТВІ

[1] Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна
[2] Харківський національний медичний університет, Україна
urology.kharkiv@gmail.com

Інтранатальна ультрасонографія вважається допоміжним методом, проте його використання може мати певну значущість в оцінюванні клінічної ситуації й для ухвалення рішення щодо тактики ведення пацієнтки. Цей метод рекомендований для визначення положення і передлежання плоду, у разі утруднення при пальпації, для визначення наявності серцебиття плоду, якщо неможливо або важко виконати це іншим методом, за наявності кров'яних виділень із статевих шляхів, для визначення передлежання або передчасного відшарування плаценти.

Важлива інтранатальна ультрасонографія для визначення тактики подальшого ведення пологів після народження першого плоду при багатоплідній вагітності. Проте існують і суперечливі позиції. Вважається, що інтранатальна ультрасонографія недоцільна й неінформативна для визначення маси плоду в пологах, хоча за її допомогою можна контролювати просування плоду по родовому каналу; для визначення функціонального стану плоду в пологах із застосуванням ефекту Допплера, хоча в деяких випадках це єдиний спосіб дізнатися про стан плоду; для виявлення колізій і обвивання пуповиною, хоча це важливий момент в пологах двійнятами або при дистресі плода.

Але інформативність інтранатальної ультрасонографії недостатньо вивчена і може використовуватися в клінічній практиці тільки після проведення наукових досліджень, особливо у випадках оцінки стану рубця на матці, для прогнозування результатів індукції пологів шляхом виміру довжини шийки матки перед родозбудженням; для оцінки просування голівки в другому періоді пологів з метою вибору методу розродження (через природні пологові шляхи або кесарів розтин), а також для прогнозу розрахункового часу завершення другого періоду пологів.

Впровадження принципів доказової медицини в ультразвукову діагностику при акушерсько-гінекологічній практиці дозволяє розробляти сучасні диференційовані підходи до антенатального моніторингу за наявності чинників високого перинатального ризику, проте даних для використання інтранатальної ультразвукової діагностики украй недостатньо. На сьогодні використання ультрасонографії в пологах представлене Міжнародним співтовариством ультразвуку в акушерстві і гінекології (ISUOG) у вигляді гайдлайна.

Використання інтранатальної ультрасонографії вимагає додаткового оснащення пологових відділень апаратурою, а також навчання фахівців для отримання необхідної кваліфікації. Проте, впровадження ультразвукового контролю перебігу пологів в клінічну практику може стати ефективним шляхом зниження рівня перинатальної патології і фінансових витрат, пов'язаних з виходжуванням новонароджених.

Ключові слова: інтранатальна ультрасонографія, ведення пологів, положення і передлежання плоду.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної НДР кафедри променевої діагностики Харківської медичної академії післядипломної освіти «Сучасна променева діагностика в акушерсько-гінекологічній практиці» № державної реєстрації 0119U002240.

Вступ. Інтранатальна ультрасонографія вважається допоміжним методом, проте його використання може мати певну значущість в оцінюванні клінічної ситуації й для ухвалення рішення щодо тактики ведення пацієнтки. Цей метод рекомендований для визначення положення і передлежання плоду, у разі утруднення при пальпації, для визначення наявності серцебиття плоду, якщо неможливо або важко виконати це іншим методом, за наявності кров'яних виділень із статевих шляхів для визначення передлежання або передчасного відшарування плаценти. Також можливе використання ультрасонографії для визначення довжини шийки матки при передчасних пологах, особливі до 34 тижнів вагітності [1, 2].

Важлива інтранатальна ультрасонографія для визначення тактики подальшого ведення пологів після народження першого плоду при багатоплідній вагітності. Проте існують і суперечливі позиції. Вважається, що інтранатальна ультрасонографія недоцільна й неінформативна для визначення маси плоду в пологах, хоча за її допомогою можна контролювати просування плоду по родовому каналу; для визначення функціонального стану плоду в пологах із застосуванням ефекту Допплера,

хоча в деяких випадках це єдиний спосіб дізнатися про стан плоду; для виявлення колізій і обвивання пуповиною, хоча це важливий момент в пологах двійнятами або при дистресі плоду [3, 4].

Але інформативність інтранатальної ультрасонографії недостатньо вивчена і може використовуватися в клінічній практиці тільки після проведення наукових досліджень, особливо у випадках оцінки стану рубця на матці, для прогнозування результатів індукції пологів шляхом виміру довжини шийки матки перед родозбудженням; для оцінки просування голівки в другому періоді пологів з метою вибору методу розродження (через природні пологові шляхи або кесарів розтин), а також для прогнозу розрахункового часу завершення другого періоду пологів [5, 6].

Метою роботи став аналіз сучасних досліджень щодо важливості та інформативності інтранатальної ультрасонографії.

Матеріалом для досягнення мети стали 53 літературних джерела

1. Застосування ультрасонографії в сучасному акушерстві

Завдяки властивості ультрасонографії безпосередньо візуалізувати матку і плід, цей метод був впроваджений в акушерську практику Hayachi R. H. у 1980-х роках минулого сторіччя і став основним інструментом для гінекологів і акушерів [7].

Нині ультрасонографія як діагностичний метод головує на усіх етапах життя жінки, зокрема використовується в дитячій гінекології, у репродуктивному періоді (діагностика пухлин, безпліддя, скринінгу вагітності, післяпологового стану геніталій), а також у жінок у постменопаузі [8, 9]. Під час вагітності цей метод дозволяє стежити за розвитком і станом плода, зокрема діагностувати його аномальне зростання, дистрес або загибель, прогнозувати різні патологічні стани, зокрема прееклампсію, хромосомні аберації, плацентарну дисфункцію, передчасні пологи. Також можливо виявити цервікальну недостатність, макросомію плоду, багатоводдя, маловоддя, передлежання плаценти і vasa previa, передчасне відшарування плаценти. У післяпологовому періоді завдяки ультрасонографії можна оцінити ступінь розриву тазової діафрагми [10, 11].

Багато дослідників визначили відсутність зв'язку ймовірності помилки з досвідом лікаря, який проводив обстеження. Суб'єктивний характер визначення положення голівки плоду по відношенню до площин таза був продемонстрований O. Dupuis і співавт. на акушерському симуляторі. Манекен голівки плода був розташований вище інтерспінальної лінії, на її рівні і нижче. Частота помилки визначення розташування голівки плоду дорівнювала 30% серед інтернів і 34% - серед лікарів. Необхідно зазначити, що найбільшою частота помилок була при визначенні положення голівки вище і на рівні інтерспінальної лінії (від 67 до 88%) [12].

Термін «інтранатальне ультразвукове дослідження» відноситься виключно до оцінювання правильності механізму пологів. Sherer D. M. та співавт. у 1999 році одними з перших звітували про застосування інтранатального УЗД для оцінки положення голівки плоду [13].

У 2018 році ISUOG – Міжнародною організацією ультразвукового обстеження в акушерстві і гінекології, зокрема Ghi T. та співавт. були розроблені та опубліковані клінічні рекомендації по використанню інтранатальної ультрасонографії, що ґрунтувалися на даних літератури 1966-2017 років [14]. Автори поставили за мету цих рекомендацій аналіз техніки проведення і значущості ультразвукових показників при виборі тактики ведення пологів, визначення сумарного рівня доказовості для практичної охорони здоров'я. Рекомендації розроблені стосовно використання ультразвуку для визначення позиції, виду і положення голівки плода по відношенню до площин тазу. Згідно цих рекомендацій, показаннями для проведення інтранатальної ультрасонографії є:

- слабкість пологової діяльності або її припинення у першому періоді пологів;
- слабкість пологової діяльності або її припинення у другому періоді пологів;
- визначення положення і передлежання голівки плоду перед вагінальним оперативним розродженням;
- необхідність об'єктивної оцінки неправильного передлежання плоду.

ISUOG рекомендують при ультрасонографії оцінювати наступні параметри [14]:

- життєздатність плоду і частоту його сердечних скорочень;
- положення (косе, поперечне) і передлежання (головне, тазове) плоду;
- вимір потилично-хребетного кута;
- наявність плаценти між передлежачою частиною і шийкою матки.

У другому періоді пологів рекомендують визначення додаткових показників під час переймів та в паузах між ними (в стані спокою), особливо перед вагінальним оперативним розродженням:

- кут прогресії (AoP) – це кут між довгою віссю лобкового симфізу і дотичною лінією, опущеною по від нижнього краю симфізу до голівки плоду;
- напрям (вектор) голівки плоду (HD) відносно лобкового симфізу;
- відстань між голівкою плоду і промежиною (HPD);

– серединний кут (MLA) – кут між серединною лінією голівки плоду і прямим розміром тазу жінки [14].

Під час інтранатальної ультрасонографії трансабдомінальний доступ рекомендується застосовувати для визначення передлежання, позиції і виду плоду, а трансперінеальний – для визначення положення голівки плоду по відношенню до площини тазу [15].

При інтранатальній ультрасонографії для діагностики просування голівки плоду Мифтахутдинова Д. К., (2015) запропонувала визначати наступні параметри: кут прогресії, дистанцію просування, напрям руху (вектор напряму) голівки плоду, відстань до промежини, відстань від голівки до внутрішньої поверхні лобкового симфізу, ступінь ротації голівки плоду, а також лонний кут [16]. Усі виміри проводять в положенні матері лежачи на спині.

За даними Wiafe Y. A. (2016), збіг результатів оцінки положення плоду за допомогою вагінального дослідження разом з ультрасонографією становив 35% в першому і 70% – у другому періоді пологів [17]. Крім того, ультрасонографія й вагінальне дослідження однаково ефективні для оцінювання ступеня розкриття шийки матки.

2. Інтранатальна ультрасонографія в першому періоді пологів

Неправильні положення і передлежання неодноразово зустрічаються в сучасному акушерстві й можуть мати несприятливі клінічні наслідки як для матері, так і для плоду. Чітке визначення положення і передлежання плоду важливе, в першу чергу, для обрання оптимального методу розродження [18].

За допомогою інтранатальної ультрасонографії з високою точністю можна стежити та контролювати біомеханізм пологів. Його виконання розпочинають з трансабдомінального обстеження. Для діагностики позиції плоду визначають положення його хребта відносно породіллі при поперечному положенні датчика. Між шийним відділом хребта і потилицею плоду при передньому виді потиличного передлежання формується потилично-хребетний кут, величина якого вказує на ступінь згинання (розгинання) голівки плоду [19].

За даними Ghi T. (2018), якщо за даними трансабдомінальної ультрасонографії величина цього кута становить <125°, а відкритті шийки матки дорівнює 3-6 см, це свідчить про високий ризик оперативного розродження [20].

Інший критерій оцінки положення голівки – кут ротації. Кут ротації вимірюється при трансперінеальному скануванні між лінією, проведеною від середини лобкового симфізу до середини крижів, і серединною лінією голівки, яка розташована між півкулями головного мозку. Ghi T., у своєму дослідженні довів, якщо серединна лінія не візуалізується або внутрішній поворот дорівнює ≥45°, то голівка плоду знаходиться у вузькій частині малого тазу або вище. При внутрішньому повороті <45°, візуалізації серединної лінії, а вектор просування голівки має напрям вгору при подовжньому положенні ультразвукового датчика, то голівка розташована на тазовому дні [21].

Одним з параметрів, що дозволяють оцінити просування голівки по пологових шляхах, Barbera A. F. та співавт. вважають кут прогресії. Його вимірюють при трансперінеальному подовжньому скануванні. Датчик встановлюють по середній лінії лобкового симфізу, щоб його зображення розташовувалося горизонтально. Перший вектор будується від нижнього до верхнього краю лобкового симфізу, другий – від нижнього краю лона по дотичній лінії до контура голівки плоду [22].

За даними дослідження Kasbaoui T. та співавт. (2017), інтранатальна ультрасонографія була точнішою в прогнозуванні ускладненої вакуум-екстракції плоду ніж мануальне вагінальне дослідження. При відстані до промежини >4 см у 2,34 рази частіше відзначалася ускладнена вакуум-екстракція плоду (висока складність операції, два і більше зриви чашки вакуум-екстрактора, тривалість вакуум-екстракції >10 хвилин, необхідність проведення кесарева розтину у зв'язку з невдачею вакуум-екстракції) [23].

Ali J. та співавт. (2019) до ультразвукових ознак потиличного передлежання при трансабдомінальному скануванні при передньому вигляді спереду відносить візуалізацію потиличної кістки, мозочка і таламуса; ззаду – порожнину прозорої перегородки, лобову кістку, тім'яну кістку, носову кістку, орбіти, окорухові м'язи і кришталик; при поперечному положенні сагітального шва візуалізація хребта і очей латерально (праворуч або ліворуч), у поперечному розмірі тазу розташовані мозочок, таламус, потилична і тім'яна кістці [24].

У дослідженні Tse W. T. та співавт. (2019) було показано, що частота кесаревого розтину при задньому виді потиличного передлежання складає 37,5%, а при передньому – 8,5% у першому періоді пологів. Крім того, було відзначено, що при задньому виді потиличного передлежання, в порівнянні з переднім видом, вище частота неонатальних ускладнень в першому (28,6 і 16,0%) і в другому періодах пологів (50,0 і 17,2%) [25].

Сучасні дослідження припускають використання інтранатальної ультрасонографії для прогнозування успішних вагінальних пологів або великої вірогідності кесаревого розтину вже в першому періоді [26].

3. Несприятливі вставлення голівки плоду

При неускладненому перебігу пологів у більшості спостережень голівка плоду обертається

у передній вид. Неправильне вставлення голівки плоду обумовлює збільшення тривалості пологів і призводить до підвищення частоти оперативних посібників, розривів промежини, низької оцінки новонародженого за шкалою Апгар [27]. Крім того, задній вид потиличного передлежання пов'язаний з 4-кратним збільшенням неонатальної енцефалопатії [28,29].

Kahrs B. H., (2019) у своїй роботі довів, що задній вид потиличного передлежання діагностується при трансабдомінальному скануванні при положенні датчика у поперечному напрямі, при цьому очні ямки плоду орієнтовані вгору. При подовжньому положенні датчика демонструється лицьовий профіль плоду. Трансперінеальне сканування в даному випадку надає інформації значно менше [30].

Erlik U. (2020) при виконанні ультрасонографії показав, що очні орбіти плоду доступні для візуалізації вище лобкового симфізу до кінця другого періоду пологів. Розгинальні варіанти вставлення голівки плоду можуть бути виключені при подовжньому скануванні, коли підборіддя плоду притиснуте до грудної клітки [31].

Malvasi A. (2019) вважає, що поперечне положення сагітального шва діагностується при поперечному положенні ультразвукового датчика, коли серединна лінія розташована в поперечному розмірі. Якщо голівка розташована в порожнині малого тазу, необхідно проводити УЗИ трансперінеальним доступом [32].

У дослідженні Ghi T. та Bellussi F. (2016) був описаний новий УЗ-параметр - потилично-хребетний кут (OSA), а саме кут між потилицею і шийним відділом хребта плоду при передньому виді потиличного передлежання, що визначається при трансабдомінальній ультрасонографії при відкритті шийки матки 3-6 см [33].

Подальші дослідження цих авторів довели, що при положенні потилиці наперед визначення потилично-хребетного кута є найбільш інформативним. Якщо кут складає <125°, існує високий ризик оперативного розродження. При лобовому і лицьовому вставленні кут складає біля 90 [34].

Maged A. M. та співавт. у 2019 р провели проспективе когортне дослідження 400 породіль та визначив, що при потилично-хребетному куті <126º на 22,4% підвищується ризик розривів піхви і на 10,4% – промежині, проте якщо цей показник складає >126º, то ризики зменшуються до 6,3% і 5,1% відповідно [35].

При задньому виді потиличного передлежання виміряти потилично-хребетний кут технічно не можливо. Якщо голівка зігнута і підборіддя притиснуте до грудної клітки – це задній вид згинального вставлення. При передньоголовному вставленні під час виконання ультрасонографії між грудиною і підборіддям плоду визначається певний проміжок, при цьому шийний відділ хребта повернений наперед [36].

Розгинальні вставлення (передньоголовне, лобне і лицьове) відносяться до патологічних варіантів головного передлежання і зустрічаються до 1% випадків від всіх пологів. У даних ситуаціях частіше відзначається розвиток клінічної невідповідності голівки плоду і тазу матері – голівка плоду просувається по пологових шляхах великим розміром, що призводить до утруднення в пологах і сприяє розвитку клінічно вузького тазу [37].

Трансперінеальна сонографія дозволяє оцінити ступінь розгинання голівки плоду: передньоголовне вставлення – якщо відсутня візуалізація тіні очних орбіт, лобове – якщо очні орбіти візуалізуються на рівні верхнього краю лона та лицьове вставлення – при визначенні очних орбіт нижче лобкового симфізу [38].

Tutschek B. та співавт (2017) вважають, що при нормальних розмірах плоду мимовільні пологи в лобовому і задньому виді лицьового передлежання неможливі. Клінічний діагноз встановлюється на підставі пальпації швів, джерелець і визначення кісткових орієнтирів тазу матері, проте використання ультрасонографії покращує діагностику цих відхилень в пологах [39].

Клінічна діагностика розгинального передлежання і варіантів вставлення здійснюється при вагінальному дослідженні шляхом визначення розташування швів і джерелець відносно кісток тазу, але інтранатальна ультрасонографія сприяє уточненню діагнозу і, відповідно, визначенню прогнозу результату пологів, що обумовлює своєчасний вибір оптимальної тактики [40].

Асинклітизм - це відхилення сагітального шва голівки плоду від провідної осі тазу матері. Найчастіше діагностують передній асинклітизм, який виникає при нахилі голівки до мису крижів і є пристосованим при різних формах звуження тазу. Це збільшує тривалість пологів, проте майже завжди пологи завершуються мимовільно. Задній асинклітизм виникає при зміщенні середньої лінії голівки до лона [41].

Розвиток заднього асинклітизма є несприятливою ознакою і прямим показанням до кесаревого розтину. На думку Malvasi A. та співавт. (2018), якщо під час пологів голівка стоїть високо, то найінформативнішим для виявлення асинклітизма буде трансабдомінальний доступ ультрасонографії. Але при опущенні голівки в порожнину малого тазу, переваги будуть у трансперінеального доступа через акустичне затемнення кістками тазу матері. Також найбільш інформативною буде

діагностика асинклітизма по положенню серединної лінії при трансперінеальному доступі [42].

Ghi T., Bellussi F. та співавт. (2015) ультрасонографічними ознаками асинклітизму при трансперінеальному скануванні вважають:

– відхилення серединної лінії голівки плоду відносно тазу матері назад (передній асинклітизм) або наперед (задній асинклітизм);
– візуалізація переважно передньої (передній асинклітизм) або задньої (задній асинклітизм) тім'яної кістки [43].

При латеральному асинклітизмі візуалізується асиметричний профіль обличчя, латеральне скручування голівки плоду, сагітальний шов розташований латерально, але спрямований не до лобка або крижів, а управо або вліво відносно прямого розміру тазу матері [44].

На думку багатьох дослідників, чим менше значення лонного кута, тим менше розміри порожнини тазу [45,46]. Якщо розмір лонного кута <110°, то тривалість другого періоду пологів збільшується, підвищується вірогідність оперативного розродження і травм промежини.

У 2016 р., обстеживши 50 пацієнток Kameyama S. та співавт. [47] виявили, що предикторами успішних вагінальних пологів є напрям (вектор) голівки (HD) більше 83°, відстань прогресії (PD) більше 56 мм і кут прогресії (AoP) більше 146°, що були виміряні після повного розкриття шийки матки.

Magnard C. та співавт. (2016) аналізуючи результати одноцентрового дослідження 108 пологів, дійшов висновків, що виміряні під час переймів AoP, що дорівнював 153,5 і PD у 58,5 мм прогнозували розриви промежини 3-го і 4-го ступеню, сильну кровотечу під час епізіотомії, значні травми новонароджених під час вагінальних оперативних розроджень [48].

Gilboa Y. et al. (2018) визначили, що візуальний зворотний зв'язок за допомогою трансперінеальної ультрасонографії в другому періоді пологів дозволяє збільшити ефективність переймів, понизити ризик травматизації промежини [49]. Зокрема Chaemsaithong P. (2019) отримав схожі результати: пацієнтки, у яких використовували інтранатальну трансперінеальну ультрасонографію, мали коротший другий період у порівнянні з жінками з традиційним веденням (30 хвилин і 45 хвилин відповідно), і більше збільшення AoP за перші 20 хвилин (13,5 і 5) [50].

Використання інтранатальної ультрасонографії в пологах покращує діагностику неправильних положень голівки плоду, сприяє профілактиці ускладнень з боку матері і плоду при акушерських операціях, але на думку Malvasi A. (2018) призводить до збільшення частоти кесаревого розтину при прогнозуванні затяжних пологів [51].

У рандомізованому дослідженні Popowski T. і співавт. (2015) визначення вставлення голівки плоду не покращувало перебіг пологів, але збільшувало частоту кесаревого розтину без зниження материнської і неонатальної захворюваності. З недоліків можна визначити, що використання інтранатальної ультрасонографії в першому і в другому періодах пологів не дозволяє діагностувати аномалії пологової діяльності (слабкість, дискоординація пологової діяльності) [52].

Заключення та перспективи подальших досліджень. Впровадження принципів доказової медицини в ультразвукову діагностику в акушерсько-гінекологічній практиці дозволяє розробляти сучасні диференційовані підходи до антенатального моніторингу за наявності чинників високого перинатального ризику, проте даних для використання інтранатальної ультразвукової діагностики украй недостатньо. На сьогодні використання ультрасонографії в пологах представлене Міжнародним співтовариством ультразвуку в акушерстві і гінекології (ISUOG) у вигляді гайдлайна.

Використання інтранатальної ультрасонографії вимагає додаткового оснащення пологових відділень апаратурою, а також навчання фахівців для отримання необхідної кваліфікації. Проте, впровадження ультразвукового контролю перебігу пологів в клінічну практику може стати ефективним шляхом зниження рівня перинатальної патології і фінансових витрат, пов'язаних з виходжуванням новонароджених.

References

1. Prykhodko AM, Romanov AYu, Baev OR. Ultrazvukovaya otsenka polozhenyya golovky ploda v rodakh [Ultrasound assessment of the position of the fetal head during labor]. *Akusherstvo y Gynekologyya*. 2019; 3: 5-9. [Russian]
2. Iversen JK, Eggebo TM. Increased diagnostic accuracy of fetal head station by use of transabdominal ultrasound. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica.* 2019; 98(6): 805-806. doi: 10.1111/aogs.13529
3. Safonova YN. Vozmozhnost ekhografycheskykh yssledovanyy v predyktsyy perynatalnykh oslozhnenyy pry prolongyrovannoy y perenoshennoy beremennosty [Possibility of echographic studies in predicting perinatal complications in prolonged and post-term pregnancy]. *Medicine (Almaty).* 2016; 8(170): 45-49. [Russian]
4. Usman S, Kahrs BH, Wilhelm-Benartzi C, Hassan WA, Barton H, Salvesen KA, et al. Prediction of mode of delivery using the first ultrasound-based "intrapartum app". *Am J Obstetr Gynecol.* 2019; 221(2): 163-166. doi: 10.1016/j.ajog.2019.03.019

5. Benediktsdottir S, Salvesen KA, Hjartardottir H, Eggebo TM. Reproducibility and acceptability of ultrasound measurements of head-perineum distance. *Acta Obstetricia Et Gynecologica Scandinavica*. 2018; 97(1): 97-103. doi: 10.1111/aogs.13251
6. Veropotvelyan NP, Rusak NS. Prenatalnaya dyagnostyka ystynnogo uzla pupovyny s prymenenyem obemnoy ekhografyy. [Prenatal diagnosis of a true umbilical cord node using volumetric echography]. *Prenatalnaya dyagnostyka*. 2014; 13(2): 149-153. [Russian]
7. Hayachi RH. Ultrasound uses in obstetrics. *Clin Perinatol*. 1983; 10: 253-261.
8. Iliescu DG, Sorop-Florea M, Patru CL, Zorila LG, Tudorache S, Coleta E, et al. *Ultrasound in Labor - from "Gold Standard" to "Bad Practice".* Eds by S Vladareanu, C Marginean, R Vladareanu. 2017. p. 252-7.
9. Kim J, Kim S, Jeon S, Jung S. A longitudinal study investigating cervical changes during labor using a wireless ultrasound device. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(13): 1787-1791. doi: 10.1080/14767058.2017.1329292
10. Bultez T, Quibel T, Bouhanna P, Popowski T, Resche-Rigon M, Rozenberg P. Angle of fetal head progression measured using transperineal ultrasound as a predictive factor of vacuum extraction failure. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2016; 48(1): 86-91. doi: 10.1002/uog.14951
11. Shetty J, Aahir V, Pandey D, Adiga P, Kamath A. Fetal head position during the first stage of labor: comparison between vaginal examination and transabdominal ultrasound. *ISRN Obstet. Gynecol*. 2014; 2014: 314617. doi: 10.1155/2014/314617
12. Dupuis O, Ruimark S, Corinne D, Simone T, Andre D, Rene-Charles R. Fetal head position during the second stage of labor: comparison of digital vaginal examination and transabdominal ultrasonographic examination. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 123: 193-197. doi: 10.1016/j.ejogrb.2005.04.009
13. Sherer DM, Onyeije CI, Bernstein PS, Kovacs P, Manning FA. Utilization of real-time ultrasound on labor and delivery in an active academic teaching hospital. *Am J Perinatol*. 1999; 16: 303-307. doi: 10.1055/s-2007-993876
14. Ghi T, Eggebø T, Lees C, Kalache K, Rozenberg P, Youssef A, et al. ISUOG intrapartum ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(1): 128-139. doi: 10.1002/uog.19072
15. Rubakhova NN, Dyadychkyna OV, Vasyleva LN. Vozmozhnosty ultrazvukovoy yntranatalnoy dyagnostyky [Possibilities of ultrasound intranatal diagnostics.]. *Okhrana materynstva y detstva*. 2019; 1: 57-62. [Russian]
16. Myftakhutdynova DK, Teregulova LE, Galymova YR. Protokol ultrazvukovogo yssledovanyya v rodakh [Childbirth ultrasound protocol]. *Praktycheskaya medytsyna*. 2015; 4(1): 143-146. [Russian]
17. Wiafe YA, Whitehead B, Venables H, Nakua EK. The effectiveness of intrapartum ultrasonography in assessing cervical dilatation, head station and position: A systematic review and meta-analysis. *Ultrasound*. 2016; 24(4): 222-32.
18. Eggebø TM. Ultrasound is the future diagnostic tool in active labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(4): 361-363. doi: 10.1002/uog.12417
19. Bligh LN, Alsolai A, Greer RM, Kumar S. Screening for adverse perinatal outcomes: Uterine artery doppler, cerebroplacental ratio and estimated fetal weight in low-risk women at term. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31(24): 3301-3307. doi: 10.1080/14767058.2017.1369518
20. Ghi T, Dall'Asta A, Masturzo B, Tassis B, Martinelli M, Volpe N, et al. Randomised Italian Sonography for occiput POSition Trial Ante vacuum (RISPOSTA). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(6): 699-705. doi: 10.1002/uog.19091
21. Ghi T, Farina A, Pedrazzi A, Rizzo N, Pelusi G, Pilu G. Diagnosis of station and rotation of the fetal head in the second stage of labor with intrapartum translabial ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(3): 331-336. doi: 10.1002/uog.6313
22. Barbera AF, Pombar X, Peruginoj G, Lezotte DC, Hobbins JC. A new method to assess fetal head descent in labor with transperineal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 33(3): 313-319. doi: 10.1002/uog.6329
23. Kasbaoui S, Séverac F, Aïssi G, Gaudineau A, Lecointre L, Akladios C, et al. Predicting the difficulty of operative vaginal delivery by ultrasound measurement of fetal head station. *Am J Obstet.Gynecol*. 2017; 216(5): 507.e1-507-e9. doi: 10.1016/j.ajog.2017.01.007
24. Ali J, Hebbar S. Ultrasound assessment of foetal Head–Perineum distance prior to induction of labour as a predictor of successful vaginal delivery. *J Obstet Gynecol India*. 2019; 69(2): 129-135. doi: 10.1007/s13224-018-1120-x
25. Tse WT, Chaemsaithong P, Chan WWY, Kwan AHW, Huang JH, Appiah K, et al. Labor progress determined by ultrasound is different in women requiring cesarean delivery from those who experience a vaginal delivery following induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 221(4). doi: 10.1016/j.ajog.2019.05.040
26. Chor CM, Poon LCY, Leung TY. Prediction of labor outcome using serial transperineal ultrasound in the first stage of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*.2019; 32(1): 31-37. doi: 10.1080/14767058.2017.1369946
27. Youssef A, Ghi T, Pilu G. How to perform ultrasound in labor: assessment of fetal occiput position. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013; 41(4): 476-478. doi: 10.1002/uog.12439

28. Sherer DM, Miodovnik M, Bradley KS, Langer O. Intrapartum fetal head position I: comparison between transvaginal digital examination and transabdominal ultrasound assessment during the active stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19: 258-263. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00641.x
29. Sherer DM, Miodovnik M, Bradley KS, Langer O. Intrapartum fetal head position II: comparison between transvaginal digital examination and transabdominal ultrasound assessment during the second stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002; 19: 264-268. doi: 10.1046/j.1469-0705.2002.00656.x
30. Kahrs BH, Usman S, Ghi T, Youssef A, Torkildsen EA, Lindtjorn E, et al. Descent of fetal head during active pushing: secondary analysis of prospective cohort study investigating ultrasound examination before operative vaginal delivery. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 54(4): 524-529. doi: 10.1002/uog.20348
31. Erlik U, Weissmann-Brenner A, Kivilevitch Z, Moran O, Kees S, Karp H, et al. Head progression distance during the first stage of labor as a predictor for delivery outcome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2020; 33(3): 380-384. doi: 10.1080/14767058.2018.1493723
32. Malvasi A, Marinelli E, Ghi T, Zaami S. ISUOG Practice Guidelines for intrapartum ultrasound: application in obstetric practice and medicolegal issues. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2019; 54(3): 421-425. doi: 10.1002/uog.20399.
33. Ghi T, Bellussi F, Azzarone C, Krsmanovic J, Franchi L, Youssef A, et al. The “occiput-spine angle”: a new sonographic index of fetal head deflexion during the first stage of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 215(1). doi: 10.1016/j.ajog.2016.02.020
34. Bellussi F, Ghi T, Youssef A, Salsi G, Giorgetta F, Parma D, et al. The use of intrapartum ultrasound to diagnose malpositions and cephalic malpresentations. *Am J Obstet Gynecol*. 2017; 217(6): 633-641. doi: 10.1016/j.ajog.2017.07.025
35. Maged AM, Soliman EM, Abdellatif AA, Nabil M, Said OI, Mohesen MN, et al. Measurement of the fetal occiput-spine angle during the first stage of labor as predictor of the progress and outcome of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2019; 32(14): 2332-7. doi: 10.1080/14767058.2018.1432589
36. Verhoeven CJ, Ruckert ME, Opmeer BC, Pajkrt E, Mol BW. Ultrasonographic fetal head position to predict mode of delivery: a systematic review and bivariate meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012; 40: 9-13. doi: 10.1002/uog.10102
37. Gardberg M, Leonova Y, Laakkonen E. Malpresentations - impact on mode of delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2011; 90: 540-542. doi: 10.1111/j.1600-0412.2011.01105.x
38. Lau WL, Leung WC, Chin R. Intrapartum translabial ultrasound demonstrating brow presentation during the second stage of labor. *Int J Gynaecol Obstet*. 2009; 107: 62-63. doi: 10.1016/j.ijgo.2009.05.024
39. Tutschek B, Braun T, Chantraine F, Henrich W. Computed tomography and ultrasound to determine fetal head station. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017; 49(2): 279-280. doi: 10.1002/uog.17291
40. Malanyna EN, Davydyan LYu, Kasymova DR, Khaytova DT. Vozmozhnosty transvagynalnoy ultrazvukovoy otsenky sheyky matky v prognoze prezhdevremennykh rodov [Possibilities of transvaginal ultrasound assessment of the cervix in the prognosis of preterm labor]. Sovremennye problemy nauky y obrazovanyya. 2013; 3. [Russian]. Available from: http://www.science-education.ru/ ru/article/view?id=8827
41. Frick A, Kostiv V, Vojtassakova D, Akolekar R, Nicolaides KH. Comparison of different methods of measuring angle of progression in prediction of labor outcome. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020; 55(3): 391-400. doi: 10.1002/uog.21913
42. Malvasi A, Barbera A, Ghi T, Tinelli A. Lateral asynclitism: introduction of a new terminolgy associated to specific fetal position of the fetal head diagnosed by ultrasound in the second stage of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28 (15): 1839-1841. doi: 10.3109/14767058.2014.969237
43. Ghi T, Bellussi F, Pilu G. Sonographic diagnosis of lateral asynclitism: a new subtype of fetal head malposition as a main determinant of early labor arrest. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 45(2): 229-231. doi: 10.1002/uog.13385
44. Kamel R, Youssef A. How reliable is fetal occiput and spine position assessment prior to induction of labor? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019; 53(4): 535-540. doi: 10.1002/uog.19169
45. Perlman S, Kivilevitch Z, Moran O, Katorza E, Kees S, Achiron R, et al. Correlation between clinical fetal head station and sonographic angle of progression during the second stage of labor. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2018; 31 (21): 2905-2910. doi: 10.1080/14767058.2017.1359533
46. Ramphul M, Ooi PV, Burke G, Kennelly MM, Said SA, Montgomery AA, et al. Instrumental delivery and ultrasound: a multicentre randomised controlled trial of ultrasound assessment of the fetal head position versus standard care as an approach to prevent morbidity at instrumental delivery. *BJOG*. 2014; 121: 1029-1038. doi: 10.1111/1471-0528.12810
47. Kameyama S, Sato A, Miura H, Kumagai J, Sato N, Shimizu D, et al. Prediction of spontaneous vaginal delivery by transperineal ultrasound performed just after full cervical dilatation is determined. *J Med Ultrason*. 2016; 43(2): 243-248. doi: 10.1007/s10396-015-0681-x

48. Magnard C, Perrot M, Fanget C, Paviot-Trombert B, Raia-Barjat T, Chauleur C. Instrumental delivery with perineum-fetal head distance >55 MM on ultrasound. *Gynecol Obstet Fertil*. 2016; 44(2): 82-7. doi: 10.1016/j.gyobfe.2015.12.003
49. Gilboa Y, Frenkel TI, Schlesinger Y, Rousseau S, Hamiel D, Achiron R, et al. Visual biofeedback using transperineal ultrasound in second stage of labor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2018; 52(1): 91-96. doi: 10.1002/uog.18962
50. Chaemsaithong P, Kwan AHW, Tse WT, Lim WT, Chan WWY, Chong KC, et al. Factors that affect ultrasound-determined labor progress in women undergoing induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2019; 220(6). doi: 10.1016/j.ajog.2019.01.236
51. Malvasi A, Barbera A, Di Vagno G, Gimovsky A, Berghella V, Ghi T, et al. Asynclitism: a literature review of an often forgotten clinical condition. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2015; 28(16): 1890-4. doi: 10.3109/14767058.2014.972925
52. Popowski T, Porcher R, Fort J, Javoise S, Rozenberg P. Influence of ultrasound determination of fetal head position on mode of delivery: a pragmatic randomized trial. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015; 46(5): 520-525. doi: 10.1002/uog.14785

УДК 618.232- 618.432-07

РОЛЬ И МЕСТО ИНТРАНАТАЛЬНОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В СОВРЕМЕННОМ АКУШЕРСТВЕ

Медведева М. О., Сафонова И. Н., Лазуренко В. В., Тертишник Д. Ю.

Резюме. Интранатальная ультрасонография считается вспомогательным методом, однако ее использование может иметь определенную значимость в оценке клинической ситуации и для принятия решения по тактике ведения пациентки. Этот метод рекомендован для определения положения и предлежания плода, в случае затруднения при пальпации, для определения сердцебиения плода, если невозможно или трудно выполнить это другим способом, при наличии кровянистых выделений из половых путей для определения предлежания или преждевременной отслойки плаценты.

Важна интранатальная ультрасонография для определения тактики дальнейшего ведения родов после рождения первого плода при многоплодной беременности. Однако существуют и противоречивые позиции. Считается, что интранатальная ультрасонография нецелесообразна и неинформативна для определения массы тела плода в родах, хотя с ее помощью можно контролировать продвижение плода по родовому каналу; для определения функционального состояния плода в родах с применением допплера, хотя в некоторых случаях это единственный способ узнать о состоянии плода; для выявления коллизий и обвития пуповиной, хотя это важный момент в родах двойней или при дистрессе плода.

Однако информативность интранатальной ультразвуковой недостаточно изучена и может использоваться в клинической практике только после проведения научных исследований, особенно в случаях оценки состояния рубца на матке, для прогнозирования результатов индукции родов путем измерения длины шейки матки перед родовозбуждением; для оценки продвижения головки во втором периоде родов с целью выбора метода родоразрешения (через естественные родовые пути или кесарево сечение), а также для прогноза расчетного времени завершения второго периода родов.

Внедрение принципов доказательной медицины в ультразвуковую диагностику при акушерско-гинекологической практике позволяет разрабатывать современные дифференцированные подходы к антенатальному мониторингу при наличии факторов высокого перинатального риска, однако данных для использования интранатальной ультразвуковой диагностики крайне недостаточно. В настоящее время использование ультрасонографии в родах представлено Международным сообществом ультразвука в акушерстве и гинекологии (ISUOG) в виде гайдлайны.

Использование интранатальной ультрасонографии требует дополнительного оснащения родильных отделений аппаратурой, а также обучение специалистов для получения необходимой квалификации. Однако, внедрение ультразвукового контроля течения родов в клиническую практику может стать эффективным путем снижения уровня перинатальной патологии и финансовых затрат, связанных с выхаживанием новорожденных.

Ключевые слова: интранатальная ультрасонография, ведение родов, положение и предлежание плода.

UDC 618.232- 618.432-07

The Role and Place of Intranatal Ultrasonography in Modern Obstetrics

Medvedeva M. O., Safonova I. N., Lazurenko V. V., Tertishnik D. Yu.

Abstract. Intranatal ultrasonography is considered an auxiliary method, but its use may be of some importance in assessing the clinical situation and in making decisions on the tactics of patient management. This method is recommended for determining the position and presentation of the fetus, in case of difficulty with palpation, to determine the fetal heartbeat, if it is impossible or difficult to do it in another way, in the presence of bloody discharge from the genital tract to determine the previa or premature placental abruption.

Intranatal ultrasonography is important to determine the tactics of further labor management after the birth of the first fetus in multiple pregnancies. However, there are also conflicting positions. It is believed that intrapartum ultrasonography is inappropriate and uninformative for determining the fetal body weight in labor, although it can be used to control the fetal movement through the birth canal; to determine the functional state of the fetus in childbirth using Doppler, although in some cases this is the only way to find out about the state of the fetus; to detect collisions and entanglement with the umbilical cord, although this is an important point in twins or in fetal distress.

However, the informativeness of intrapartum ultrasound has not been sufficiently studied and can be used in clinical practice only after conducting scientific research, especially in cases of assessing the state of the scar on the uterus, to predict the results of induction of labor by measuring the length of the cervix before labor induction; to assess the progress of the head in the second stage of labor in order to choose the method of delivery (through the vaginal birth canal or cesarean section), as well as to predict the estimated time of completion of the second stage of labor.

The introduction of the principles of evidence-based medicine in ultrasound diagnostics in obstetric and gynecological practice allows developing modern differentiated approaches to antenatal monitoring in the presence of high perinatal risk factors, however, there is extremely insufficient data for the use of intrapartum ultrasound diagnostics. Currently, the use of ultrasonography in childbirth is presented by the International Society for Ultrasound in Obstetrics and Gynecology in the form of guidelines.

Conclusion. The use of intrapartum ultrasonography requires additional equipment of maternity wards with equipment, as well as training of specialists to obtain the necessary qualifications. However, the introduction of ultrasound monitoring of the course of labor in clinical practice can be an effective way to reduce the level of perinatal pathology and the financial costs associated with nursing newborns.

Keywords: intrapartum ultrasonography, labor management, fetal position and presentation.

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

Стаття надійшла 15.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.036
УДК [616. 31: 616. 716. 8] – 002 – 08 – 053. 2
Ницзяти Н.[1], Терехова Т. Н.[1,2], Походенько-Чудакова И. О.[1,2]

АНАЛИТИЧЕСКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ. РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ОСТРЫХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЧЕЛЮСТЕЙ У ДЕТЕЙ И ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ

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

ip-c@yandex.ru

Одонтогенные инфекционно-воспалительные заболевания – наиболее частая причина обращения пациентов за стоматологической хирургической помощью. Из числа острых одонтогенных воспалительных процессов, по поводу которых детей госпитализируют стационар, наиболее часто констатируют: периостит челюсти, абсцессы, флегмоны.

Цель работы − исследовать распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний челюстей за 2010-2020 годы и общие принципы их лечения.

Проанализирована доступная отечественная и зарубежная специальная литература за период с 2010 по 2020 год. В перечень анализируемых источников вошли: периодические издания за указанный период, базовые руководства и монографии без срока давности. Для осуществления анализа применен описательный метод.

Инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области наиболее часто диагностируют у детей в возрасте 2-9 лет. Они занимают более 50% в структуре нозологических форм, лечение которых проводится в стационаре. В последнее время в поликлиниках и стационарах отмечено увеличение доли пациентов с одонтогенным периоститом челюстей до 40%. Причинами увеличения числа детей с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области являются: высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов; недостаточный уровень первичной и вторичной профилактики последнего; поздняя обращаемость за стоматологической помощью; несвоевременность и неадекватность хирургической помощи при первичном обращении пациентов. Лечение периостита и остеомиелита челюстных костей должно быть комплексным (включающим радикальное хирургическое вмешательство с обязательным удалением «причинного» зуба и проведением рациональной медикаментозной и физиотерапии).

Анализ специальной литературы выявил, что распространенность острых одонтогенных инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой локализации имеет тенденцию к росту, а решение данного вопроса должно находиться в плоскости совершенствования известных и разработки новых методов лечения, включающего баланс своевременных хирургических, медикаментозных и реабилитационных методик.

Ключевые слова: инфекционно-воспалительное осложнение, острая одонтогенная инфекция, челюстная кость, периостит, остеомиелит.

Введение. Одонтогенные и неодонтогенные инфекционно-воспалительные заболевания являются наиболее частой причиной обращения пациентов как за стационарной, так и за амбулаторной стоматологической хирургической помощью [1, 2, 3, 4].

Доля пациентов с острыми одонтогенными воспалительными процессами челюстно-лицевой области от общего числа госпитализированных в стационар – в профильное отделение детской челюстно-лицевой хирургии по данным различных авторов составляет от 40% до 65% [5, 6, 7, 8].

При этом из числа острых одонтогенных воспалительных процессов, по поводу которых детей госпитализируют в стационар, наиболее часто констатируют: периостит челюсти, острый одонтогенный остеомиелит, осложненный абсцессом или флегмоной челюстно-лицевой области и шеи, лимфаденит [9, 10, 11].

Цель работы − исследовать распространенность инфекционно-воспалительных заболеваний челюстей за 2010-2020 годы и общие принципы их лечения.

Объекты и методы исследования. Проведен анализ доступной отечественной и зарубежной специальной литературы за период с 2010 по 2020 год.

В перечень анализируемых источников специальной литературы вошли: периодические

издания за указанный период времени, базовые руководства и монографии без срока давности. Для осуществления анализа применен описательный метод.

Результаты исследования и их обсуждение. Инфекционно-воспалительные заболевания челюстно-лицевой области наиболее часто диагностируют у детей в возрасте от двух до девяти лет. Они занимают более 50% в структуре нозологических форм, лечение которых осуществляется в стационаре [6, 12]. Удельный вес пациентов с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области в Республике Беларусь имеет тенденцию к росту [13].

Белорусские и российские исследователи зафиксировали более высокую заболеваемость периоститом у мальчиков, чем у девочек (61,59% и 65,5%, соответственно), что объясняется различием отношения к стоматологическому вмешательству и гигиене полости рта лиц обоего пола [14, 15].

При анализе результатов работы отделения челюстно-лицевой хирургии государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Нижегородская областная детская клиническая больница» в период с 2013 по 2017 год было отмечено большее число фактов воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у детей в возрасте 4-6 лет. Из общего числа воспалительных процессов преобладали периоститы. При этом «причинными» всегда были временные зубы, чаще моляры [16].

По статистическим данным достаточно часто (в 94-95% наблюдений) одонтогенный периостит протекает остро и только в 5-6% переходит в хроническую фазу. При этом субпериостальный абсцесс развивается чаще у лиц мужского пола и локализуется на вестибулярной поверхности челюсти [17].

Доля периоститов от общего числа осложнений стоматологических заболеваний (кариес, пульпит, гингивит, периодонтит) у кыргызских детей составляет 23,5%. Частота периостита выше у мальчиков (26,9%), чем у девочек (19%), что согласуется с данными А. Н. Кушнера и соавт. (2012), И. В. Фоменко и соавт. (2016) [14, 15]. Рост заболеваемости периоститом детского населения г. Бишкек, по данным С. Т. Абдылдаева (2016), связан с высокой стоимостью стоматологических услуг, недоверием к врачам в связи с неудачным предыдущим опытом лечения, необходимостью многократных визитов к стоматологу и дефицитом времени у родителей [18].

Сведения А. А. Ешиева и соавт. (2018), свидетельствуют, что в структуре инфекционно-воспалительных заболеваний в отделении челюстно-лицевой хирургии Ошской межобластной объединенной клинической больницы за период с 2014 по 2018 год второе и третье место по частоте встречаемости занимают одонтогенные остеомиелиты и периоститы челюстей (14,1% и 7,8%, соответственно) [19].

В последнее время в поликлиниках и стационарах отмечено увеличение доли пациентов с одонтогенным периоститом челюстей до 40%. Исследователями установлено, что чаще диагностируют острые одонтогенные периоститы (в 85,6% наблюдений) [19, 20]. При этом все исследователи однозначно утверждают, что причинами увеличения числа детей с воспалительными заболеваниями челюстно-лицевой области являются: высокая распространенность и интенсивность кариеса зубов; недостаточный уровень первичной и вторичной профилактики кариеса; поздняя обращаемость за стоматологической помощью; несвоевременность и неадекватность хирургической помощи при первичном обращении пациентов [19, 20].

Ю. Е. Лыгина (2014) обследовала детей старшего дошкольного возраста и младшего школьного возраста г. Астрахани и Астраханской области и выявила, что доля воспалительных заболеваний челюстей (периостит, остеомиелит) в период с 2009 по 2011 год была примерно одинакова и составляла 16,2%. Данная возрастная группа интересна тем, что в этот период ярко выражены анатомо-физиологические изменения в детском организме (происходит замена временных зубов на постоянные и повышается уровень заболеваемости кариесом). Автор считает изменение режима дня ребенка, нарушение правил гигиены полости рта, частые перекусы в школе, частое употребление вредных для тканей зубов продуктов, снижение иммунитета являются причиной развития кариозного процесса, который наиболее часто предшествует периоститу [21].

Развитие периостита у детей в возрасте 4-6 лет связывают с наличием обострения хронического периодонтита во временных молярах (84%) и резцах (16%). У детей 7-10 летнего возраста «причинными» зубами при развитии периостита являются временные моляры в 89,5% и постоянные первые моляры − в 10,5% наблюдений. Молочные зубы нижней челюсти были причиной периостита в 2,2 раза чаще, чем зубы верхней челюсти, при этом 72,4% проанализированных зубов ранее не подвергались лечению [14].

По данным специальной литературы, в Республике Беларусь, отмечается высокая заболеваемость детей острым одонтогенным периоститом в 5-8-летнем возрасте. Это связано с увеличением распространенности и интенсивности поражения

зубов кариесом в начальном периоде смешанного прикуса, преимущественно, в абсолютном большинстве фактов − за счет поражения временных зубов [15].

На основании изложенного выше ученые подчеркивают, что дети дошкольного и младшего школьного возрастов являются контингентом лиц, наиболее подверженным развитию периостита.

Особого внимания заслуживает атипичное течение воспалительных заболеваний у детей с измененной характеристикой клинической картины и, как следствие, снижением эффективности проводимого лечения [14]. Данная вариабельность клинических проявлений, по мнению исследователей, объясняются изменением вирулентности микрофлоры и ее устойчивостью к антибактериальным лекарственным средствам; усилением роли условно-патогенной и грамотрицательной микрофлоры при сохранении ведущих позиций стафилококка в возникновении и развитии хирургической инфекции; постоянно нарастающей аллергизацией населения; снижением общего уровня резистентности организма пациента [22]. В связи с перечисленными фактами важнейшим вопросом является совершенствование известных, и разработка новых оптимальных методов лечения инфекционно-воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области у рассматриваемого контингента пациентов.

Как отечественные [23], так и зарубежные исследователи [24, 25] сообщают о возможности распространения инфекционно-воспалительного процесса на жизненно важные структуры организма: головной мозг, глотку, пищевод, дыхательные пути, органы средостения с развитием генерализации инфекции, что приводит к угрожающим жизни тяжелым осложнениям − одонтогенному медиастиниту, сепсису, летальность при которых достигает 50% и более.

Прогнозирование течения и исхода лечения острой одонтогенной инфекции, несмотря на множество предложенных методов, как правило, вызывает затруднения [26, 27].

Настораживает то обстоятельство, что распространенность острых одонтогенных инфекционно-воспалительных процессов, локализованных в челюстно-лицевой области, имеет тенденцию к увеличению. Отмечается рост показателей генерализации и хронизации процесса, а также тяжелых септических осложнений, что наиболее часто может быть объяснено снижением иммунологической реактивности организма [28].

По мнению многих авторов, лечение периостита и остеомиелита челюстных костей должно быть комплексным [29]. К комплексному лечению относят своевременное и радикальное хирургическое вмешательство с обязательным удалением «причинного» зуба и проведением рациональной медикаментозной терапии и физиотерапии [30].

Критериями выбора места лечения пациента с острым одонтогенным инфекционно-воспалительным процессом в челюстно-лицевой области являются: возраст ребенка, психосоматическое состояние, аллергологический статус, тяжесть общего состояния, наличие сопутствующей соматической патологии, длительность и динамика заболевания, возможность осуществления динамического наблюдения, и квалификация стоматолога-хирурга [14, 31, 32].

При острых гнойных одонтогенных периоститах ребенка госпитализируют в следующих ситуациях: при тяжелом общем состоянии, например, при выраженных явлениях интоксикации; при наличии сопутствующей соматической патологии; отсутствии положительной динамики в течение 24 часов после радикально проведенной первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага в условиях поликлиники; отсутствии возможности для оказания эффективной помощи в амбулаторных условиях [32].

По мнению ряда исследователей, дети с одонтогенными инфекционно-воспалительными процессами в челюстно-лицевой области подлежат срочной госпитализации из-за возможности быстрого распространение патологического процесса, обусловленного анатомо-физиологическими и топографическими факторами, особенностями кровоснабжения, лимфообращения, а также рефлексогенностью зоны, близостью центральной нервной системы [27, 33].

Оперативное вмешательство проводят под общим обезболиванием в условиях специализированного стационара, а в условиях поликлиники применяют местное обезболивание. Для местного обезболивания рекомендуют использовать следующие современные препараты «Ультракаин», «Ультракаин форте», «Септанест», «Альфакаин», «Бупивакаина гидрохлорид» [34]. Применение современных местных анестетиков снижает риск развития общих осложнений [35]. Кроме того, местные анестетики класса амидов фармакологически сочетаются с противомикробными лекарственными средствами сульфаниламидного ряда, которые широко используются для лечения острых воспалительных процессов челюстей [36].

При оказании комплексной специализированной медицинской помощи пациентам с инфекционно-воспалительными заболеваниями успех лечения зависит от своевременности проведения первичной хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага и адекватности его дренирования [36].

Хирургическое лечение заключается в проведении периостотомии и обязательного удаления «причинного» зуба с последующей инстилляцией раны растворами антисептиков и ее дренированием. Удалению также подлежат все временные зубы и корни постоянных зубов, которые утратили анатомическую и функциональную ценность.

Рассечение инфильтрированной надкостницы приводит к обратимости течения воспалительного процесса. Принимая во внимание, что развитие инфекционно-воспалительного процесса сопровождается гипоксией тканей, а это создает благоприятные условия для развития как облигатных, так и факультативных анаэробов, то после проведения периостотомии рану рекомендуют инстиллировать растворами антисептиков, выделяющих кислород. Введение резинового дренажа способствует свободному оттоку гнойного экссудата и препятствует слипанию краев раны, а, следовательно, обеспечивает адекватное очищение последней [37].

При периостотомии рекомендуется производить разрез на всю длину воспалительного инфильтрата. При локализации инфильтрата на небе, как правило, линейный разрез не дает надежного оттока экссудату, поэтому следует в центре инфильтрата иссечь лоскут треугольной формы, захватывающий слизистую с участком надкостницы, ввести дренаж из стерильной перчаточной резины и фиксировать его лигатурой к краю раны [38].

Кроме того, при ежедневных перевязках для антисептической обработки гнойной раны рекомендуют использовать современные антибактериальные лекарственные средства: 0,01% раствор мирамистина, 0,05% раствор хлоргексидина биглюконата, 1% раствор димексида, раствор этония, 1% спиртовой раствор хлорофиллипта [39, 40].

После операции данному контингенту пациентов, кроме комплексной противовоспалительной терапии и ежедневных перевязок, назначают постельный режим, щадящую диету, полоскание полости рта отварами трав [15].

Медикаментозное лечение включает антибактериальную и дезинтоксикационную терапию, гипосенсибилизирующие средства, симптоматическую (обезболивающие препараты) и общеукрепляющую (витамины, адаптогены) терапию, которую проводят в зависимости от возраста ребенка, его общего состояния и имеющей место сопутствующей соматической патологии [32, 41].

При наличии выраженных явлений интоксикации назначают противовоспалительную терапию с применением антибиотиков широкого спектра действия. В хирургической стоматологической практике пациентам с острыми воспалительными заболеваниями костной ткани назначают антибактериальные лекарственные средства, обладающие тропизмом к ней [42]: антибиотики тетрациклинового ряда (тетрациклина гидрохлорид, доксициклина гидрохлорид, комбинированный препарат «Олететрин», «Метациклина гидрохлорид»), антибиотики группы линкомицина («Линкомицина гидрохлорид», «Клиндамицин»), препараты фузидина («Фузидин-натрий»), «Аугментин», препараты группы фторхинолонов – «Ципрофлоксацин», макролиды и азалиды («Рокситромицин» и «Азитромицин») [43, 44].

В периодической печати имеются сообщения о том, что из числа антибактериальных лекарственных средств в 60,5% назначают препарат группы нитромидазола – «Метрогил», в 45% − «Цефазолин» и в 30,25% − «Цефотаксим» (препараты цефалоспоринового ряда) [45].

В то же время широкое и нерациональное применение антибиотиков приводит к изменению видового состава и свойств микрофлоры и, в свою очередь, к снижению эффективности антибактериальной терапии, увеличению частоты данной патологии и ее тяжелых осложнений. Поэтому при выборе антибактериальных лекарственных средств необходимо учитывать возраст ребенка и чувствительность возбудителей к антибиотикам [26, 46].

Физиотерапия также является важным компонентом комплексного лечения, которое оказывает противовоспалительное, рассасывающее, бактериостатическое и дегидратирующее действие, улучшает трофику тканей, обеспечивает быстрое купирование воспалительного процесса, что, в свою очередь, способствует улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов. В зависимости от стадии заболевания и возраста ребенка можно назначать следующие физиотерапевтические процедуры: солевые полоскания полости рта, ультрафиолетовое облучение (УФО), токи ультравысокой частоты (УВЧ), гелий-неоновый лазер, электрофорез йодида калия, 5% диметилсульфоксид (ДМСО), фонофорез гидрокортизона [47]. Физиотерапевтическое лечение назначают курсами по 8-10 процедур не ранее, чем через 3 суток после операции при условии эффективно проведенной хирургической обработки инфекционно-воспалительного очага, обеспечении адекватного оттока экссудата и после начала роста грануляционной ткани [32]. В указанный период местно можно назначить мазевые повязки противовоспалительно-рассасывающего действия [40].

При своевременном радикальном хирургическим вмешательстве и адекватной медикаментозной и физической терапии воспалительный процесс купируется в среднем в течение 5-7 дней [32].

Заключение. При анализе специальной литературы установлено, что распространенность острых одонтогенных инфекционно-воспалительных процессов челюстно-лицевой локализации имеет тенденцию к росту. Таким образом, вопросы профилактики, совершенствования диагностики, лечения и реабилитации лиц с острой одонтогенной инфекцией можно рассматривать, как важный медико-социальный вопрос, имеющий одно из первостепенных значений для здравоохранения. Решение указанного вопроса должно находиться в плоскости совершенствования известных и разработки новых методов лечения, включающего баланс своевременных хирургических, медикаментозных и реабилитационных методик.

Перспективы дальнейших исследований. Разработанные и внедренные новые методы и составляющие комплексного лечения острых одонтогенных инфекционно-воспалительных заболеваний челюстных костей у детей будут способствовать снижению частоты данной патологии, уменьшению сенсибилизации организма пациента, обеспечению нормального функционирования его компенсаторных систем, что позитивно отразится как на качестве жизни конкретных лиц, так и на уровне стоматологической помощи населению в целом.

References

1. Romanenko IS, Konev SS, Gandylyan KS, Karpova EN, Balandina AV, Apaguni AE. Klinicheskaja harakteristika razlichnyh variantov techenija ostryh odontogennyh vospalitel'nyh zabolevanij [Clinical characteristics of different variants of acute odontogenic inflammatory diseases]. *Ros Stom Zhurnal*. 2015; 19(6): 30-3. [Russian]
2. Sipahi Calis A, Ozveri Koyuncu B, Ozturk K, Mert A, Bilgen C. General approach to the treatment of odontogenic abscesses and cost analysis. *J Istanb Univ Fac Dent*. 2015; 49(2): 17-22. doi: 10.17096/jiufd.90557
3. Peres KG, Chaffee BW, Feldens CA, Flores-Mir C, Moynihan P, Rugg-Gunn A. Breastfeeding and oral health: evidence and methodological challenges. *J Dent Res*. 2017; 97(3): 251-8. doi: 10.1177/0022034517738925
4. Guzmán-Letelier M, Crisosto-Jara C, Diaz-Ricouz C, Peñarrocha-Diago M, Peñarrocha-Oltra D. Severe odontogenic infection: an emergency. Case report. *J.Clin Exp Dent*. 2017; 9(2): e319-24. doi: 10.4317/jced.53308
5. Dibceva TS, Birjul'kina ES, Firsova EP. Analiz odontogennyh vospalitel'nyh zabolevanij cheljustno-licevoj oblasti u detej, nahodjashhihsja na stacionarnom lechenii [Analysis of odontogenic inflammatory diseases of the maxillofacial region in children undergoing inpatient treatment]. *Internat Stud Sci Bull*. 2015; 2-1: 25. [Russian]
6. Izyumov AO, Noskova EV, Kolybelkin MV, Apraksina EYu, Borodina TV, Klimova IV, et al. Vospalitel'nye zabolevanija cheljustno-licevoj oblasti u detej [Inflammatory diseases of maxillofacial area at children]. *J Siberian Med Sci*. 2015; 5: 43-50. [Russian]
7. Zelezny MV, Kolybelkin MV, Izyumov AO, Apraksina EYu, Zeleznaya AP. Harakteristika odontogennyh i neodontogennyh vospalitel'nyh processov cheljustno-licevoj oblasti v detskom vozraste [Characterization and neoantigenic odontogenic inflammatory processes of maxillofacial area in children]. *Institute of Dent*. 2018; 79(2): 63-5. [Russian]
8. Doll Ch, Carl F, Neumann K, Voss JO, Hartwig S, Waluga R, et al. Odontogenic abscess-related emergency hospital admissions: a retrospective data analysis of 120 children and young people requiring surgical drainage. *BioMed Res Internat*. 2018; 3504727. doi: 10.1155/2018/3504727
9. Matchin AA. Odontogennaja infekcija: sushhestvujushhie problemy [Odontogenny infection: the existing problems]. *Orenburg Med Bull*. 2015; 3(11): 44-8. [Russian]
10. Pechalova PE, Zheleva AD, Pavlov NV. Odontogenic abscesses in the maxilla-facial area in children from less 3 years of age: a clinical study on 20 cases in Bulgaria. *Curierul Med*. 2011; 324(6): 28-30.
11. Gupta SS, Shetty DC, Urs AB, Nainani P. Role of inflammation in developmental odontogenic pathosis. *J Oral Maxillofac Pathol*. 2016; 20(1): 164. doi: 10.4103/0973-029X.180986
12. Zelezny PA, Kolybelkin MV, Izyumov AO, Apraksina EYu, Zheleznaya AP, Shchelkunov KS, et al. Struktura i harakter vospalitel'nyh processov cheljustno-licevoj oblasti u detej [Structure and nature of inflammatory processes of the maximum-facial region in children]. *Med Sci and Educat of the Urals*. 2017; 2: 91-4. [Russian]
13. Terehova TN, Korsak AK, Kushner AN, Karmal'kova EA, Popruzhenko TV. *Stomatologija. Cheljustno-licevaja hirurgija: uchebnoe posobie* [Stomatology. Oral and maxillofacial surgery: textbook]. Minsk: BSMU; 2008. 63-7. [Russian]
14. Kushner AN, Demidovich TV, Sevjast'janova OA. Ostrye odontogennye periostity u detej: osobennosti klinicheskoj kartiny i lechenija [Acute odontogenic periostitis in children: features of the clinical picture and treatment]. *Stomatological J*. 2012; 2: 135-9. [Russian]
15. Fomenko IV, Kasatkina AL, Shishkina VI, Firsova EP. Analiz prichin razvitija odontogennogo periostita cheljustnyh kostej u detej [Development of odontogenic periotitis of jaw bones in children]. *Volgogr J of Med Res*. 2016; 49(1): 54-5. [Russian]

16. Parshikova SA, Glyavina IA, Kosyuga SYu, Slesareva OA. Kliniko-statisticheskij analiz travmaticheskih povrezhdenij i vospalitel'nyh zabolevanij cheljustno-licevoj oblasti (po materialam raboty otdelenija cheljustno-licevoj hirurgii GBUZ no «nizhegorodskaja oblastnaja detskaja klinicheskaja bol'nica» s 2013 po 2017 gg.) [Clinical and statistical analysis of traumatic injuries and inflammatory diseases of the maxillofacial region (Based on the work of maxillofacial surgery department of Nizhny Novgorod regional Children's Clinical Hospital from 2013 to 2017)]. *Modern Probl of Sci and Educat*. 2018; 5: 89. [Russian]
17. Klochkova VA, Midaev DV, Smirnova AV. Primenenie antibiotikov pri lechenii odontogennyh periostitov cheljustejheskaja pomoshh' detjam g. Taraz i oblasti za period 2006-2011 gody [The use of antibiotics in the treatment of odontogenic periostitis of the jaw]. *News of Sci and Educat*. 2019; 5(4): 44-50. [Russian]
18. Abdylaev ST. Rasprostranennost' periostita sredi detskogo naselenija g. Bishkek [Features of distribution of periostit among the children's population of the city of Bishkek]. *Bull of the KSMA named after IK Akhunbayev*. 2016; 6: 114-6. [Russian]
19. Eshieva AA, Belov GV, Eshiev AM. Statistika vospalitel'nyh zabolevanij cheljustno-licevoj oblasti v Oshskoj mezhoblastnoj objedinennoj klinicheskoj bol'nice goroda Osh [Statistics of inflammatory diseases of the maxillofacial region in Osh inter-regional United clinical hospital of Osh]. *Sci Edu and Culture***.** 2018; 34(10): 51-4. [Russian]
20. Azimbaev NM, Abdykajymov A, Kurmanbekov NO, Eshiev AM. Analiz statisticheskih dannyh po ostromu gnojnomu periostitu v otdelenii cheljustno-licevoj hirurgii Oshskoj mezhoblastnoj ob#edinjonnoj klinicheskoj bol'nice [Analysis of statistical data on acute purulent periostitis in the department of maxillofacial surgery of Osh inter-regional united clinical hospital]. *Priorities of World Sci: Experiment and Sci. Discus: Collection of Materials Internat Sci-Practical Conf. Kemerovo: West Siberian Sci Center.* 2018; 1: 57-9. [Russian]
21. Lygina YuE. Analiz obrashhaemosti detej za stomatologicheskoj pomoshh'ju po Astrahanskoj oblasti [The analysis of children dental care appealability in the Astrakhan region]. *Astrakhan Med J*. 2014; 9(1): 100-4. [Russian]
22. Kabanova SA. Antibiotikoterapija gnojno-vospalitel'nyh processov cheljustno-licevoj oblasti v ambulatornyh uslovijah [Antibiotic therapy of purulent-inflammatory processes of the maxillofacial region in outpatient settings]. *Vestnik of VSMU*. 2008; 7(4): 87-93. [Russian]
23. Balin VN, Karshiev KhK. Dinamika jendogennoj intoksikacii pri kompleksnom lechenii flegmon cheljustno-licevoj oblasti oslozhnennyh sepsisom [The dynamics of endogenous intoxication in complex treatment of the phlegmons of the maxillofacial area complicated by sepsis]. *Bull of Pirogov National Med and Surg Centre*. 2017; 12(3): 58-9. [Russian]
24. Rastenienė R, Pūrienė Aleksejūnienė J, Peciuliene V. Odontogenic maxillofacial infections: a ten-year retrospective analysis. *Surg Infect*. 2015; 16(3): 305-12. doi: 10.1089/sur.2013.264
25. Mihali J, Bran S, Juncar R, Baciut MF. Odontogenic cervical necrotizing fasciitis, etiological aspects. *Nigerian J of Clin Pract*. 2016; 19 (3): 391-6. doi: 10.4103/1119-3077.179278
26. Tatochenko .K. *Antibiotiko- i himioterapija infekcij u detej: spravochnik* [Antibiotic and chemotherapy of infections in children: handbook]. M: IPK Continent-Press; 2008. 253 p. [Russian]
27. Esim AZh, Kurmangaliev BZ, Zhaksybaev BS. Algoritm diagnostiki i lechenija odontogennyh vospalitel'nyh processov u detej raznogo vozrasta [Algorithm of diagnostics and treatment of the dental inflammatory processes of children at different ages]. *Vestnik KazNMU*. 2013; 3(2): 113-6. [Russian]
28. Dmitrienko DS, Tchizhikova TS, Kasatkina AL, Shpigun MI, Ogonyan EA, Zinurova MR, et al. Analiz ambulatornoj hirurgicheskoj pomoshhi pacientam s anomalijami i deformacijami cheljustno-licevoj oblasti [Analysis of out-patient surgical aid to the patients with maxillofacial anomalies and deformations]. *J of New Med Tech*. 2009; 17(1): 126-7. [Russian]
29. Kaban L. *Pediatric oral and maxillofacial surgery*. Saunars; 2004. 496 p.
30. Fedotov SN, Suhanov AE, Konkina MA, Jakovlev VE. Osobennosti regionarnoj gemodinamiki lica pri lechenii ostryh odontogennyh periostitov cheljustej [Features of regional facial hemodynamics in the treatment of acute odontogenic jaw periostitis]. *Stomatology*. 2010; 89(5): 48-51. [Russian]
31. Karzhaubayeva GE. Hirurgicheskaja stomatologicheskaja pomoshh' detjam g. Taraz i oblasti za period 2006-2011 gody [Surgical stomatologic help to children of Taraz city and areas during 2006-2011]. *Vestnik KazNMU*. 2012; 2: 169-71. [Russian]
32. Korsak AK, Kushner AN, Adashhik NF, Cheshko NN, Petrovich NI. *Gospital'naja i poliklinicheskaja detskaja hirurgicheskaja stomatologija: uchebnik* [Hospital and polyclinic children's surgical dentistry: textbook]. Minsk: BSMU; 2016. 49-70. [Russian]
33. Kim MK, Nalliah RP, Lee MK, Allereddy V. Factors associated with length of stay and hospital charges for patients hospitalized with mouth cellulitis. *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol*. 2012; 113: 21-8. doi: 10.1016/j.tripleo.2011.01.012

34. Rabinovich SA, Kuznecov GI, Moskovec ON, Zorjan EV. Effektivnost' mestnogo obezbolivanija preparatami, soderzhashhimi artikain, v ambulatornoj stomatologicheskoj praktike i puti ee povyshenija. Chast' 2 [The effectiveness of local anesthesia with drugs containing articaine in outpatient dental practice and ways to improve it. Part 2]. *Stomatology for Eve*ryone. 2008; 2: 40-1. [Russian]
35. Meechan JG. *Practical dental local anaesthesia*. London-Chicago: Quintessence Publishing; 2002. 142 p.
36. Gostishhev VK. *Klinicheskaja operativnaja gnojnaja hirurgija* [Clinical operative purulent surgery]. M: GEOTAR-Media; 2016. 448 p. [Russian]
37. Mirzoev MSh, Shakirov MN, Gafarov KhO. Osobennosti drenirovanija gnojnyh prostranstv pri kompleksnom lechenii bol'nyh s gnilostno-nekroticheskimi flegmonami cheljustno-licevoj oblasti [Features of drainage of purulent spaces in the complex treatment of patients with putrefactive-necrotic phlegmons of the maxillofacial region]. *J of Postgraduate Med Educat*. 2013; 1: 24-7. [Russian]
38. Khushvakhtov DD, Mirzoev MSh, Khushvakhtov DI, Safarov SA. Drenazhnye sistemy i sposoby drenirovanija ran bol'nyh s gnojno-vospalitel'nymi processami polosti rta [Drainage systems and methods of wounds draining in patients with purulent-inflammatory processes of the oral cavity]. *Bull of the Academy of Med Sci of Tajikistan*. 2019; 9(3): 321-8. [Russian]. doi: 10.31712/2221-7355-2019-9-3-321-328
39. Subhanova GS. Sravnitel'nyj analiz jeffektivnosti perevjazochnyh sredsta v lechenii gnojnyh ran lica i shei [Comparative analisis of effectiveness of bandaging materials for treatment of purulent wounds of face and neck]. *Bull of Avicenna*. 2013; 2: 117-23. [Russian]
40. Chuykin SV, Kxasanov TA, Shikova YuV, Makusheva NV, Izosimov AA, Viktorov SV, et al. Mestnoe lechenie gnojnyh ran pri gnojno-vospalitel'nyh zabolevanijah cheljustno-licevoj oblasti u detej [Local treatment of purulent wounds at purulent-inflammatory diseases of the maxillofacial region in children]. *Actual Probl in Dent*. 2019; 15(1): 99-103. [Russian]. doi: 10.18481/2077-7566-2018-15-1-99-103
41. Topol'nickiĭ OZ, Vasil'ev AJu. *Atlas po detskoĭ hirurgicheskoĭ stomatologii i cheljustno-licevoĭ hirurgii* [Atlas of pediatric surgical dentistry and maxillofacial surgery]. SPb: GEOTAR-Media; 2011. 264 p. [Russian]
42. Fragiskos D. *Oral surgery*. Berlin –NY; 2007. 367 p.
43. Kuriyama T, Williams DW, Yanagisawa M, Iwahara K, Shimizu C, Nakagawa K, et al. Antimicrobial susceptibility of 800 anaerobic isolates frompatients with dentoalveolar infection to 13 oral antibiotics. *Oral Microbiol and Immunol*. 2007; 22: 285-8. doi: 10.1111/j.1399-302X.2007.00365.x
44. Zand V, Lotfi M, Vosoughhosseini S. Proliferative periostitis: a case report. *J of Endod*. 2008; 34(4): 481-3. doi: 10.1016/j.joen.2008.01.011
45. Kozin DV, Rodina OP, Moiseeva IJa. Ocenka kliniko-jekonomicheskih aspektov farmakoterapii odontogennogo osteomielita s primeneniem metodov chastotnogo i AVS/VEN-analizov [Evaluation of clinical and economic aspects of pharmacotherapy of odontogenic osteomyelitis using frequency and ABC/VEN analysis methods]. *Med and Health Care Organiz.* 2011; 18(2): 153-9. [Russian]
46. Krupchenko MS, Kabanova SA. Vospalitel'nye processy golovy i shei u detej [Inflammatory processes of the head and neck in children]. *Bull of VSMU*. 2011; 10(4): 148-54. [Russian]
47. Zykeeva SK, Yrgenishbaeva JR. Fizioterapija pri stomatologicheskih zabolevanijah u detej [Physiotherapy in dental diseases in children]. *Vestnik KazNMU*. 2016; 4: 156-9. [Russian]

УДК [616. 31: 616. 716. 8] – 002 – 08 – 053. 2

АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.
ПОШИРЕНІСТЬ ГОСТРИХ ІНФЕКЦІЙНО-ЗАПАЛЬНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ ЩЕЛЕП У ДІТЕЙ І ЗАГАЛЬНІ ПРИНЦИПИ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ

Ніцзяті Н., Терехова Т. М., Походенько-Чудакова І. О.

Резюме. Одонтогенні інфекційно-запальні захворювання - найбільш часта причина звернення пацієнтів за стоматологічною хірургічною допомогою. З числа гострих одонтогенних запальних процесів, з приводу яких дітей госпіталізують в стаціонар, найбільш часто констатують періостит щелепи, абсцеси, флегмони.

Мета дослідження – визначити поширеність інфекційно-запальних захворювань щелеп за 2010-2020 роки, та загальні принципи їх лікування.

Проаналізована доступна вітчизняна та зарубіжна спеціальна література за період з 2010 по 2020 рік. До переліку аналізованих джерел увійшли: періодичні видання за вказаний період, базові керівництва, монографії та статті без строку давності. Для здійснення аналізу застосований описовий метод.

Інфекційно-запальні захворювання щелепно-лицевої ділянки найбільш часто діагностують у дітей у віці 2-9 років. Вони займають більше 50% в структурі нозологічних форм, лікування яких проводиться в стаціонарі. Останнім часом в поліклініках і стаціонарах відзначено збільшення частки пацієнтів з одонтогенним періоститом щелеп до 40%. Причинами збільшення числа дітей із запальними захворюваннями

щелепно-лицевої ділянки є: висока поширеність та інтенсивність карієсу зубів; недостатній рівень первинної та вторинної профілактики останнього; пізня звертаємість за стоматологічною допомогою; несвоєчасність і неадекватність хірургічної допомоги при первинному зверненні пацієнтів. Лікування періоститу й остеомієліту щелепних кісток має бути комплексним (що включає радикальне хірургічне втручання з обов'язковим видаленням «причинного» зуба, і проведенням раціональної медикаментозної та фізіотерапії). Медикаментозне лікування включає антибактеріальні, дезінтоксикаційні, гіпосенсибілізуючі, симптоматичні та загальнозміцнюючі засоби. Дітям з гострими одонтогенними інфекційно-запальними процесами призначають антибактеріальні лікарські засоби, що мають тропізм до кісткової тканини.

Аналіз спеціальної літератури показав, що поширеність гострих одонтогенних інфекційно-запальних процесів щелепно-лицевої локалізації постійно збільшується, що диктує необхідність удосконалення відомих і розробки нових методів лікування, що містять у своєму складі баланс хірургічних, медичних і реабілітаційних методик.

Ключові слова: інфекційно-запальні ускладнення, гостра одонтогенна інфекція, щелепна кістка, періостит, остеомієліт.

UDC [616. 31: 616. 716. 8] – 002 – 08 – 053. 2

Analytical Review of Literature. Prevalence of Acute Infectious and Inflammatory Diseases of Jaw in Children and General Principles of Complex Treatment

Nitzjati N., Tserakhava T. N., Pohodenko-Chudakova I. O.

Abstract. Odontogenic infectious and inflammatory diseases is the most common reason of patients seeking for dental surgery. Among the acute odontogenic inflammatory processes, for which children are hospitalized in the hospital, the most often are: periostitis of the jaw, abscesses, phlegmons.

The purpose of this work was to study the prevalence of infectious and inflammatory diseases of the jaw in 2010-2020 and the General principles of their treatment.

Material and methods. The available domestic and foreign specialized literature from 2010 to 2020 is analyzed. The list of analyzed sources includes: periodicals for the specified period, basic manuals, monographs, and articles without a Statute of limitations. The descriptive method is used for the analysis.

Results and discussion. Infectious and inflammatory diseases of the maxillofacial region are most often diagnosed in children 2-9 years old. They make more than 50% of the structure of nosological forms that are treated in a hospital. Recently, the proportion of patients with odontogenic jaw periostitis has increased to 40% in polyclinics and hospitals. The reasons of increase of children number with inflammatory diseases of the maxillofacial region are: high prevalence and intensity of dental caries; insufficient level of primary and secondary prevention of the latter; late access to dental care; untimeness and inadequacy of surgical care in the initial treatment of patients. Treatment of periostitis and osteomyelitis of the jaw bones should be comprehensive (including radical surgery with mandatory removal of the "causal" tooth and rational medical and physical therapy).

Medical treatment includes antibacterial, detoxifying, hyposensitizing, symptomatic and general tonic agents. Children with acute odontogenic infectious and inflammatory processes are prescribed antibacterial drugs that have a tropism to bone tissue. Antibacterial drugs are prescribed in 60.5% for nitromidazole group of drugs – "Metrogil", 45% − "Cefazolin" and 30.25% − "Cefotaxime" (cephalosporin-type drugs). However, irrational use of antibiotics leads to changes in the species composition and properties of microflora and consequently to decrease in the effectiveness of antibacterial therapy and increase in the frequency of this pathology and its severe complications. Therefore, when choosing antibacterial drugs, it is necessary to take into account the age of the child and the sensitivity of pathogens to antibiotics.

Conclusion. Analysis of the literature revealed that the prevalence of acute odontogenic infectious and inflammatory processes of maxillofacial localization tends to increase and the solution to this issue should be in the plane of improving the known and developing new treatment methods including balance of surgical, drug and rehabilitation techniques.

Keywords: infectious-inflammatory complication of acute odontogenic infection, the jaw bone, periostitis, osteomyelitis.

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

Стаття надійшла 17.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.044
УДК 616. 314 – 089 – 06

Походенько-Чудакова И. О.[1,3], Али Тергам Абдуламир Али[1], Ядченко В. Н.[2,3]

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПАТОЛОГИИ ТРЕТЬИХ МОЛЯРОВ. СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ВОПРОСА

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

ip-c@yandex.ru

Вопросы патологических состояний связанные с аномалиями формирования, прорезывания, третьих моляров продолжают оставаться актуальными для стоматологов всех специальностей. У взрослых пациентов заболевания зубов мудрости в 7,27% являются причиной обращения в учреждения здравоохранения стоматологического профиля. При этом чаще поражаются нижние третьи моляры в 69,05%, а верхние третьи моляры в 30,95% наблюдений.

Цель работы – на основании данных доступной отечественной и зарубежной специальной литературы проанализировать частоту патологии третьих моляров на современном этапе, выявить нерешенные вопросы и определить направления проведения дальнейших клинико-лабораторных исследований.

Проанализирована специальная литература, содержащая данные о патологии третьих моляров: периодические издания за последние 15-20 лет, а также базовые руководства и монографии без срока давности. Для осуществления анализа применен описательный метод.

Все патологические процессы, связанные с третьими молярами, можно разделить на три группы. Первую составляют клинические ситуации, приводящие к патологическим изменениям со стороны окклюзии. Ко второй группе следует относить ретенцию и дистопию интактных третьих моляров, не имеющих воспалительно-деструктивных процессов и негативного окклюзионного фактора. К третей группе – третьи моляры как ретинированые, дистопированные, так и прорезавшиеся с имеющимися воспалительно-деструктивными процессами. Последняя группа заслуживает особого внимания, так как: указанная патология поражает лиц трудоспособного, фертильного возраста; представляет собой одну из основных причин обращаемости военнослужащих по призыву и контракту к врачу-стоматологу как в войсковом звене, так и в стоматологическую поликлинику.

На основании анализа частоты патологии третьих моляров на современном этапе, констатированы наиболее актуальные нозологии и выявлены связанные с ними нерешенные вопросы, что и определит направление проведения дальнейших клинико-лабораторных исследований.

Ключевые слова: третьи моляры, перикоронарит, периодонтит, воспалительно-деструктивный процесс, инфекционно-воспалительные осложнения.

Введение. Вопросы патологических состояний связанные с аномалиями формирования, прорезывания, присутствия третьих моляров в полости рта пациентов и развитием значительного числа обусловленных этим осложнений продолжают оставаться актуальными в течение последних десятилетий для стоматологов всех специальностей [1, 2], в том числе и для стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов [3, 4].

В процессе фило- и онтогенеза происходят значительные изменения челюстно-лицевой системы вообще и зубочелюстного аппарата в частности [5].

Данные антропологических исследований указывают, что 10000 лет назад третьи моляры присутствовали в полости рта практически каждого человека [6, 7]. При этом на текущий момент их имеют только 70-80% населения планеты [8, 9, 10].

В настоящее время у человека в подавляющем большинстве регионов Земли констатируется рудиментация третьих моляров, которые практически полностью утратили жевательную функцию. Так, по мнению И. М. Оксмана (1957): «Удельный вклад каждого верхнего третьего моляра в реализацию жевательной функции – 3%» [11].

Установлено, что у взрослых индивидуумов заболевания зубов мудрости в 7,27% являются причиной обращения в учреждения здравоохранения стоматологического профиля. При этом чаще поражаются нижние третьи моляры в 69,05%, а верхние третьи моляры в 30,95% наблюдений [12].

Все перечисленные факты убеждают в актуальности предпринятого исследования.

Цель работы – на основании данных доступной отечественной и зарубежной специальной литературы проанализировать частоту патологии третьих моляров на современном этапе, выявить нерешенные вопросы и определить направления проведения дальнейших клинико-лабораторных исследований.

Объект и методы исследования. Осуществлен анализ специальной литературы, содержащей сведения о частоте патологии третьих моляров.

В перечень анализируемых источников специальной литературы вошли: периодические издания за последние 15-20 лет, а также базовые руководства и монографии без срока давности. Для осуществления анализа применен описательный метод.

Результаты исследования и их обсуждение. Известно, что дистопией зуба, в том числе и третьего моляра, именуется расположение его вне зубной дуги, как полностью прорезавшегося, так и ретинированного или полуретенированного [13, 14]. Ретенцией зуба (задержкой его прорезывания) называется ситуация, при которой нормально или ненормально развитый зуб не прорезался в соответствующее время на том месте в зубном ряду, где ожидалось его прорезывание [13, 15]. При этом ретенция зуба представляет собой частную ситуацию дистопии [16]. По сообщению ряда исследователей, доля зубов, остающихся ретинированными на текущий момент составляет от 9,5% до 35% [17, 18], а доля затрудненного прорезывания третьих моляров нижней челюсти достигает 55% [19].

По данным З. В. Гасымовой (2014) из общего числа проанализированных данных 7172 пациентов были выявлены 270 человек с ретинированными третьими молярами (на верхней челюсти – 48, на нижней челюсти – 244). При этом у 22 пациентов констатировали ретенцию третьих моляров на обеих челюстях, у 26 – только на верхней челюсти, а у 222 – только на нижней челюсти [20].

На сегодня частота ретенции третьих моляров и связанных с этим осложнений, имеет тенденцию к росту [21, 22]. Абсолютное большинство исследователей считает, что увеличение распространенности ретенции третьих моляров является появлением общей редукции зубочелюстной системы в процессе филогенеза [23, 24].

В периодических изданиях имеются сведения о влиянии третьих моляров на изменение положения резцов нижней челюсти [25]. Отдельные сообщения содержат информацию о приоритетной роли прорезывания третьих моляров на формирование скученного положения резцов, которое по данным различных авторов имеет место от 7,5% до 49,9%. Причем в 79,4% наблюдений от общего числа обследованных лиц скученное положение зубов определяется как самостоятельная патология [26]. Значительное число исследований выполнено специалистами в области ортодонтии, которые указывают на наличие связи дистопии третьих моляров с развитием деформаций зубных дуг [27, 28, 29]. Описаны наблюдения, когда затрудненное прорезывание третьих моляров приводило к смещению всего зубного ряда и нарушению окклюзии [30, 31].

В анналах специальной литературы имеются работы, посвященные влиянию третьих моляров на развитие рецидивов после завершенного ортодонтического лечения [28, 32].

В клинических ситуациях, когда третьи моляры долго не имеют антагониста или воздействуют на рядом стоящие зубы – вторые моляры, может формироваться зубоальвеолярное удлинение с последующим формированием травматических узлов и блоков, приводящих к дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) [33]. Следует подчеркнуть, что окклюзионной теории развития данной патологии на сегодняшний день придерживается достаточно большое число исследователей. По их мнению, в результате окклюзионных нарушений развивается спазм жевательной мускулатуры, приводящий к дискорреляции мышечных сокращений. Последнее становится причиной изменения траектории движения нижней челюсти, стремящейся при открывании и закрывании рта избежать окклюзионных препятствий. В свою очередь, асимметрия мышечной активности со временем приводит к асимметрии головок ВНЧС с последующей травматизацией нервных окончаний, как капсулы, так и участка, локализованного за диском, а также к нарушению гемодинамики сустава [34].

В работе Е. Е. Статовской (2017) рассмотрено влияние проблем третьих моляров и гипермобильности элементов сустава на клинические проявления синдрома дисфункции ВНЧС у лиц с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). В результате исследования сделано заключение о том, что присутствие ДСТ, гипермобильности ВНЧС, проблемы третьих моляров, совместно потенциально модифицируют характер течения синдрома дисфункции указанного сочленения, определяя различные клинические сценарии при всевозможных сочетаниях признаков и выявляя особенности указанных модификаций [35].

Все перечисленные факторы в совокупности при сохранении негативного окклюзионного фактора способны привести к артрозу ВНЧС [36].

Из периодических изданий известно, что затрудненное прорезывание третьего моляра, его ретенцию и дистопию в 75% наблюдений

сопровождают осложнения воспалительного характера [5, 18].

Несмотря на постоянное совершенствование хирургической техники [37], инструментария [38] остеопластических препаратов и лекарственных средств, используемых как интраоперационно [39], так и в послеоперационном периоде [40, 41] достаточно высоким остаются показатель инфекционно-воспалительных осложнений после выполнения операции сложное атипичное удаление третьего моляра, составляющий 14-35% [42]. С одной стороны, это связано с вполне объяснимыми трудностями, возникающими в процессе выполнении указанного оперативного вмешательства, когда из-за сложного анатомо-топографического расположения зуба весьма затруднительно обеспечить атравматичность как костных структур, так и мягких тканей. При этом следует подчеркнуть, что в описанной ситуации послеоперационная рана всегда является инфицированной [43]. Это, в свою очередь, нарушает процессы регенерации кости и мягких тканей и диктует необходимость использования вспомогательных мер и способов, способных создать благоприятные условия для течения репаративного остеогенеза [44].

По сведениям М. А. Токтомбаева (2010) заживление костной раны после сложного атипичного удаления третьего моляра, как правило, значимой по объему и протяженности операции нередко осложняется альвеолитом, а в отдельных наблюдениях – остеомиелитом челюсти, в том числе осложненным абсцессом и флегмоной [44, 45]. Доля воспалительных осложнений, по данным М. А. Токтомбаева (2010), может доходить до 45% наблюдений [46].

Большое значение в развитии инфекционно-воспалительных осложнений в послеоперационном периоде имеют предшествующие воспалительно-деструктивные процессы – кариес и его осложнения, апикальный и маргинальный периодонтиты, перикоронарит [47].

В тоже время на современном этапе окончательно не решенными остаются вопросы об индивидуальных и, наоборот, более типичных анатомо-топографических особенностях ретенции и дистопии третьих моляров, частоте наблюдения патологических процессов, связанных с этим зубом, а также характеристик ретромолярного пространства, которые определяют все перечисленные выше факторы.

Из изложенного материала становится очевидным, что в связи с распространенностью все патологические процессы, связанные с третьими молярами, могут быть разделены на три группы. Первую из них составляют клинические ситуации, приводящие к патологическим изменениям со стороны окклюзии и находящиеся в сфере профессиональных интересов ортодонтов и стоматологов-ортопедов. Ко второй группе следует относить ретенцию и дистопию интактных третьих моляров, не имеющих каких-либо воспалительно-деструктивных процессов и негативного окклюзионного фактора, что относится к сфере деятельности ортодонтов, стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов. К третей группе следует относить третьи моляры как ретинированые, дистопированные, так и прорезавшиеся с имеющимися воспалительно-деструктивными процессами, что относится к профессиональной сфере интересов стоматологов-хирургов и челюстно-лицевых хирургов.

По нашему мнению, именно третья группа заслуживает наибольшего внимания, что обусловлено следующей группой фактов.

Во-первых, у 1/5 всего практически здорового населения в молодом возрасте имеют место аномалии положения третьих моляров, прорезывание которых осложняется перикоронаритом и другими инфекционно-воспалительными процессами (ИВП) челюстно-лицевой области и шеи [4, 48]. Во-вторых, в соответствии со статистическими сведениями врачей-специалистов различных сран в многопрофильных стационарах мегаполисов от 15% до 18% взрослых пациентов, госпитализируются в профильные отделения челюстно-лицевой хирургии в связи с острыми одонтогенными ИВП, обусловленными осложнениями развившимися при затрудненном прорезывании третьих моляров [37, 45]. В-третьих, указанный вопрос имеет социальное значение, так как ИВП, связанные с затрудненным прорезыванием третьих моляров в основном поражают лиц трудоспособного, фертильного возраста [38]. В-четвертых, этот вопрос весьма важен для военной стоматологии, так как подавляющее большинство воинского контингента по возрасту совпадает с периодом прорезывания третьих моляров и, в соответствии с данными А. К. Иорданишвили, Н. В. Коровин, Е. А. Веретенко (2017), представляет собой одну из основных причин обращаемости военнослужащих по призыву и контракту к врачу-стоматологу как в войсковом звене (2,35-8,46% наблюдений), так и в стоматологическую поликлинику (4,38-5,25% наблюдений). Авторы подчеркивают, что независимо от категории военнослужащих ИВП связанные с третьими молярами обуславливают необходимость оказания неотложной специализированной медицинской помощи. Из числа госпитализированных в отделения челюстно-лицевой хирургии и стоматологии многопрофильных стационаров, военнослужащие по призыву и контракту, страдающие

ИВП связанными с третьими молярами составили 2,25% и 2,15%, соответственно [37].

Заключение. На основании анализа частоты патологии третьих моляров на современном этапе, представилось возможным констатировать наиболее актуальные нозологии и выявить связанные с ними нерешенные вопросы, что и определит направление проведения дальнейших клинико-лабораторных исследований.

Перспектива исследования. Определенные наиболее актуальные патологические процессы, связанные с зубами мудрости и выявленные нерешенные вопросы, позволят провести комплексное исследование в результате которого будет предложена схема дифференцированного подхода к удалению третьих моляров для обеспечения профилактики развития инфекционно-воспалительных осложнений, что позволит значительно уменьшить число последних, снизить уровень инвалидизации и будет способствовать повышению качества жизни пациентов а, следовательно, повышению уровня стоматологической помощи населению.

References

1. Kuroedova VD, Vyzhenko YY. Pozicija tretih moljariv i ih zachatkiv za danimi ortopantomogram u pacientiv iz distal'nim prikusom [Position of the third molars and their germs for data ortopatomogram in patients with distal occlusion]. *Ukr Dent Almanac*. 2015; 2: 60-4. [Ukrainian]
2. Wu Y, Song Y, Huang R, Hu J, He X, Wang Y, et al. Comprehensive analysis of ectopic mandibular third molar: a rare clinical entity revisited. *Head Face Med*. 2017; 13: 24. doi: 10.1186/s13005-017-0157-x
3. Gasymova ZV. Kliniko-morfologicheskaja ocenka primenenija nizkochastotnogo ul'trazvuka pri zaderzhke prorezyvanija zubov [Clinical and morphological assessment of low frequency ultrasound use in delayed eruption of teeth]. *Kazan Med J.* 2015; 96(4): 510-4. [Russian] doi: 10.17750/KMJ2015-510
4. Singh P, Nath P, Bindra S, Rao SS, Reddy KV. The predictivity of mandibular third molar position as a risk indicator for pericoronitis: a prospective study. *Natl J Maxillofac Surg.* 2018; 9(2): 215-21. doi: 10.4103/njms.NJMS_13_17
5. Gaivoronskiy IV, Nikolenko VN, Iordanishvili AK, Gaivoronskaya MG, Ponomarev AA. Anatomicheskie prichiny razvitija retencii tret'ih moljarov na nizhnej cheljusti [Anatomical reasons for the retention of third molars on mandibula]. *Kursk Sci and Pract Bull "Man and His Health"*. 2015; 2: 61-5. [Russian]
6. Khaldeeva NI, Orekhov AA, Vasiliev SV, Kharlamova NV. Antropologicheskaja harakteristika nizhnih cheljustej iz drevnejeskimosskogo poselenija Kivak [Anthropological study of the lower jaws from the ancient eskimo settlement Kivak]. *Bull of the Irkutsk State University. Geoarcheol, Ethnolog And Anthropolog Sci*. 2017; 21: 209-230. [Russian]
7. Singh N, Chaudhari Sh, Chaudhari R, Nagare S, Kulkarni A, Parkarwar P. A radiographic survey of agenesis of the third molar: A panoramic study. *J Forensic Dent Sci*. 2017; 9(3): 130-4. doi: 10.4103/jfo.jfds_59_16
8. Sakharuk NA, Lutskevich IV, Elenskaya YR. Osobennosti anatomii zhevatel'noj gruppy zubov v zavisimosti ot polovoj prinadlezhnosti [The peculiarities of the anatomical structure of the grinding teeth depending on sex assignment]. *Vestnik of VSMU*. 2017; 16(1): 88-93. [Russian] doi: 10.22263/2312-4156.2017.1.88
9. Maglione M, Costantinides F, Bazzocchi G. Classification of impacted mandibular third molars on cone-beam CT images. *J Clin Exp Dent*. 2015; 7(2): e224-31. doi: 10.4317/jced.51984
10. Alfadil L, Almajed E. Prevalence of impacted third molars and the reason for extraction in Saudi Arabia. *Saudi Dent J*. 2020; 32(5): 262-8. doi: 10.1016/j.sdentj.2020.01.002
11. Oksman IM. *Cheljustno-licevaja ortopedija: uchebnik* [Maxillofacial orthopedics: textbook]. M: Medgiz; 1957. 247 p. [Russian]
12. Solov'ev MM, Volkov IG, Andreishhev AR. Sravnitel'nyj analiz chastoty i struktury oslozhnenij infekcionno-vospalitel'nogo haraktera, patogeneticheski svjazannyh s moljarami verhnej i nizhnej cheljustej [Comparative analysis of the frequency and structure of infectious and inflammatory complications pathogenetically associated with upper and lower jaw molars]. *Parodontology*. 2008; 4: 62-7. [Russian]
13. Avdeeva EA, Evtuhov VL. *Bolezni prorezyvanija zubov: klassifikacija, klinika, diagnostika, lechenie: uchebmetod posobie* [Teething diseases: classification, clinic, diagnosis, treatment: educational and methodological textbook]. Minsk: BSMU; 2013. 24 p. [Russian]
14. Almurat SS, Aimukhanbetov BB. Chastota vstrechaemosti reteniovannyh i dstopirovannyh zubov sredi detej [The frequency of occurrence of retained and dystopic teth among children]. *Intrnat Res J*. 2015; 32(1-4): 5-8. [Russian]
15. Iordanishvili AK, Korovin NV, Serkov AA. Anatomo-topometricheskie harakteristiki cheljustej pri prorezyvanii i retencii zubov mudrosti [Anatomo-topometric jaws characteristics at crossing and retention of wisdom toothes]. *The Problem of Dent*. 2017; 13(3): 53-6. [Russian] doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-3-53-56
16. Vasil'chenko GA, Jordanishvili AK. Analiz teorij zatrudnennogo prorezyvanija zubov [Analysis of theories of difficult teething]. *Ecol and Develop Soc.* 2015; 13(2): 101-2. [Russian]

17. Andreishhev AR, Fedosenko TD. Oslozhnennoe prorezyvanie zubov [Complicated teething]. In: *Zabolevanija, povrezhdenija i opuholi cheljustno-licevoj oblasti* [Diseases, injuries and tumors of the maxillofacial region]. SPb: Spetslit; 2007. p. 115-146. [Russian]
18. Marugina TL, Kan VV, Fedotov VV, Zagorodnih ES. Diagnostika, profilaktika i lechenie boleznej prorezyvanija nizhnih vos'myh zubov [Diagnosis, prevention and treatment of diseases of the eight low teething teeth]. *Rus J of Edu And Psychology*. [Electronic journal]. 2012; 12(4). [Russian]. Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/diagnostika-profilaktika-i-lechenie-bolezney-prorezyvaniya-nizhnih-vosmyh-zubov/viewer
19. Zhelnin YeV, Gulyuk AG. Metability oksida azota pri zatrudnennom prorezyvanii zubov mudrosti [Nitric oxide metabolites in difficult eruption of wisdom teeth]. *Actual Probl of Modern Med. Bull of HSEIU*. 2014; 3(47): 29-32. [Russian]
20. Gasimova ZV. O rasprostranennosti retencii moljarov [About molar impaction prevalence]. *Bull of Probl in Biology and Med.* 2014; 1(107): 87-92. [Russian]
21. Iordanishvili AK, Ponomaryov AA, Gayvoronskaya MG, Korovin NV. Vozrastnye osobennosti zabolevanij zubov mudrosti [ge-related features of wisdom teeth diseases]. *Kursk Sci and Pract Bull "Man and His Health".* 2015; 4: 37-41. [Russian]
22. Gayvoronsky IV, Gayvoronskaya MG, Konkina NI, Ponomareva AA, Farafonova YuA. Anatomicheskie osobennosti novyh metodik izuchenija retromoljarnogo prostranstva nizhnej cheljusti pri retencii zubov mudrosti [Anatomic justification of new techniques of studying the retrmolar space of mandibular at a retention of the withdom teeth]. *Bull of the Rus Military Med Academy*. 2017; 57(1): 97-100. [Russian]
23. Profitt UR, Persin LS. *Sovremennaja ortodontija* [Modern orthodontics]. M: Medpress-inform; 2015. 560 p. [Russian]
24. Tokarevich IV, Handogij DV, Garbacevich DV, Sakadynec AO, Naumovich JuJa. *Chastnaja ortodontija: ucheb-metod posobie* [Private orthodontics: textbook-method stipend]. Minsk: BSMU; 2017. 88 p. [Russian]
25. Santosh P. Impacted mandibular third molars: review of literature and a proposal of a combined clinical and radiological classification. *Ann Med Health Sci Res*. 2015; 5(4): 229-34. doi: 10.4103/2141-9248.160177
26. Gordina ES, Persin LS. Ocenka polozhenija tret'ih moljarov nizhnej cheljusti na raznyh stadijah ih formirovanija u pacientov s razlichnymi tipami rosta licevogo otdela cherepa [Assessment of the position of the third molars of the lower jaw at different stages of their formation in patients with different types of growth of the facial part of the skull]. *Orthodontics*. 2017; 4: 28-30. [Russian]
27. Almpani K, Kolokitha O-E. Role of third molars in orthodontics. *World J Clin Cases*. 2015; 16(3): 132-140. doi: 10.12998/wjcc.v3.i2.132
28. Fernandez CChA, Pereira ChVCA, Luiz RR, Faraco IM, Marazita ML, Arnaudo M, et al. Third molar agenesis as a potential marker for craniofacial deformities. *Arch Oral Biol*. 2018; 88: 19-23. doi: 10.1016/j.archoralbio.2018.01.010
29. Magkavali-Trikka P, Emmanouilidis G, Papadopoulos MA. Mandibular molar uprighting using orthodontic miniscrew implants: a systematic review. *Prog Orthod*. 2018; 19: 1. doi: 10.1186/s40510-017-0200-2
30. Arsenina OI, Shishkin KM, Shishkin MK, Popova NV. Tret'i postojannye moljary. Ih vlijanie na zuboal'veoljarnye dugi [The third permanent molars and their influence on the dentoalveolar arches]. *Rus Stomatology*. 2016; 2: 33-40. [Russian] doi: 10.17116/rosstomat20169233-40
31. Camargo IB, Sobrinho JB, de Souza Andrade ES, Van Sickels JE. Correlational study of impacted and non-functional lower third molar position with occurrence of pathologies. *Prog Orthod*. 2016; 17: 26. doi: 10.1186/s40510-016-0139-8
32. Zawawi KH, Melis M. The role of mandibular third molars on lower anterior teeth crowding and relapse after orthodontic treatment: a systematic review. *Sci World J*. 2014; 615429. doi: 10.1155/2014/615429
33. Semenov RR, Karpov SM, Hatuaeva AA, Karpov AS. Jetiologicheskie i patogeneticheskie mehanizmy formirovanija disfunkcii visochno-nizhnecheljustnogo sustava (Obzornaja stat'ja) [Etiological and pathogenetic mechanisms of formation of temporomandibular joint dysfunction (Review article)]. *International J Experiment Edu.* 2013; 11(1): 46-51. [Russian]
34. Mayborods YuN, Khorev OYu. Nejromyshechnaja i sustavnaja disfunkcija visochno-nizhnecheljustnogo sustava [Neuromuscular and joint dysfunction of the temporomandibular joint]. *Kuban Sci Med Bull*. 2017; 24(3): 142-8. [Russian] doi: 10.25207/1608-6228-2017-24-3-142-148
35. Statovskaia EE. Vlijanie problem tret'ih moljarov i gipermobil'nosti na klinicheskie projavlenija sindroma disfunkcii visochno-nizhnecheljustnyh sustavov u pacientov s displaziej soedinitel'noj tkani [The effect of the impacted third molars and hypermobility on clinical manifestations of temporomandibular joint dysfunction syndrome in patients with connective tissue dysplasia]. *Stomatologiya dlya vsekh*. 2017; 4: 32-7. [Russian]
36. Nikitin AA, Tarasov IV, Perova NV, Chukumov RM, Gusarov DE. Sovremennye metody maloinvazivnogo lechenija artroza visochno-nizhnecheljustnogo sustava [Modern methods of minimally invasive treatment of

arthrosis of the temporomandibular joint]. *The Bull of Contemp Clin Med*. 2016; 9(4): 89-96. [Russian] doi: 10.20969/VSKM.2016.9(4).89-96

37. Iordanishvili AK, Korovin NV, Veretenko EA. Patologija zubov mudrosti kak prichina obrashhaemosti voennosluzhashhih za medicinskoj pomoshh'ju [Pathology of wisdom teth as the reason of appealability of the military personnel behind the medical care]. *The Probl of Dent*. 2017; 13(4): 44-9. [Russian] doi: 10.18481/2077-7566-2017-13-4-44-49
38. Uyanik LO, Bilginaylar K, Etikan I. Effects of platelet-rich fibrin and piezosurgery on impacted mandibular third molar surgery outcomes. *Head Face Med.* 2015; 11: 25-32. doi: 10.1186/s13005-015-0081-x
39. Toktombaev MA, Yuldashev IM, Boronchiev AT, Asmanov ZhD. Jeffektivnost' primenenija osteplasticheskogo materiala «Stimul-OSS» v sochetanii s obogashhennoj trombocitami autoplazmoj pri udalenii distopirovannyh i retinirovannyh nizhnih tret'ih moljarov [Efficiency of the application of "Stimul-OSS" osteoplastic material in combination eith platelet-rich plasma for the extraction of the retained and dystopic mandibular third molar]. *Avicenna Bull.* 2017; 19(4): 513-9. [Russian] doi: 10.25005/2074-0581-19-4-513-519
40. Pohodenko-Chudakova IO, Ignatovich AP. Sravnitel'naja ocenka jeffektivnosti lekarstvennyh sredstv ispol'zuemyh dlja profilaktiki oslozhnenij pri ambulatornyh hirurgicheskih vmeshatel'stvah v polosti rta [Comparative evaluation of the effectiveness of medicines used for the prevention of complications in outpatient surgical interventions in the oral cavity]. *Stomatologist*. 2012; 2: 43-6. [Russian]
41. Namkhanov VV. Osobennosti udalenija tret'ih moljarov na verhnej cheljusti [The features of extraction of upper third molars]. *Bull of the Buryat SU. Medicine and Pharmacy*. 2017; 1: 40-2. [Russian]
42. Bolonkin ON. Lechenie bol'nyh s narusheniem prorezyvanija nizhnih tret'ih moljarov [Treatment of patients with impaired eruption of lower third molars].*Ural Med J*. 2012; 93(1): 72-4. [Russian]
43. Ganzha IR, khmadieva EO. Novyj algoritm vedenija posleoperacionnyh ran polosti rta v zavisimosti ot tipa zazhialenija [The new algorithm of soft tissue wounds management depending on the type of healing]. *Heath and Edu in Millennium*. 2018; 20(12): 65-9. [Russian] doi: 10.26787/nydha-2226-7425-2018-20-12-65-69
44. Iordanishvili AK, Ponomarev AA, Korovin NV, Lyskov NV. Oslozhnenija posle udalenija zubov mudrosti i ih lechenie [Complication after wisdom teeth extraction and rheir treatment]. *Kursk Sci and Pract Bull "Man and His Health"*. 2017; 2: 24-8. [Russian] doi: 10.21626/vestnik/2017-2/04
45. Junior AFS, Rocha GSM, Araujo CFSN, Franco A, Silva RS. Deep neck infection after third molar extraction: A case report. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects*. 2017; 11(3):166-9. doi: 10.15171/joddd.2017.030
46. Toktombaev MA. Zatrudnennoe prorezyvanie nizhnih tret'ih moljarov po materialam otdelenija cheljustno-licevoj hirurgii NG MZ KR [Mandibular wisdom tooth difficult eruption on data of Department of maxilla-facial surgery of the National Hospital of the Kyrgyz Republic Health Service Ministry]. *Health Care of Kyrgyzstan*. 2010; 4: 206-8. [Russian]
47. Iordanishvili AK, Ponomarev AA, Korovin NV, Gayvoronskaya MG. Chastota i struktura oslozhnenij posle udalenija zubov mudrosti na nizhnej cheljusti [Frequency and structure of complications after removal of mandibular wisdom teeth]. *Bashkortostan Med J*. 2016; 2(62): 71-3. [Russian]
48. Tarasenko SV. *Hirurgicheskaja stomatologija: uchebnik* [Oral surgery: textbook]. M: GEOTAR-Media; 2020. 672 p. [Russian]

УДК 616. 314 – 089 – 06

ПОШИРЕНІСТЬ ПАТОЛОГІЇ ТРЕТІХ МОЛЯРІВ. СУЧАСНИЙ СТАН ПИТАННЯ

Походенько-Чудакова І. О., Алі Тергам Абдуламір Алі, Ядченко В. М.

Резюме. Питання патологічних станів, пов'язаних з аномаліями формування, прорізування третіх молярів, продовжують залишатися актуальними для стоматологів всіх спеціальностей. У дорослих пацієнтів захворювання зубів мудрості в 7,27% є причиною звернення до закладів охорони здоров'я стоматологічного профілю. При цьому частіше уражаються нижні треті моляри - в 69,05%, а верхні треті моляри - в 30,95% спостережень.

Мета роботи – на підставі даних доступної вітчизняної та зарубіжної спеціальної літератури проаналізувати частоту патології третіх молярів на сучасному етапі, виявити невирішені питання, і визначити напрямки проведення подальших клініко-лабораторних досліджень.

Проаналізовано спеціальну літературу, що містить дані про патологію третіх молярів: періодичні видання за останні 15-20 років, базові посібники, монографії та статті без строку давності. Для здійснення аналізу застосований описовий метод.

Всі патологічні процеси, пов'язані з третіми молярами, можна розділити на три групи. Першу складають клінічні ситуації, що призводять до патологічних змін з боку оклюзії. До другої групи слід відносити ретенцію і дистопію інтактних третіх молярів, які не мають запально-деструктивних процесів і негативного оклюзійного фактора. До третьої групи - треті моляри як ретиновані, дистоповані, так і що прорізалися

з наявними запально-деструктивними процесами. Остання група заслуговує на особливу увагу, так як зазначена патологія вражає осіб працездатного, фертильного віку; і являє собою одну з основних причин звертаємості військовослужбовців за призовом і контрактом до лікаря-стоматолога, як у військовій частині, так і в стоматологічну поліклініку.

На підставі аналізу частоти патології третіх молярів на сучасному етапі констатовано найбільш актуальні нозології, та виявлено пов'язані з ними невирішені питання, що і визначить напрямок проведення подальших клініко-лабораторних досліджень.

Ключові слова: треті моляри, перікоронарит, періодонтит, запально-деструктивний процес, інфекційно-запальні ускладнення.

UDC 616. 314 – 089 – 06

Quantity of Third Molar Pathology. Current State of the Issue

Pohodenko-Chudakova I. O., Ali Thergam Abdulameer Ali, Yadchenko V. N.

Abstract. Pathological conditions associated with anomalies of formation, eruption, the presence of third molars in the oral cavity of patients and the development of a significant number of complications due to this continue to be relevant in recent decades for dentists of all specialties. In adult individuals, diseases of the third molars in 7.27% are the reason for contacting dental health institutions.

The purpose of the work was to analyze the frequency of third molar pathology at the present stage, identify unresolved issues and determine the directions for further clinical and laboratory research based on the data available in Russian and foreign specialized literature.

Material and methods. The analysis of special literature containing information about the number of pathological cases of the third molars was carried out. The list of analyzed special literature included: periodicals for the last 15-20 years, basic manuals, monographs and articles published different years. The descriptive method is used for the analysis.

Results and discussion. Due to the prevalence, all pathological processes associated with the third molars can be divided into three groups. The first of them consists of clinical situations that lead to pathological changes on the part of occlusion. The second group should include retention and dystopia of intact third molars that do not have any inflammatory and destructive processes and negative occlusal factor. The third group should include the third molars as retinated, dystopian and erupted with the existing inflammatory and destructive processes. The latter group deserves special attention due to the following facts. First, 1/5 of the entire practically healthy young population has anomalies in the position of the third molars, the eruption of which is complicated by infectious and inflammatory processes. Secondly, in multi-specialty hospitals, 15-18% of adult patients are individuals with acute odonogenic infectious and inflammatory processes caused by the third molars. Third, this pathology affects people of working and fertile age. Fourthly, this issue is very important for military dentistry, as it is one of the main reasons for the appeal of military personnel on conscription and contract to a dentist both in the military unit and in the dental clinic.

Conclusion. Based on the analysis of the frequency of pathology of third molars at the present stage, the most relevant nosologies were identified and unresolved issues related to them. The results of analysis will determine the direction of further clinical and laboratory studies.

Keywords: third molars, pericoronaritis, periodontitis, inflammatory and destructive process, infectious and inflammatory complications.

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

Стаття надійшла 05.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.051
УДК 613.955:373.091.214
Сотнікова-Мелешкіна Ж. В.

АКТУАЛЬНІ ПИТАННЯ МЕДИЧНОГО СУПРОВОДУ ІННОВАЦІЙНИХ НАУКОВО-ПЕДАГОГІЧНИХ ПРОЄКТІВ

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна
zhanna.v.sotnikova@karazin.ua

Сучасна система освіти характеризується впровадженням нових, спеціалізованих та авторських програм, що відрізняються великою варіативністю, супроводжуються інтенсифікацією навчального процесу, збільшенням сумарного навчального навантаження, зниженням фізичної активності і погіршенням структури режиму дня учнів.

Такі зміни у організації навчального процесу призводять до зростання рівня патологічної ураженості, астеноневротичних реакцій і симптомів дисфункції соматичних систем. Особливо уразливою категорією учнів постають обдаровані діти, які з одного боку відчувають в школі дискримінацію через часткової відсутності диференційованого навчання, орієнтації на середнього учня та надмірну уніфікацію програм, що не враховують індивідуальні можливості засвоєння знань. З іншого боку у інтелектуально обдарованих дітей виявлено зниження загальної реактивності і напруженість адаптаційних механізмів, більша схильність до гострих інфекційних захворювань, наявність вегетативних розладів, гіпотензії та синкопальних станів, частіше реєструється патологія шлунково-кишкового тракту, кістково-м'язової системи, а також алергічні стани ніж у «середньоінтелектуалів». Тому ця категорія учнів потребує особливого підходу та більш глибокого вивчення впливу елементів навчального процесу на стан їх здоров'я.

На сьогоднішній день сформувались два окремих напрямку досліджень, що стосуються вивчення з одного боку психолого-педагогічних аспектів навчання дітей за інноваційними освітніми технологіями, а з іншого – стану здоров'я школярів. Проте проведено лише поодинокі дослідження де ці обидва напрямки об'єднані та визначається безпосередній вплив навчального процесу за новими освітніми проєктами на порушення у морфофункціональному, психоемоційному та загальному стані здоров'я школярів, визначено чинники ризику навчального процесу та надано рекомендації щодо профілактики шкільної дезадаптації.

Інформаційний аналіз наукових джерел стосовно актуальних проблем навчання та медичного забезпечення обдарованих дітей та підлітків свідчить про зацікавленість суспільства у проведенні подальших медико-педагогічних досліджень для розробки профілактичних заходів щодо збереження їх здоров'я

Залишається нагальною потреба у гігієнічній оптимізації навчальної діяльності, належній регламентації інноваційних педагогічних технологій, розробці відповідних методичних рекомендацій щодо профілактики шкільної дезадаптації.

Ключові слова: здоров'я школярів, академічно здібні діти, інтелектуально обдаровані діти, науково-педагогічний проєкт, освітня програма.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР: «Гігієнічне обґрунтування оптимальних моделей стратегій адаптації до навчальної діяльності ліворуких учнів початкової школи», № державної реєстрації 0117U003011.

Вступ. Соціально-економічні реформи, які сьогодні здійснюються у державі вимагають від системи освіти створення відповідних умов для формування і виховання творчих, активних, не ординарно мислячих, людей, які здатні нестандартно вирішувати поставлені завдання та виявляти нові перспективні напрямки розвитку суспільства. Тому навчальна робота, яка спрямована на підвищення активності дітей та підлітків в пізнавальній і практичній діяльності, набуває все більшого значення. З цих позицій особливу увагу привертають проблеми дитячої обдарованості, які активно досліджуються у психолого-педагогічній площині. З'ясовується сутність цього поняття, підкреслюється важливість мікросоціального оточення дитини для розвитку її потенційних можливостей, визначаються умови її творчого становлення як особистості, роль вчителя у вияві і розвитку здібностей, розробляються інноваційні педагогічні проєкти [1-4].

Важливо відзначити, що в багатьох країнах навчанню та вихованню інтелектуально здібних і обдарованих дітей та молоді і створенню для них спеціальної системи освіти приділяється багато уваги, функціонують відповідні організації: Європейська рада з високих здібностей (ECHA), Європейська мережа підтримки таланту (ETSN), Міжнародний центр інновацій в освіті (ICIE), Всесвітня рада сприяння освіті обдарованих і талановитих дітей (WCGTC). До складу цих організацій входять педагоги, науковці, батьки та інші зацікавлені особи з усього світу. Міжнародні організації є інноваційними освітніми мережами, які мають спільну місію, що полягає у розвиткові потенціалу

обдарованих і талановитих дітей у співпраці і взаємодії вчителів, батьків, науковців, громадськості, освітніх політиків і обдарованих осіб [5]. В Україні також функціонує Інститут обдарованої дитини НАПН України, який є однією з провідних державних науково-дослідних установ, що здійснює наукові дослідження з цих проблем.

Згідно закону України «Про освіту» шкільні заклади мають стати осередками розвитку обдарованості кожної особистості. Дослідники вважають, що перспективними напрямами навчання і виховання обдарованих дітей в Україні повинна бути державна підтримка системи їх навчання, активна робота щодо створення успішних розвивальних навчальних інноваційних проєктів [1, 2, 6, 7]. Досить важливим постає задача визначення рівня впливу новітніх технологій на стан здоров'я школярів, тому метою статті була аналітична оцінка організації медичного забезпечення дітей та підлітків, що навчаються за інноваційними педагогічними проєктами.

Характеристика основних науково-педагогічних проєктів в Україні та країнах ЄС. З 2018 року в Україні розроблено декілька типових освітніх програм, які пройшли відповідні експертизи і рекомендовані до впровадження. У програмах чітко вказані мета, концептуальні положення щодо компетенції учнів та вчителів, у тому числі у деяких з них передбачається завдання щодо збереження здоров'я дітей шляхом формування здорового способу життя і створення умов для фізичного й психоемоційного розвитку, перетворення школи на безпечне місце, де немає насильства і цькування.

Ці інноваційні педагогічні проєкти ґрунтуються на відповідних нормативно-правових документах, згідно з якими закладам освіти надається право розробляти власні типові освітні програми за умови їх затвердження в Центральному органі виконавчої влади або в його територіальному органі із забезпеченням якості навчального процесу. У науковій, переважно педагогічній літературі, опубліковано певні успіхи та досягнення учнів, які навчаються за інноваційними проєктами, але не досліджено вплив цих програм на формування здоров'я школярів.

Ці проєкти підготовлені у Інституті педагогіки НАПН України, Інституті модернізації змісту освіти, Київському інституті імені Б. Грінченка, Національному педагогічному університеті ім. М.П. Драгоманова, Харківській академії неперервної освіти, Миколаївському національному університеті імені В.О. Сухомлинського, та ін. (лист МОНУ від 30.01.2018 за № 22-2/10-236) відповідно до законодавчих документів [8-13]. Деякі з них, де чітко відображені здоров'яформуючі та здоров'язбережуючі аспекти заслуговують особливої уваги.

У науково-педагогічному проєкті «Інтелект України», розробленого під керівництвом Гавриша І. В. на основі поурочно збудованих планів, які включають спеціальний підбір навчальних завдань, спрямованих на активізацію обох півкуль головного мозку дітей, дозованого використання мультимедійної подачі інформації, розвитку і підтримання високої навчальної мотивації і працездатності, комплексно використовуються освітні моделі поглиблення, збагачення та проблематизації [10, 13-16].

Особливостями освітньої програми, розробленої асоціацією вальдорфських ініціатив в Україні, постають організація головного уроку з регламентованою загальною тривалістю та вагою статичних видів діяльності, наявність 30-хвилинної евритмічної паузи. Звертає увагу і організація уроків фізкультури, як одного з чинників здоров'яформуючої поведінки – рухливі ігри та евритмія [17-19].

Розроблена під керівництвом Цимбалару А. Д. програма «На крилах успіху» передбачає особливий, рухливий формат організації занять, комплекс фізкультхвилинок, хвилинки-релаксації, тематичні заняття з фізичної культури, ігровий компонент, використання цифрових гаджетів, використання спеціальної навчальної літератури та дидактичних засобів [7, 20].

Підґрунтям нещодавно заявленого освітнього проєкту «Піснезнайко» («Гармонія інтелекту та здоров'я») постає комфортна модель навчання для дітей з різною організацією мозкової діяльності, з різним рівнем інтелекту та стану здоров'я, у т.ч. з психоемоційними та психосоматичними розладами, порушеннями пізнавальної сфери, а також дітей із особливими педагогічними потребами, тобто може використовуватися і для інклюзивної освіти. Основою цього проєкту постає запатентована музикотерапевтична педагогіка, яка сприяє психофізіологічній інтеграції, врівноваженню психоемоційної діяльності, а також загальній нормалізації життєдіяльності [11].

Загальний аналіз літературних та установчих даних встановив, що за деякими освітніми програмами передбачено різні форми організації освітнього процесу: це може бути традиційний урок (Програми «НУШ», «Інтелект України» та ін.), заняття (проєкт «На крилах успіху»), навчальний проєкт без часового обмеження уроку (інтегрований день, тиждень, місяць – проєкт «Освіта для життя»). Змінюється і рівень навантажень. Так, різні освітні програми передбачають не тільки різну кількість предметів, а й спосіб інтеграції та інтегруємі дисципліни. Наприклад, у програмі «Інтелект України» математика є частиною інтегрованого курсу «Я пізнаю світ», а за вальдорфською педагогікою також викладається у складі інтегрованих

курсів. Крім варіативності за формою організації та підходах до інтеграції змісту освіти, новітні науково-педагогічні проєкти передбачають ще варіативність у формах структурування змісту, вибору навчальних предметів і курсів та формулюванні очікуваних результатів [7-12, 19].

Різні способи інтеграції змісту освіти потребують не тільки спеціальної підготовки вчителів, а й спеціального підходу до визначення важкості інтегрованих предметів і, відповідно, при нормуванні навчального навантаження та складання розкладу занять.

В останні роки значно змінилася якість навчання школярів. Впроваджуються нові, спеціалізовані та авторські програми, що відрізняються великою варіативністю, супроводжуються інтенсифікацією навчального процесу, збільшенням сумарного навчального навантаження, зниженням фізичної активності і погіршенням структури режиму дня учнів. Разом з тим є необхідним узагальнити дані як самих інноваційних освітніх програм, так і визначити їх вплив на формування здоров'я дітей, які навчаються за такими проєктами.

У дисертаційному дослідженні Ярової О. Б. узагальнено педагогічні аспекти розвитку початкової освіти у країнах Європейського союзу. Проаналізовано роботи про заходи щодо соціально-педагогічної підтримки обдарованих дітей у Польщі, особливостей початкової освіти у Великій Британії та Північній Ірландії, основних підходів до адаптації навчальної програми командою вчителів у Іспанії, основних положеннях Національного курикулуму базової освіти та формування "навчального середовища" що охоплює фізичне середовище, психологічні фактори, соціальні відносини та покликаний забезпечувати умови для розвитку й навчання учнів у Фінляндії. Частиною стандарту в початковій школі є також теми з безпеки дорожнього руху, здоров'я та сексуальної освіти, сімейної освіти, ринку праці, освітньої та професійної орієнтації. Виявлено тенденції щодо зниження обсягу навчального навантаження учнів у Франції. Узагальнено та систематизовано відомості про основні підходи сучасної початкової освіти у країнах ЄС: це структурування її змісту у вигляді шести загальноприйнятих освітніх галузей за основними напрямками людських знань, фізичного виховання, мистецтва, суспільно-гуманітарних наук та предметно-модульний підхід з об'єднанням обов'язкового, факультативного і шкільного модулів [21-25].

Є позитивні тенденції і з точки зору збереження та підвищення рівня здоров'я школярів у західноєвропейських освітніх закладах. Так, у початкових школах Естонії передбачено проведення занять не тільки в навчальних аудиторіях, а й за межами класу: на природі, на підприємстві, віртуально. У країнах ЄС існують індикатори якості освіти, серед яких, наявність проблем зайвої ваги серед дітей, вживання наркотиків, забезпечення здорового харчування у шкільних столових. В Італії директори шкіл відповідають за формування здорового способу життя школярів і профілактику наркоманії [21].

Кожен учень розглядається як окрема особистість із притаманними тільки йому здібностями і можливостями, в зв'язку з цим проєктуються варіанти навчання з урахуванням даних особливостей для максимального розвитку дитини [26].

Особлива увага приділяється обдарованим дітям, які відчувають в школі дискримінацію через часткової відсутності диференційованого навчання, через орієнтації школи на середнього учня, через надмірну уніфікацію програм, в яких погано передбачені або зовсім не враховуються індивідуальні можливості засвоєння знань. Тому американські вчені звертають увагу на наявність наступних стратегій навчання: «прискорення», «збагачення», «міждисциплінарне навчання» [27].

Медичні аспекти навчання школярів за новітніми освітніми технологіями. В багатьох країнах світу інтенсивно розвиваються і впроваджуються в життя нові навчально-педагогічні програми, спрямовані на академічно обдарованих і здібних дітей, а саме меритократичну освіту, концепція якої полягає в положенні про визначальну роль інтелектуальної еліти в забезпеченні мощі і процвітання держави [3].

За результатами аналітичного огляду наукової літератури встановлено наступне. У науковій педагогічній та медичній світовій та вітчизняній літературі опубліковано чимало даних стосовно різних аспектів стану здоров'я обдарованих дітей та підлітків, накопичені факти, які свідчать про вплив генетичних, психічних, психологічних та соціальних чинників на формування інтелекту дитини та його здоров'я. Разом с тим медичні аспекти цих взаємозв'язків повинні уточнюватись. Так, за дослідженням Венцель Л.Р. [28] показано зниження загальної реактивності і напруженість адаптаційних механізмів у цієї групи дітей, яке характеризується підвищенням у них гострої респіраторної захворюваності протягом періоду навчання.

Розроблені методичні рекомендації щодо збереження психічного здоров'я здібних та обдарованих дітей, у яких розглянуто теоретичні і практичні питання щодо їх психологічного супроводу в навчальному закладі, фактори уразливості цих дітей, види психологічної допомоги [3, 15, 16, 28-35].

За результатами дослідницьких робіт доведено, що найбільш негативний вплив на формування здоров'я обдарованої дитини надають шкільні фактори організації навчального процесу, серед

яких найвпливовішими є: інтенсифікація навчального процесу, нераціональна організація навчальної діяльності, педагогічна тактика, відсутність системи роботи з формування цінності здоров'я та здорового способу життя у учнів [3, 31, 33, 35]. Надано медико-соціальні характеристики родинам, у яких виховуються обдаровані підлітки. Ці родини відрізняються високим культурним рівнем, медичної активністю, довірчими стосунками у вихованні своїх дітей. На формування психосоматичних розладів у інтелектуально обдарованих підлітків впливають особливості перинатальних факторів, таких як: вік матері до 30 років, несприятливий перебіг вагітності (загроза переривання вагітності, токсикоз, наявність хронічної патології у матерів) і особливості розвитку до 1 року (перинатальна енцефалопатія, погана прибавка у вазі і випередження в зростанні) [31].

Визначення медичних аспектів впровадження новітніх технологій на різних етапах навчання у закладах середньої освіти постають вкрай необхідними, оскільки відсутність медичного супроводу, гігієнічної регламентації, може поглиблювати наявні проблеми у здоров'ї школярів та їх фізичному і психічному розвитку.

Все це підтверджують численні гігієнічні оцінки і нових, і старих навчальних програм «традиційного» типу, що діють в більшості освітніх установ; результати цих досліджень свідчили про несприятливий вплив існуючих педагогічних технологій на центральну нервову систему, зростання астеноневротичних реакцій і симптомів дисфункції соматичних систем у учнів як протягом навчального року, так і в віковому аспекті [30].

Медичні аспекти впровадження вальдорфської педагогічної технології та її гігієнічні аспекти відображено у дисертаційному дослідженні Гозак С. В. Встановлено позитивний вплив на стан здоров'я та позиціонування вальдорфської педагогіки як здоров'язберігаючої технології навчання. Доведено позитивний адаптогенний вплив вальдорфської педагогічної технології на організм молодших школярів за показниками індексу соматичного здоров'я, фізичного розвитку, зростанням кількості учнів із задовільним адаптаційним потенціалом, високим рівнем розумової працездатності, більш низьким рівнем тривожності порівняно з традиційною системою освіти [17].

При порівняльному аналізі розвивальних програм встановлено, що більш щадним для здоров'я та самопочуття постає чотирирічний варіант програми розвиваючого навчання, але не зважаючи на більшу напруженість програми, у учнів реєструвалась більш висока розумова працездатність, сприятлива вегетативна регуляція серцевого ритму, менша поширеність ознак дезадаптації центральної нервової системи та тривожності [30].

Автори дослідження щодо профілактики порушень у стані здоров'я обдарованих дітей не тільки констатують його погіршення за період навчання у загальноосвітній школі, а й наполягають на підборі індивідуально-зорієнтованих програм, що дає змогу зберегти здоров'я обдарованій дитині за ознаками кращої адаптації до колективу, зниження гострої та хронічної захворюваності, підвищення резистентності організму [3, 15, 31, 33, 35].

Про погіршення стану здоров'я обдарованих і здібних дітей, прискорення темпу відхилень при більш інтенсивних навантаженнях, підтверджується і дослідженням Власенко А. В. та співавторами [35]. Ними визначено, що інтелектуально обдаровані діти частіше характеризувались дисгармонійним фізичним розвитком (у т.ч. гіпотрофія та ожиріння), були більш схильними до гострих інфекційних захворювань, мали вегетативні розлади, гіпотензію та синкопальні стани. Крім того, у них значно частіше, ніж у «середньоінтелектуалів», виявлялись патологія шлунково-кишкового тракту, кістково-м'язової системи, а також алергічні стани, у т.ч. бронхіальна астма. Подібних висновків дійшли і Окко Н. І. зі співавторами [33].

На сьогодні Інтелект України єдиний довготривалий освітній проєкт, який реалізовано не тільки у початковій школі. Діти продовжують навчатись за цією програмою вже понад 10 років. І за цей період було внесено ряд коректив не тільки психолого-педагогічного, а й медико-профілактичного характеру. При дослідженні особливостей програми «Інтелект України» з позицій медичного супроводу учнів молодшого шкільного віку було встановлено, що рівень мотивації батьків на інноваційну педагогічну програму, відсутність медико-профілактичного супроводу навчання, організація навчальної діяльності, умови активного відпочинку під час перерви в школі та організація харчування спричиняли певний ризик погіршення здоров'я академічно здібних учнів початкової школи [3, 15, 16].

У дослідженнях Даниленка Г. М. та співавторів [3, 15] встановлено істотне погіршення стану здоров'я академічно здібних дітей незалежно від програми навчання; зміни рівня розумової працездатності під впливом програми навчання, умов організації навчального процесу і особистості вчителя. Важливим висновком з цього дослідження поставало ствердження про можливість підвищення показників шкільної адаптації таких учнів в умовах експериментальних класів за програмою «Інтелект України». За думкою інших дослідників [15, 16, 29, 31-35] індивідуально підібрані програми також сприяють збереженню здоров'я дитини, а своєчасно проведена корекція і медико-психолого-педагогічний супровід сприяють не тільки збереженню, а й зміцненню здоров'я дитини.

Висновки

На сьогоднішній день сформувались два окремих напрямки досліджень, що стосуються вивчення з одного боку психолого-педагогічних аспектів навчання дітей за інноваційними освітніми технологіями, а з іншого – стану здоров'я школярів. Проте проведено лише поодинокі дослідження де ці обидва напрямки об'єднані та визначається безпосередній вплив навчального процесу за новими освітніми проєктами на порушення у морфофункціональному, психоемоційному та загальному стані здоров'я школярів, визначено чинники ризику навчального процесу та надано рекомендації щодо профілактики шкільної дезадаптації.

Інформаційний аналіз наукових джерел стосовно актуальних проблем навчання та медичного забезпечення обдарованих дітей та підлітків свідчить про зацікавленість суспільства у проведенні подальших медико-педагогічних досліджень для розробки профілактичних заходів щодо збереження їх здоров'я.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Залишається нагальною потреба у гігієнічній оптимізації навчальної діяльності, належній регламентації інноваційних педагогічних технологій, розробці відповідних методичних рекомендацій щодо профілактики шкільної дезадаптації.

References

1. Antonova OYe. Problema rozvytku obdarovanoyi osobystosti v Ukrayini i sviti: suchasnyi stan i perspektyvy [The problem of gifted personality development in Ukraine and the world: current state and prospects]. *Novi tekhnologiyi navchannya: nauk-metod zb. Kyiv–Vinnytsya.* 2012; 73: 8-15. [Ukrainian]
2. Vasylkevych Ya. Osvita obdarovanykh ditey: tendentsiyi ta vyklyky sogodennya [Education of gifted children: today`s tendencies and challenges]. *Ridna shkola*. 2015; 11–12: 35-39. [Ukrainian]
3. Danylenko GN, Golubnychaya GY, Shcherbakova EA, Ponomareva LY, Serebrennykova OA. Medyko-sotsyalnye problemy sokhranenyya zdorovya akademychesky odarennykh detey v nachalnoy shkole [Medical and social problems of health preservation among academic gifted children in elementary schools]. *Zdorove y okruzhayushchaya sreda.* 2014; 2(24): 118-22. [Russian]
4. Yashchuk OM, Ivanova O. Problema navchannya obdarovanykh ditey. [Ukrainian]. Available from: https://dspace.udpu.edu.ua/bitstream/6789/10068/1/Problema%20pidgotovky%60%20obdarovany%60x%20ditej.pdf
5. Boychenko MA. Diyalnist mizhnarodnykh organizatsiy u sferi osvity obdarovanykh i talanovytykh shkolyariv [Activities of international organizations in the sphere of gifted and talented education]. *Pedagogichni nauky: teoriya, istoriya, innovatsiyni tekhnologiyi.* 2015; 5: 33-40. [Ukrainian]
6. Pavlenko VV. Tekhnologiya rozvyvalnogo navchannya D.B. Elkonina - V.V. Davydova [Technology of developmental learning DB Elkonin - VV Davydov]. *Istorychni aspekty, suchasnyi stan i perspektyvy rozvytku systemy doshkilnoyi i pochatkovoyi shkilnoyi osvity: zbirnyk naukovometodychnykh prats*. Za zag red OO Maksymovoyi, MA Fedorovoyi. Zhytomyr: Vyd-vo ZhDU im I Franka; 2017. 378 p. p. 11-14. [Ukrainian]
7. Tsymbalaru A. Dydaktychni zasady rozvytku pochatkovoyi osvity: variatyvnist programovogo zabezpechennya [Didactic principles of primary education development: software variability]. *Pochatkova shkola.* 2018; 7: 51-54. [Ukrainian]
8. Osvitnya programa pochatkovoyi shkoly. Pedagogichna tekhnologiya «Rostok». Tsykl I (1–2 klasy) [Primary school educational program. Pedagogical technology "Rostok". Cycle I (1-2 classes)]. [Ukrainian]. Available from: https://drive.google.com/file/d/13TNCrUeScgQ5pfDa0CyIW9--kuEYKqA_/view.
9. *Osvitnya programa pochatkovoyi osvity «Svit, v yakomu ya zhyvu»* [Primary education program «The world I live in»]. Uporyad SI Yakymenko. Ternopil: Navchalna knyga – Bogdan; 2018. 100 s. [Ukrainian]
10. Gavrysh IV. *Organizatsiya osvitnogo protsesu v 1-kh klasakh naukovo-pedagogichnogo proektu «Intelekt Ukrayiny» u 2018–2019 navchalnomu rotsi: instruktyvno-metodychni materialy dlya uchasnykiv naukovo-pedagogichnogo proektu «Intelekt Ukrayiny»* [Organization of the educational process in the 1st grades of the scientific and pedagogical project «Intellect of Ukraine» in the 2018-2019 academic year: instructional and methodological materials for participants of the scientific and pedagogical project «Intellect of Ukraine»]. Zag red IV Gavrysh, SV. Kyrylenko. Kh: TOV VB «Intelekt Ukrayiny»; 2018. 12 s. [Ukrainian]
11. Harmonizuyucha osvita [Harmonizing education]. [Ukrainian]. Available from: http://гармонізуюча-освіта.org/index.html
12. Nakaz Ministerstva osvity i nauky Ukrayiny № 1272 vid 08 zhovtnya 2019 r. Pro zatverdzhennya typovykh osvitnikh program dlya 1-2 klasiv zakladiv zagalnoyi serednoyi osvity [About the statement of standard educational programs for 1-2 classes of establishments of general secondary education]. [Ukrainian]. Available from: https://mon.gov.ua/ua/npa/pro-zatverdzhennya-tipovih-osvitnih-program-dlya-1-2-klasiv-zakladiv-zagalnoyi-serednoyi-osviti.
13. *Normatyvni dokumenty zabezpechennya realizatsiyi naukovo-pedagogichnogo proektu «Intelekt Ukrayiny»* [Normative documents to ensure the implementation of the scientific and pedagogical project "Intellect of Ukraine"]. Kh; 2016. 33 s. [Ukrainian]

14. Nakaz Ministerstva osvity i nauky, molodi ta sportu Ukrayiny № 797, Dodatok 2 vid 10.07.2012. Kontseptsiya realizatsiyi naukovo-pedagogichnogo proektu «Intelekt Ukrayiny» v osnovniy shkoli [The concept of implementation of the scientific and pedagogical project «Intellect of Ukraine» in primary school]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/ en/v0797736-12.
15. Sherbakova OO. *Psihologichni osoblivosti adaptaciyi akademichno zdibnih ditej do navchannya u pochatkovij shkoli* [Psychological features of adaptation of academically capable children for studying in primary school]. Abstr. PhDr. (Psychology). Kh; 2015. 22 s. [Ukrainian]
16. Golubnycha GI. *Gigiyenichna otsinka vprovadzhennya systemy osvity akademichno obdarovanykh ditey molodshogo shkilnogo viku* [Hygienic assessment of the implementation of the education system of academically gifted primary schoolers]. Abstr. PhDr. (Med.). K; 2020. 28 s. [Ukrainian].
17. Gozak SV. *Gigiyenichna otsinka vprovadzhennya valdorfskoyi pedagogichnoyi tekhnologiyi v zagalnoosvitnikh navchalnykh zakladakh Ukrayiny* [Hygienic assessment of the introduction of Waldorf pedagogical technology at secondary schools in Ukraine] Abstr. PhDr. (Med.). K; 2006. 23 s. [Ukrainian]
18. Ionova OM. Formuvannya zdorov'ya osobystosti: dosvid Valdorfskoyi shkoly [The formation of person's health: experience of Waldorf school]. *Pedagogika, psykhologiya ta medyko-biologichni problemy fizychnogo vykhovannya i sportu.* 2013; 10: 35-40. [Ukrainian]. doi: 10.6084/m9.figshare.775337
19. Perederiy OL. Valfdorska pedagogika yak gumanistychno oriyentovana systema nachannya ta vykhovannya shkolyariv [Waldorf pedagogy as a humanistic system of pupils education and training]. *Zhurnal naukovyi oglyad.* 2017; 4(36): 1-8. [Ukrainian]
20. Osvitnya programa «Na krylakh uspikhu» [Educational program "On the wings of success"]. [Ukrainian]. Available from: https://nakrilahuspihu.com/
21. Yarova OB. *Tendentsiyi rozvytku pochatkovoyi osvity v krayinakh Yevropeyskogo Soyuzu* [The Tendencies in the Development of Primary Education in the Countries of the European Union]. Abstr. PhDr. (Ped.). K; 2018. 531 s. [Ukrainian]
22. Francis R, Hawes DJ, Abbott M. Intellectual Giftedness and Psychopathology in Children and Adolescents: A Systematic Literature Review. *Exceptional children.* 2016; 82(3): 279-302. doi: 10.1177/0014402915598779
23. Douret LV. Developmental and cognitive characteristics of "high-level potentialities" (highly gifted) children. *International Journal of Pediatrics*. 2011. Article ID 420297. doi: 10.1155/2011/420297
24. Paulick I, Watermann R, Nuckles M. Achievement goals and school achievement: The transition to different school tracks in secondary school. *Contemporary Educational Psychology*. 2013; 38(1): 75-86. doi: 10.1016/j.cedpsych.2012.10.003
25. Sastre-Riba S. Educational intervention for the expression of cognitive excellence. *Revista de neurologia.* 2015; 60(1): 87-94. [Spanish]
26. Yakunin RI. Problema fizicheskogo vospitaniya umstvenno odarennyh detej [The problem of physical education of mentally gifted children]. *Izvestiya Tulskogo gosudarstvennogo universiteta. Fizicheskaya kultura. Sport.* 2013; 2: 206-10. [Russian]
27. Popova LV, Fi Thi Hieu. Predstavleniya ob odarennosti i osobennostyah odarennyh detej (na materialah vetnamskoj vyborki) [Ideas about giftedness and characteristics of gifted children (based on materials from a Vietnamese sample)]. *Prepodavatel XX vek.* 2011; 3: 343-50. [Russian]
28. Ventsel LR. *Sostoyanie zdorovya intellektualno odarennykh detey* [The health condition of the intellectually gifted]. Abstr. PhDr. (Med.). Almaty; 1999. 32 s. [Russian]
29. Pogodina EV. *Morfofunktsionalnye pokazateli zdorovya odarennykh detey* [Morphological and functional indicators of the health of gifted children]. Abstr. PhDr. (Med.). NNovg; 2005. 28 s. [Russian]
30. Lyapina AV. *Gigienicheskaya otsenka programm razvivayushchego obucheniya v nachalnoy shkole* [Hygienic assessment of developmental education programs in primary schools]. Abstr. PhDr. (Med.). R-n-D; 2005. 28 s. [Russian]
31. Dolgikh VV. Nekotorye aspekty sostoyaniya zdorovya odarennykh shkolnikov [Some aspects of the health status of gifted school children]. *Byulleten VSNTs SO RAMN.* 2012; 5-1(87), Ch 1. [Ukrainian]
32. *Zberezhennya psykhichnogo zdorov'ya zdibnykh ta obdarovanykh ditey* [Preserving the mental health of gifted and gifted children]. Metod rekom dlya praktychnykh psykhologiv navchalnykh zakladiv. Uklad: GB Rastrosta. Sumy; 2015. 46 s. [Ukrainian]
33. Okko NI, Chizhova ZhG, Shestakova VN. Profilakticheskaya rabota po sohraneniyu i ukrepleniyu zdorovya odarennyh i sposobnyh detej [Preventive activities on preserving and strengthening of the health of gifted and talented children]. *Smolenskij medicinskij almanah.* 2016; 3: 153-7. [Russian]
34. Mochalova GO. *Stan zdorov'ya intelektualno obdarovanykh ditey* [The state of health of intellectually gifted children]. Abstr. PhDr. (Med.). Kh; 2012. 180 s. [Ukrainian]
35. Vlasenko AV, Dolgih VV, Rychkova LV, Rodionova AN. Metody nemedikamentoznoj korrekcii psihosomaticheskih rasstrojstv u odarennyh detej [Methods of non-pharmacological correction of psychosomatic disorders in gifted children]. *Byulleten VSNC SO RAMN*. 2011; 5 (81): 13-15. [Russian]

УДК 613.955:373.091.214

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ МЕДИЦИНСКОГО СОПРОВОЖДЕНИЯ ИННОВАЦИОННЫХ НАУЧНО-ПЕДАГОГИЧЕСКИХ ПРОЕКТОВ

Сотникова-Мелешкина Ж. В.

Резюме. Современная система образования характеризуется внедрением новых, специализированных и авторских программ, которые отличаются большой вариативностью, сопровождаются интенсификацией учебного процесса, увеличением суммарной учебной нагрузки, снижением физической активности и ухудшением структуры режима дня учащихся.

Такие изменения в организации учебного процесса приводят к росту уровня патологической пораженности, астеноневротических реакций и симптомов дисфункции соматических систем. Особенно уязвимой категорией учащихся являются одаренные дети, которые, с одной стороны, испытывают в школе дискриминацию из-за частичного отсутствия дифференцированного обучения, ориентации на среднего школьника и чрезмерной унификации программ, не учитывают индивидуальные возможности усвоения знаний. С другой стороны, у интеллектуально одаренных детей выявлено снижение общей реактивности и напряженность адаптационных механизмов, большая склонность к острым инфекционным заболеваниям, наличие вегетативных расстройств, гипотензии и синкопальных состояний, чаще регистрируется патология желудочно-кишечного тракта, костно-мышечной системы, а также аллергические состояния в сравнении со «среднеинтелектуалами». Поэтому данная категория учащихся требует особого подхода и более глубокого изучения влияния элементов учебного процесса на состояние их здоровья.

На сегодняшний день сформировались два отдельных направления исследований, касающихся изучения с одной стороны психолого-педагогических аспектов обучения по инновационным образовательным технологиям, а с другой – состояния здоровья школьников. Однако проведены лишь единичные исследования, где оба эти направления объединены воедино и определяется непосредственное влияние учебного процесса по новым учебным проектам на нарушения морфофункционального, психоэмоционального и общего состояния здоровья школьников, определены факторы риска учебного процесса и даны рекомендации по профилактике школьной дезадаптации.

Информационный анализ научных источников по актуальным проблемам обучения и медицинского обеспечения одаренных детей и подростков свидетельствует о заинтересованности общества в проведении дальнейших медико-педагогических исследований для разработки профилактических мероприятий по сохранению их здоровья.

Остается актуальной потребность в гигиенической оптимизации учебной деятельности, надлежащей регламентации инновационных педагогических технологий, разработке соответствующих методических рекомендаций по профилактике школьной дезадаптации.

Ключевые слова: здоровье школьников, академически способные дети, интеллектуально одаренные дети, научно-педагогический проект, образовательная программа.

UDC 613.955:373.091.214

Current Issues of Medical Support of Innovative Scientific and Pedagogical Projects

Sotnikova-Meleshkina Zh. V.

Abstract. The modern education system is characterized by the introduction of new, specialized, and author's programs, which are highly variable, accompanied by the intensification of the educational process, increasing the total workload, reducing physical activity, and deteriorating the structure of the daily routine of students.

Such changes in the organization of the educational process lead to an increase in the level of pathological lesions, asthenoneurotic reactions, and symptoms of dysfunction of somatic systems. A particularly vulnerable category of students is gifted children, who on the one hand, experience discrimination at school due to the partial lack of differentiated learning, focus on the average student, and excessive unification of programs that do not take into account individual learning opportunities. On the other hand, intellectually gifted children showed a decrease in overall reactivity and tension of adaptation mechanisms, greater susceptibility to acute infectious diseases, the presence of autonomic disorders, hypotension and syncope, more often registered pathology of the gastrointestinal tract, musculoskeletal system, and allergies conditions than at the "average intellectuals". Therefore, this category of students needs a special approach and a deeper study of the impact of elements of the learning process on their health.

Two separate areas of research have been formed by now. They are related to the study of psychological and pedagogical aspects of teaching children on innovative educational technologies, on the one hand, and the state of health of schoolchildren, on the other hand. However, only a few studies have been conducted

where these two areas are combined and the direct impact of the educational process on new educational projects on disorders in morphofunctional, psychoemotional, and general health of students is determined, risk factors of the educational process are identified and recommendations for the prevention of school maladaptation are provided.

Conclusion. Information analysis of scientific sources on current issues of education and medical care for gifted children and adolescents shows the interest of society in conducting further medical and pedagogical research to develop preventive measures to preserve their health.

There is an urgent need for hygienic optimization of educational activities, proper regulation of innovative pedagogical technologies, development of appropriate guidelines for the prevention of school maladaptation.

Keywords: school health, academically capable children, intellectually gifted children, scientific and pedagogical project, educational program.

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

Стаття надійшла 10.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.059
УДК 616.31:602.9:616-008.9:611.018.4

Бамбуляк А. В., Кузняк Н. Б., Дмитренко Р. Р., Ткачик С. В., Гончаренко В. А.

МІКРОСКОПІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ БІОСУМІСНОСТІ ЗРАЗКІВ З ВМІСТОМ МУЛЬТИПОТЕНТНИХ МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТРОМАЛЬНИХ КЛІТИН ЖИРОВОЇ ТКАНИНИ В УМОВАХ ЕКСПЕРИМЕНТУ

Буковинський державний медичний університет, Чернівці
mocart_83@mail.ru

Мета роботи **–** дослідити біосумісність зразків з вмістом мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини для заміщення кісткових дефектів.

Зразки жирової тканини були отримані з ділянки шиї 60 експериментальних тварин (білі щури лінії Вістар). Мультипотентні мезенхімальні клітини жирової тканини (ММСК-ЖТ) отримували шляхом подрібнення жирової тканини щурів в 0,1 % колагенази 1А. Дослідження біосумісності методом клітинної культури in vitro проводилось відповідно з Робочою інструкцією № 04/2013 – ВЛ. Культури були досліджені методом експлантації в згустку плазми у флаконах Кареля. З метою стандартизації характеру росту їхні зони класифікували на компактну, сіткоподібну і зону мігруючих клітин зростаючих фібробластичних тканин. Статистичне обчислення результатів клінічних і лабораторних досліджень здійснювали за загальноприйнятими методами.

На 10 добу культивування у дослідних зразках, як і у контролі, були збільшені площі компактної та сіткоподібної зони росту та зони мігруючих фібробластів. При цьому, спостерігався тканиноподібний ріст клітин. Візуалізація компактної та стікоподібних зон вивчаємих дослідних зразків, виявила ознаки початку дегенеративних змін, яка характеризувалась у вигляді округлення форми і вакуолізації клітин. Дана тенденція була максимально виражена у зразках № 2 та № 4. Слід відзначити, що вже на 10 добу спостережень клітинна популяція досліджуваних фрагментів вступала у фазу дегенерації, що виявлялося в значній вакуолізації цитоплазми та зернистому переродженні її в клітинах, як і у контрольних зразках

Отже, тканинні еквіваленти кісткової тканини на основі ММСК-ЖТ можуть бути кандидатами для застосування у регенеративній медицині, а дослідження їх застосування на експериментальних тваринах дадуть можливість для розширення уявлення щодо характеристик ММСК-ЖТ з метою оптимізації їх подальшого клінічного застосування і реалізації нових підходів у різних напрямках стоматології.

Ключові слова: мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини жирової тканини, збагачена тромбоцитами плазма, остеогенне диференціювання, зони росту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота являє собою фрагмент науково-дослідної роботи кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Буковинського державного медичного університету «Багатопрофільний підхід до діагностики, лікування та профілактики основних стоматологічних захворювань, з збереження регенеративних властивостей тканин та відновлення захисних властивостей анатомічних структур у жителів Північної Буковини», № державної реєстрації 0116U002929.

Вступ. Застосування стовбурових клітин і тканинної інженерії в стоматології представляє великий інтерес, так як забезпечує інноваційний підхід для створення матеріалу, який може бути використаний не тільки для відтворення втрачених тканин, але і для забезпечення регенерації кісткової тканини. Особливістю кісткової тканини щелеп є те, що при перерозподілі або втрати функціонального навантаження в ній швидко починаються процеси атрофії. Видалення зубів призводить до втрати кісткової тканини, яка відбувається не тільки в зоні віддаленого зуба, але і зачіпає близько 20% обсягу лунки навколо неї [1-3]. Для запобігання резорбції кістки, лунку видаленого зуба рекомендують заповнювати кістковим матеріалом. Однак, за даними різних дослідників, при заповненні лунки кістковим матеріалом зменшується обсяг кров'яного згустку, в зв'язку з чим зменшується і кількість клітинних

елементів, що беруть участь в початкових стадіях процесу регенерації, що і призводить до порушення нормального розвитку кісткової тканини. «Золотим стандартом» при проведенні реконструктивних операцій в черепно-щелепно-лицевої ділянки вважаються аутогенні кісткові трансплантати. Однак труднощі отримання значної кількості аутоматеріала і необхідність виконання додаткового операційного поля істотно обмежують їх застосування. У зв'язку з тим, що використання кісткових матеріалів або їх замінників не завжди призводить до очікуваного результату, тривають дослідження з пошуку матеріалу, здатного стати альтернативою кістковим аутотрансплантантам. Рішенням даної проблеми може стати створення тканинних еквівалентів кісткової тканини (ТЕКТ) за допомогою технологій тканинної інженерії. Відновлення кісткової тканини за допомогою ТЕКТ викликає великий інтерес дослідників і клініцистів [5-11]. Мультипотентні мезенхімальні стромальні клітини (ММСК) дорослого організму визнані перспективними для застосування в практичній медицині [12]. Одним з основних джерел ММСК є жирова тканина.

Мета роботи – дослідити біосумісність зразків з вмістом мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової тканини для заміщення кісткових дефектів.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося на базі Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці, Україна. Зразки жирової тканини були отримані з ділянки шиї 60 експериментальних тварин (білі щури лінії Вістар) [12]. Для токсикологічного експерименту, який дозволяє встановити прямий вплив факторів при контакті імплантаційного матеріалу на клітинному рівні, відібрано 4 зразка: № 1 – ММСК-ЖТ, що пройшли остеогенне диференціювання; № 2 – ММСК-ЖТ з остеогенним диференціюванням з додаванням збагаченої тромбоцитами плазми крові; № 3 – «Колапан» з нанесеною тканинною культурою клітин ММСК-ЖТ, що пройшла остеогенне диференціювання; № 4 – «Колапан» з нанесеною тканинною культурою клітин ММСК-ЖТ, що пройшла остеогенне диференціювання та збагаченої тромбоцитами плазми крові. Мультипотентні мезенхімальні клітини жирової тканини (ММСК-ЖТ) отримували шляхом подрібнення жирової тканини щурів в 0,1 % колагенази 1А [13]. Дослідження біосумісності методом клітинної культури in vitro проводилось відповідно з Робочою інструкцією № 04/2013 – ВЛ. Культури були досліджені методом експлантації в згустку плазми у флаконах Кареля [14]. З метою стандартизації характеру росту їхні зони класифікували на компактну, сіткоподібну і зону мігруючих клітин зростаючих фібробластичних тканин.

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).

Результати дослідження та їх обговорення. Мікроскопічне дослідження поверхні зразків із культурою фібробластів показало їх задовільну адгезію на поверхні зубів через 5 днів культивування (**рис. 1-4**).

При дослідженні зразка № 1 (ММСК-ЖТ, з остеогенним диференціюванням) (**рис. 1**), звертало увагу, що будова клітин набувала округлої та овальної форми, що свідчило про їх деструкцію та пошкодження.

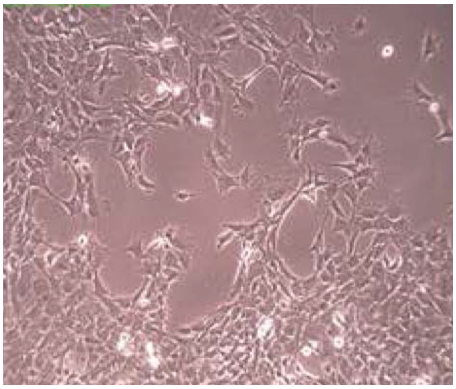


Рис. 1. Культура клітин фібробластів на поверхні ММСК-ЖТ з остеогенним диференціюванням через 3 дні від початку культивування. Зб. ×100

Візуалізація зразка № 2 (ММСК-ЖТ, збагачена тромбоцитами плазми крові) на 5 добу спостережень показала, що клітини мали інвагінації та відростки (**рис. 2**).

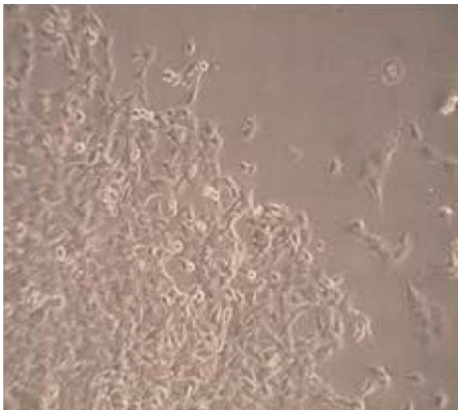


Рис. 2. Культура клітин фібробластів на поверхні ММСК-ЖТ з остеогенним диференціюванням з ЗТП через 3 дні від початку культивування. Зб. ×100

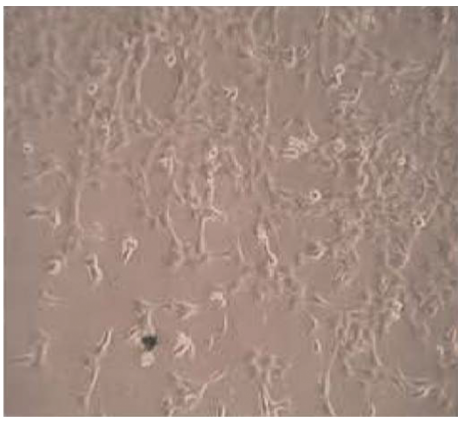


Рис. 3. Культура клітин фібробластів на поверхні «Колапану» з нанесеною культурою клітин ММСК-ЖТ через 3 дні від початку культивування. Зб. ×100

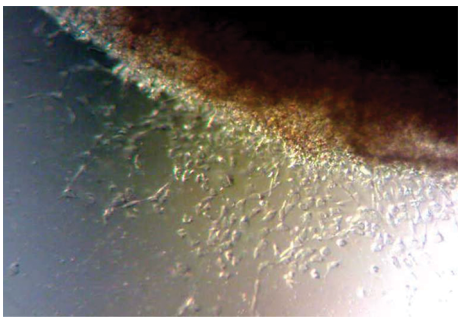


Рис. 4. Культура клітин фібробластів на поверхні зразка № 4 (ММСК-ЖТ + ЗТП + «Колапан») через 3 дні від початку культивування. Зб. 4 ×150

На 5 добу спостережень, при візуальному вивченні зразка № 3 («Колапан», з нанесеною культурою клітин ММСК-ЖТ) спостерігались клітини з чисельними інвагінаціями та відростками (**рис. 3**).

При дослідженні зразків № 4 (ММСК-ЖТ + ЗТП + «Колапан») на 5 добу досліджень (**рис. 4**), ознаки росту проявлялися міграцією фібробластичних елементів, що мали веретеноподібну та полігональну форми, з утворенням первинної зони за рахунок тяжів.

На 7 добу культивування у дослідних зразках № 2, № 3, № 4 відбувалося формування трьох зон росту: компактної – із клітин полігональної та веретеноподібної форми; сіткоподібної – з тяжів та пучків клітин, що були розташовані сіткоподібно та зони одиничних мігруючих елементів веретеноподібної форми. Зовнішні характеристики та поверхня росту клітин не відрізнялась від контрольних зразків (**рис. 5, 6, 7, 8**).

На 10 добу культивування у дослідних зразках, як і у контролі, були збільшені площі компактної та сіткоподібної зони росту та зони мігруючих фібробластів. При цьому, спостерігався тканиноподібний ріст клітин. Візуалізація компактної та стікоподібних зон вивчаємих дослідних зразків, виявила ознаки початку дегенеративних змін, яка

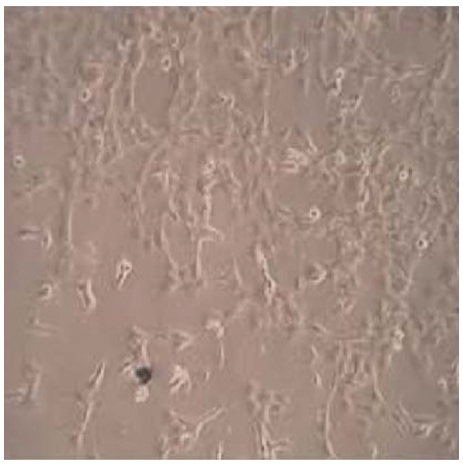


Рис. 5. Культура клітин фібробластів на поверхні ММСК-ЖТ з остеогенним диференціюванням через 7 діб від початку культивування. Зб. ×100

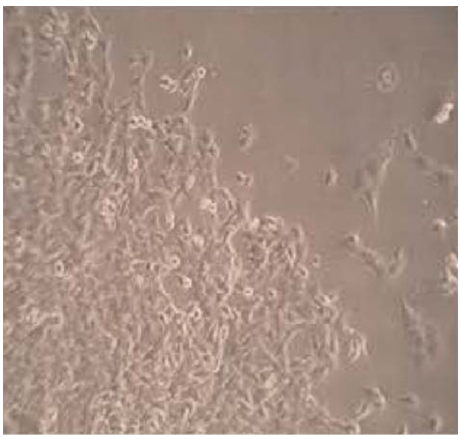


Рис. 6. Культура клітин фібробластів на поверхні ММСК-ЖТ з остеогенним диференціюванням з ЗТП через 7 діб від початку культивування. Зб. ×100

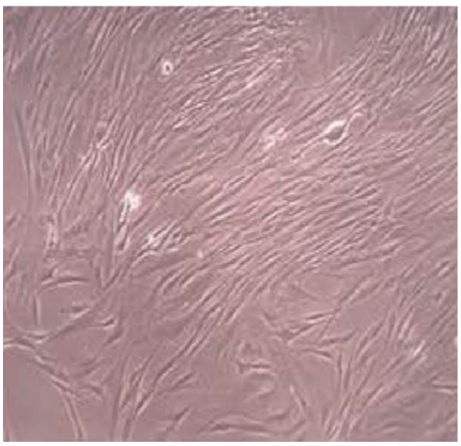


Рис. 7. Культура клітин фібробластів на поверхні «Колапан» з нанесеною культурою ММСК-ЖТ, що пройшла остеогенну диференціацію через 7 діб від початку культивування. Зб. ×100

характеризувалась у вигляді округлення форми і вакуолізації клітин. Дана тенденція була максимально виражена у зразках № 2 та № 4 (**рис. 9, 10, 11, 12**).

Рис. 8. Культура клітин фібробластів на поверхні зразка № 4 («Колапан» + ММСК-ЖТ + ЗТП). Зб. ×100

Рис. 9. Ріст культури тканин фібробластів на 10 добу культивування у зразку № 1. Зб. ×150

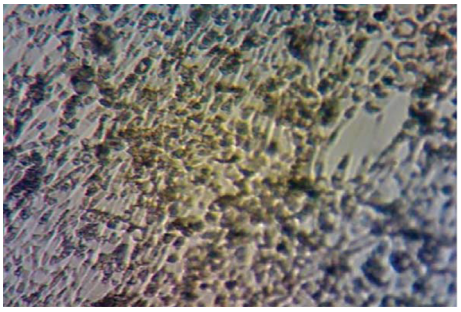


Рис. 10. Дегенеративні зміни в культурі фібробластів на 10 добу культивування у зразку № 2. Зб. ×150

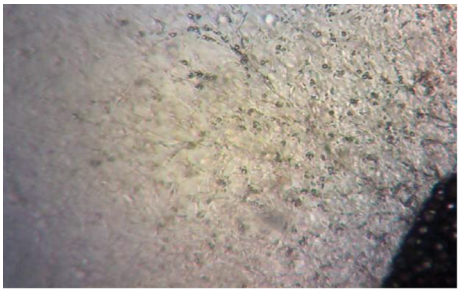


Рис. 11. Ріст культури тканин фібробластів на 10 добу культивування у зразку № 3. Зб. ×150

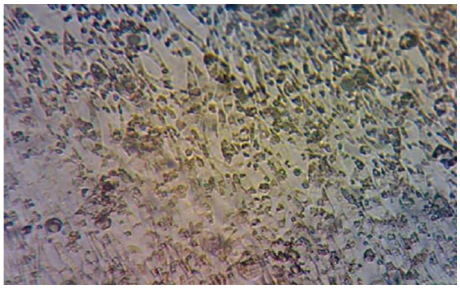


Рис. 12. Дегенеративні зміни в культурі фібробластів на 10 добу культивування у зразку № 4. Зб. ×150

Слід відзначити, що вже на 10 добу спостережень клітинна популяція досліджуваних фрагментів вступала у фазу дегенерації, що виявлялося в значній вакуолізації цитоплазми та зернистому переродженні її в клітинах, як і у контрольних зразках (**рис. 13, 14**).

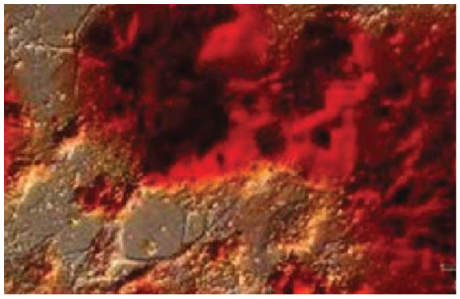


Рис. 13. Мікрофотографія культур ММСК-ЖТ щурів, направлено диференційованих в остеогенному напрямку на 7 добу культивування (фазовий контраст). Зб. ×400

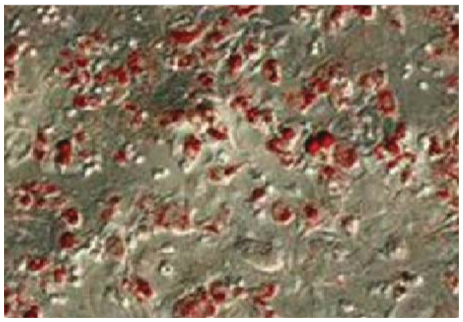


Рис. 14. Мікрофотографія культур ММСК-ЖТ щурів, направлено диференційованих в остеогенному напрямку на 10 добу культивування (фазовий контраст). Зб. ×200

Обговорення отриманих результатів. Біосумісність тканинних еквівалентів кісткової тканини на основі ММСК-ЖТ характеризувалась збільшенням площі компактної та сіткоподібної зон росту та зони мігруючих фібробластів, що співпадає з отриманими результатами [13]. На 10 добу спостережень клітинна популяція досліджуваних фрагментів вступала в фазу дегенерації, що виявлялось в значній вакуолізації цитоплазми та в її зернистому переродженні [6]. У результаті проведеного експериментального дослідження було розроблено новий спосіб створення тканинних еквівалентів кісткової тканини для заміщення кісткових дефектів, засноване на принципах вільного розподілу клітин у фібриновому згустку всередині матриць-носіїв. В якості джерела регенерації ТЕКТ виступають ММСК жирової тканини, збагачена тромбоцитами плазма та «Колапан». Матеріал, котрий використовувався, відповідає вимогам, які пред'являються до матеріалів для тканинної інженерії. Отримано інноваційний високотехнологічний

ТЕКТ для клінічного застосування. Ефективність застосування ТЕКТ підтверджена результатами експериментального дослідження [14].

Висновки. Отже, тканинні еквіваленти кісткової тканини на основі ММСК-ЖТ можуть бути кандидатами для застосування у регенеративній медицині, а дослідження їх застосування на експериментальних тваринах наддасть можливість для розширення уявлення щодо характеристик ММСК-ЖТ з метою оптимізації їх подальшого клінічного застосування і реалізації нових підходів у різних напрямках стоматології.

Перспектива подальших досліджень. Планується провести ще ряд молекулярних, біохімічних, гістологічних, досліджень, щоб остаточно довести доцільність використання ММСК-ЖТ в реконструктивній медицині та зокрема в стоматології.

References

1. Coleman SR, Mazzola RF, Q L, Lee Pu. *Fat Injection: from filling to regeneration*. 2nd ed. NY: CRC Press; 2016. 900 p.
2. Mazurkevych AI, Maliuk MO, Tkachenko SM, Kharkevych, YuO. Study of biocompatibility of hemostatic sponges with thebarrel cages of marrow of rabbit during cultivation of in vitro. *Bulletin of the Sumy National Agrarian University*. 2015; 1(34): 7-11.
3. Aggarwal S, Pittenger MF. Human mesenchymal stem cells modulate allogeneic immune cell responses. *Blood*. 2015; 105: 1815-22. PMID: 15494428. doi: 10.1182/blood-2004-04-1559
4. Augello A, Tasso R, Negrini SM, Amateis A, Indiveri F, Cancedda R, et al. Bone marrow mesenchymal progenitor cells inhibit lymphocyte proliferation by activation of the programmed death 1 pathway. *Eur J Immunol*. 2019; 43: 1482-90. PMID: 15827960. doi: 10.1002/eji.200425405
5. Mangashetti LS, Khapli SM, Wani MR. IL-4 inhibits bone-resorbing activity of mature osteoclasts by affecting NF-kappa B and Ca2+ signaling. *J Immunol*. 2017; 175: 917-25. PMID: 16002690. doi: 10.4049/jimmunol.175.2.917
6. Wang Y, Du Y, Yuan H, Pan Y, Wu J, Du X, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cells enhance the osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by promoting adiponectin excretion via the APPL1-ERK1/2 signaling pathway. *IUBMB Life*. 2020; 72(2): 296-304. doi: 10.1002/iub.2165
7. Roodman GD. Role of cytokines in the regulation of bone resorption. *Calcif Tissue Int.* 2013; 1(61): 94-8. PMID: 8275387. doi: 10.1007/BF01673412
8. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science.* 2015; *284*: 143-7. PMID: 10102814. doi: 10.1126/science.284.5411.143
9. Nifant'ev I, Bukharova T, Dyakonov A, Goldshtein D, Galitsyna E, Kosarev M, et al. Osteogenic differentiation of human adipose tissue-derived MSCs by non-toxic calcium poly(ethylene phosphate)s. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(24): 6242. doi: 10.3390/ijms20246242
10. Yamanaka S. Pluripotency and nuclear reprogramming. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences.* 2016; *363(1500)*: 2079-87. PMID: 18375377. PMCID: PMC2610180. doi: 10.1098/rstb.2008.2261
11. Amabile G, Meissner A. Induced pluripotent stem cells: current progress and potential for regenerative medicine. *Trends in Molecular Medicine.* 2014; *15(2)*: 59-68. PMID: 19162546. doi: 10.1016/j.molmed.2008.12.003
12. Friedenstein AJ, Petrakova KV, Kurolesova AI, Frolova GP. Heterotopic of bone marrow.Analysis of precursor cells for osteogenic and hematopoietic tissues. *Transplantation.* 2014; *6*: 230-47. PMID: 5654088. doi: 10.1097/00007890-196803000-00009
13. Baer PC, Koch B, Hickmann E, Schubert R, Cinatl J Jr, Hauser IA, et al. Isolation, characterization, differentiation and immunomodulatory capacity of mesenchymal stromal/stem cells from human perirenal adipose tissue. *Cells*. 2019; 8(11):0. doi: 10.3390/cells8111346
14. Yanai R, Tetsuo F, Ito S, Itsumi M, Yoshizumi J, Maki T, et al. Extracellular calcium stimulates osteogenic differentiation of human adipose-derived stem cells by enhancing bone morphogenetic protein-2 expression. *Cell Calcium*. 2019; 83: 102058. doi: 10.1016/j.ceca.2019.102058

УДК 616.31:602.9:616-008.9:611.018.4

МИКРОСКОПИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ БИОСОВМЕСТИМОСТИ ОБРАЗЦОВ С СОДЕРЖАНИЕМ МУЛЬТИПОТЕНТНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ЖИРОВОЙ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТА

Бамбуляк А. В., Кузняк Н. Б., Дмитренко Г. Г., Ткачик С. В., Гончаренко В. А.

Резюме. *Цель работы* – исследовать биосовместимость образцов с содержанием мультипотентных мезенхимальных стромальных клеток жировой ткани для замещения костных дефектов.

Образцы жировой ткани были получены из области шеи 60 экспериментальных животных (белые крысы линии Вистар). Мультипотентные мезенхимальные клетки жировой ткани (ММСК-ЖТ) получали

путем измельчения жировой ткани крыс в 0,1% коллагеназы 1А. Исследование биосовместимости методом клеточной культуры in vitro проводилось в соответствии с Рабочей инструкцией № 04/2013-ВЛ. Культуры были исследованы методом эксплантации в сгустке плазмы во флаконах Кареля. С целью стандартизации характера роста их зоны классифицировали на компактную, сетевидные и зону мигрирующих клеток, растущих фибробластических тканей. Статистические вычисления результатов клинических и лабораторных исследований осуществляли по общепринятым методикам.

На 10 сутки культивирования в опытных образцах, как и в контроле, были увеличены площади компактной и сетевидной зон роста и зоны мигрирующих фибробластов. При этом наблюдался тканевидный рост клеток. Визуализация компактной и сетевидной зоны изучаемых опытных образцов, показала признаки начала дегенеративных изменений, которая характеризовалась в виде округления формы и вакуолизации клеток. Данная тенденция была максимально выражена в образцах № 2 и № 4. Уже на 10 сутки наблюдений клеточная популяция исследуемых фрагментов вступала в фазу дегенерации, что проявлялось в значительной вакуолизации цитоплазмы и зернистом перерождении ее в клетках, как и в контрольных образцах

Тканевые эквиваленты костной ткани на основе ММСК-ЖТ могут быть кандидатами для применения в регенеративной медицине, а исследования их применения на экспериментальных животных предоставят возможность для расширения представления о характеристиках ММСК-ЖТ с целью оптимизации их дальнейшего клинического применения и реализации новых подходов в различных направлениях стоматологии.

Ключевые слова: мультипотентные мезенхимальные стромальные клетки жировой ткани, обогащенная тромбоцитами плазма, остеогенная дифференцировка, зоны роста.

UDC 616.31:602.9:616-008.9:611.018.4

Microscopic Investigation of Compatibility of Samples Containing Multipotent Mesenchimal Stromal Cells of Additive Tissue in Experimental Conditions

Bambuliak A.V., Kuzniak N.B., Dmitrenko R.R., Tkachik S.V., Honcharenko V.A.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the biocompatibility of samples containing multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue to replace bone defects.

Material and methods. The study was conducted at Bukovina State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. Adipose tissue samples were obtained from the neck of 60 experimental animals (white Wistar rats). We selected 4 samples for the toxicological experiment, which allowed to establish the direct influence of factors in the contact of implantation material at the cellular level. Sample № 1 - Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue, which underwent osteogenic differentiation; № 2 - Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue with osteogenic differentiation with the addition of platelet-enriched blood plasma; № 3 - “Kolapan” with applied tissue culture of Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue cells, which underwent osteogenic differentiation; № 4 - “Kolapan” + Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue + platelet-enriched plasma. Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue were obtained by grinding adipose tissue of rats in 0.1% collagenase 1A [14]. The study of biocompatibility by cell culture in vitro was performed in accordance with the Working Instruction № 04/2013-VL. The cultures were investigated by the explantation method in a plasma clot in Karelian vials. In order to standardize the nature of growth, their zones were classified into compact, reticular and migrating cells of growing fibroblastic tissues.

To assess the probability of the obtained results of the study we used a variation-statistical method of analysis using Microsoft Excel. Statistical calculation of the results of clinical and laboratory studies was carried out according to conventional methods.

Results and discussion. Microscopic examination of the surface of samples with culture of fibroblasts showed their satisfactory adhesion on the tooth surface after 5 days of cultivation. In the study of sample № 1 (Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue, with osteogenic differentiation), it was noted that the structure of the cells acquired a rounded and oval shape, which indicated their destruction and damage. On the 5th day of observation, cells with numerical intussusception and processes were observed during visual examination of sample № 3 (“Kolapan”, with applied culture of Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue). In the study of samples № 4 (Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue + platelet-enriched plasma + “Kolapan”) on the 5th day of research, signs of growth were manifested by migration of fibroblastic elements that had a spindle-shaped and polygonal shape, with the formation of the primary zone due to strands. On the 7th day of cultivation in experimental samples № 2, № 3, № 4 there was the formation of three growth zones: compact - from cells of polygonal and spindle-shaped form; reticulate - from strands and bundles of cells that were located reticulate and areas of single migrating elements of

spindle-shaped. External characteristics and cell growth surface did not differ from control samples. On the 10th day of cultivation in the experimental samples, as well as in the control, the areas of compact and reticular growth zone and the zone of migrating fibroblasts were increased. At the same time, tissue-like growth of cells was observed. Visualization of compact and stack-like zones of the studied experimental samples revealed signs of the beginning of degenerative changes, which was characterized in the form of rounding of the shape and vacuolation of cells. This trend was most pronounced in samples № 2 and № 4.

Conclusion. Thus, tissue equivalents of bone tissue based on Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue can be candidates for use in regenerative medicine, and studies of their application in experimental animals will provide an opportunity to expand the understanding of the characteristics of Multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue in order to optimize their further clinical application and implement new approaches in different areas of dentistry.

Keywords: multipotent mesenchymal stromal cells of adipose tissue, platelet-enriched plasma, osteogenic differentiation, growth zones.

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

Стаття надійшла 06.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.066
UDC 612.12-001.45:340.624
Kozlova Yu. V., Kosharnij A. V., Korzachenko M. A., Kytova I. V.

Retrospective Analysis and Current State of Experimental Models of Blast-induced Trauma

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine", Dnipro, Ukraine

tanatholog@i.ua

Combat pathology, particularly mine-blast injury is the main cause of military casualties. In our country, as a factor of destabilization, are widely used terrorist attacks using explosive devices of different capacities. Blast injury over 60% is cause of military casualties during armed conflicts. It is known that the condition for the formation of air-shock wave is creating waves of pressure, which is distributed at supersonic speed as possible with pulsed gas explosion and expansion of compression ambient air. The brain, chest, abdomen, and bladder are the most sensitive parts of the human body to blast. But the pathogenesis, diagnosis, treatment and rehabilitation of post-traumatic explosion-induced disorders, namely, neurodegenerative complications psychosomatic, cognitive impairment, currently not fully understood and are not clear enough for an adequate therapy.

The purpose of the study was to analyze the advantages and disadvantages of experimental models of blast-induced injury and to improve method and compressed air-driven shock tube.

Material and methods. We used the following methods: analysis and evaluation of experimental models of explosion-induced injury by scientific publications, monographs and invention obtained in stages patent information search in the library collection of the State institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" (October 2019), a retrospective search of the literature database PubMed (February 2020).

Results and discussion. A retrospective analysis of the number of literary sources on the experimental reproduction of explosive trauma has shown a high interest of a large circle of scientists in the last decade. A qualitative study of scientific publications has shown a wide range of physical characteristics of an experimental shock wave, methods and devices for simulating an explosive injury. The absence of a standardized model of explosive injury with characteristics as close as possible to real circumstances creates conditions for the implementation of our own proposals.

Conclusion. This work presents a tested modified experimental model for reproducing an air shock wave under laboratory conditions, which makes it possible to study the features of the course of an explosive injury of various organs and organ systems at various periods after injury.

Keywords: blast-induced injury, shock tube, experimental model.

Research relation to the programs, plans, and department themes. This study was carried out within the research of the Department of Pathological Physiology of the State Medical Academy "Study of the mechanisms of central nervous system disorders under extreme factors, including on the background of heavy metal intoxication", the state registration number is 0118U001276.

Introduction. Combat pathology, particularly mine-blast injury is the main cause of military casualties [1, 2, 3, 4, 5]. In our country, as a factor of destabilization, are widely used terrorist attacks using explosive devices of different capacities. Blast injury over 60% is cause of military casualties during armed conflicts [6]. In turn, explosive wave, known for spectacular explosion factor, including cumulative effect of several factors, including air-shock wave (ASW) is one of the main factors of initial explosion. Its effect on human was poorly studied [7]. The problem is difficulty visualizing interactions between ASW and biological objects. It is known that the condition for the formation of ASW is creating waves of pressure, which is distributed at supersonic speed as possible with pulsed gas explosion and expansion of compression ambient air [8]. Most sensitive to blast in the human body is the brain, chest and abdomen, bladder [9]. But the pathogenesis, diagnosis, treatment and rehabilitation of post-traumatic explosion-induced disorders, namely, neurodegenerative complications psychosomatic, cognitive impairment, currently not fully understood and are not clear enough for an adequate therapy [10]. Despite recent advances in identifying the key mechanisms of neurological deficits after exposure factors blast, modern diagnostic and treatment strategies require new fundamental knowledge about the mechanisms of explosion-induced injury [11]. It is known that clinical trials of pharmacological agents of influence in experimental pathology, is progress in the development of the healthcare industry and the results of treatment, but they are based on the general principles cerebral protection without specific pathogenic effect.

Thus, for a comprehensive understanding of the biological effects of factors blast, mechanisms of

injury, the study of neuroendocrine and behavioral changes, time-dependent post-traumatic disorders creation of reliable experimental models of playback according to the actual conditions of the shock is immediate problem [12]. Existing data on the pathology induced explosion conditions are often controversial, due primarily to the use of preclinical studies in different species of animals as well as experimental models [13, 14, 15].

Due to the large number of clinically established remote complications at this time there is an urgent problem understanding the causes of development, namely, the mechanism of brain trauma [16], stress disorders, heterotopic ossification etc. Taking into account the inexplicability pathogenic mechanisms, post explosive consequences of being an international scientific community is making great efforts to study this problem. One of the essential aspects is playing and simulation of biological factors in the explosion object in tightly controlled laboratory conditions [17, 18, 19].

The purpose of the study was analyzing the advantages and disadvantages of experimental models of blast-induced injury and improve method and compressed air-driven shock tube.

The material analysis and evaluation of experimental models of explosion-induced injury by scientific publications, monographs and invention obtained in stages patent information search in the library collection of the State institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine" (October 2019), a retrospective search of the literature database PubMed (February 2020).

Results and Discussion. The results are presented as two units. The first unit presents an analysis of existing experimental models of explosion-induced injury with their advantages and disadvantages; the second contains a developed and modified device for generating air shock wave in the experiment describing the experience of its usage in the laboratory.

Depending on the goals pursued by the researcher in modeling the impact of adverse factors of the explosion on the body of experimental animals, the algorithm experiment should be pre-planned, well-built procedure defined location (environment) experiment, method and apparatus for the generation of pathogenic factors, timing and duration experiment, species, age and sex of animals, means of control and quantify the physical, chemical and other characteristics of the factor (s) explosion, exploring.

The basic requirement for an experimental model of explosion-induced injury is a single or repeated act pathogenic factor that will play back the most natural abnormal phase in animals that occur in real clinical situations. In addition, the result set physiological, morphological, biochemical or other methods of research should be linked to the action of harmful components explosion [20].

To meet the foregoing requirements of the experiment we conducted a retrospective analysis of selected literature search in PubMed between 1987 and 2019 at the following links: [(((rodent or rat) or mouse) or mice)) and ((blast injury trauma) and (model)))]. On 13 February 2020 the database was presented 242 scientific publications. 218 papers for this search was in the period from 2011 to 2019 (90%). The greatest activity was recorded in 2018 when there were 34 scientific publications (nearly 14%). Thus, it is clear that the issue of experimental simulation of blast injury has a long history, but during the last decade, these studies are gaining importance every year.

There is evidence of harmful factors research on biological objects of explosion, since the period of the First World War. The first experimental studies were conducted in an open landfill using artificial explosive devices, as well as biological objects using large animals, such as, primates, pigs, rabbits. Depending on the power of the explosion animals died due to lung or blood loss. However, the experiments did not give any idea of the pathogenesis of non-fatal injuries in an explosion. But researchers were close to understanding effects of the explosion on the body and differentiation mechanisms of harmful factors blast into primary, secondary, tertiary and quaternary effects [21].

Analysis of selected scientific sources showed that research explosion-induced injury with different methodologies, which differed on a number of attributes, namely, a way to generate (playback) of explosive or shock wave devices that are used for this purpose, the position (location) of experimental animals at the time action harmful factor range pressure, etc. [22, 23, 24].

There are two ways by the method of reproduction or explosive shock wave. The first method is reproduced using a detonation of explosives in an open landfill [25] and in special devices, explosives chamber or shock tube. The second way generates shock waves Play destruction of the diaphragm, which separates the gas or air mixture at high pressure from a biological object. The advantages of the first method is that the circumstances are closer to the real situation with influence of the explosion hazards. Moreover, these conditions may involve both large group of animals with different distances from the epicenter and equipment. But a study in the open space (landfill) has significant drawbacks due to the fact that biological objects are several factors damaging explosion (simultaneous action of the blast wave, thermal, chemical, and other factors), which prevents the investigation of individual exposure or explosive shock wave in the dynamics of post-traumatic period. We should also add that the explosion affects the whole

body of the subject, leading to high mortality of animals because of pulmonary barotrauma and this prevents further traced, in particular, reactive changes of the central nervous system at different times traumatic period. There were some limitations, which significantly hinder the widespread use of this method. To conduct the experiment, one should get special permission of researchers and relevant services for using explosives requiring special equipment. The second way of generating explosive or shock can eliminate the rest deficiencies due to changes in methodology of reproduction model state by destruction of the diaphragm in a special unit high pressure gas or air mixture and a local impact on the appropriate part of the body. The drawback of this method is that it has great impact or shock waves on biological objects as many researchers state.

The use of explosives in the blast playing in the lab using a shock tube is not only costly but also dangerous. Despite this, the shock tube is an alternative device for generating explosive or shock wave in the experiment. At this time the shock tube is recognized and standard unit for studying the effects of harmful factors, namely, the shock waves on biological objects. Shock tube, depending on the design, can be oriented horizontally or vertically, open or closed muzzle. On the closed end shock tube was used to study the thermodynamic properties of the blast wave. At the same time, the shock tube open end has a wide range of characteristics for research ASW in the experiment.

During the experiment using a shock tube thing is the location of laboratory animals. Currently known is a modern experimental device for the study of the impact on the organism of the shock wave of the explosion, which consists of means of simulating the impact of explosive factors and means of placing experimental animals in the area of action of the explosive factors of the explosion [10]. Modeling tools damaging factors include the explosion shock tube consisting of a camera, high and low pressure separated damaging the diaphragm. Means placing the animals in the area of the explosion damaging factors include lattice cell that is located in low pressure chamber. Placing animals within the device (low pressure chamber) prevents obtaining state model (local impact of air shock wave to the appropriate part of the body, the dynamic change of parameters of air shock wave playback speed impact) making it impossible to further study the ASW impact the dynamics, because in experimental animals has generally shock wave to the entire body, affecting all organs and body systems. Taking into account the above-mentioned disadvantages of placing animals outside shock tube is the most peculiar study aimed to examine, for example, the primary mechanism of injury and can be made by standard biological object position in the study of the impact shock or blast wave.

Taking into account the relevance of research, we have developed a device for generating air shock wave (**Figure 1**). Prototypes following describes devices and methods are experimental models of brain trauma [26, 27, 28]. The design of the device consists of two hollow steel cylinders, which are mounted between the solenoid valve. Short cylinder (pressure chamber) contains two technological threaded holes, for fixing the pressure gauge that registers pressure injection and air mixture. Long cylinder (low pressure chamber) with a free end hole has a threaded hole technology for measuring dynamic pressure sensor. The free end of a single camera closed a rubber diaphragm, a fixed circular metal clamp. The whole construction is fixed on three metal supports. Two related valve cylinders with threaded connections. Supply air mixture in the chamber pressure is by forcing air through the hose using a compressor. Electromagnetic valve and compressor with electric power from a standard electrical outlet.

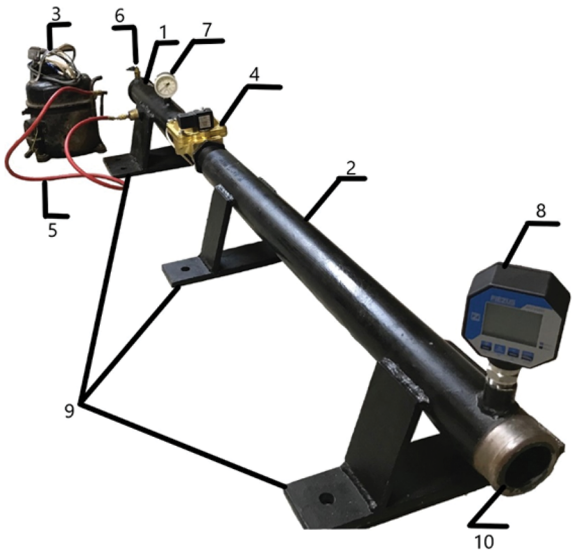


Fig. 1. Compressed air driven shock tube

Notes: 1. High pressure camera; 2. Low pressure camera; 3. Compressor; 4. Solenoid valve; 5. Hose for air mixture supply; 6. Overpressure relief valve; 7. Pressure gauge for static pressure measurement; 8. Pressure gauge for measuring excess pressure; 9. Metal supports for fixing the shock pipe; 10. Diaphragm.

ASW reproduction occurs in two stages. The first step is pumping air mixture to the camera using a high-pressure compressor. Regulation corresponding pressure gauge readings provided by the assessment. The second stage consists of two phases, namely, in the first phase takes place opening solenoid valve (switching air mixture with a high-pressure chamber to chamber low pressure) in the second - the

gap aperture free end camera low pressure fixation threshold gap using the high dynamic manometer.

Thus, the advantages of shock tube in studying the effect of blast on living objects are the following: it is possible to reproduce a wide range of pressure peak of the shock wave, modeling different conditions of posture and distance; the lack of need for special protective equipment for the researcher, and minimal jet effect play close to the real profile of the gas shock [29].

Conclusion. Summarizing the advantages and disadvantages of existing experimental models of explosion-induced injury should note the significant progress methodological and design approaches that allow to conduct comparative studies. But the lack of a standardized explosion-induced trauma valid models should be developed further processing methods for better play in vitro simulation of factors influence the explosion. The proposed model of explosion-induced trauma rules out a number of shortcomings inherent in some models and allows you to generate a certain range with minimal material costs quickly and in the laboratory without special training air blast with local action.

There is a necessity to join separate thoughts of known experts in the field of experimental medicine concerning explosion-induced brain trauma [30] for coordinated multidisciplinary research approach to address controversial issues, and contradictory experimental blast injury.

Prospects for further research. In further research it is planned to introduce this device to reproduce blast-induced trauma of individual organs and organ systems of varying severity, followed by disclosure of pathogenesis, determination of functional, pathomorphological and biochemical markers of damage at different times after injury.

References

1. Vojchenko VV, Kozlov SV, Tkachenko OV, Zubov OL. Identyfikacija bojeprypasiv do avtomatychnogo stankovogo granatometu AGS-17 za morfologichnym harakterom ushkodzhen' ta ulamkiv, vyluchenyh z trupiv pid chas sudovo-medychnoi' ekspertyzy [Identification of ammunition to the automatic easel grenade launcher AGS-17 due to the morphological nature of the ears and ulamkiv, the thugs from the corpses every hour of the ship's medical examination]. *Sudovo-medychna ekspertyza.* 2018; (1): 58-60. [Ukranian]
2. Mamedov ShM, Tkachenko OV, Kozlov SV, Vydysh KP, Kozlova JuV, Lysycja OC, et al. Patomorfologichni aspekty vybuhovoi' travmy (porivnjal'na harakterystyka ushkodzhen', sprychynenyh protypihotnymy ulamkovymy minamy OZM-72 ta MON-50) [Pathomorphological aspects of vibukhovoy injuries (a specific characteristic of the ears, caused by the opposite ulamkovy mines OZM-72 and MON-50)]. *Sudovo-medychna ekspertyza.* 2017; (1): 102-106. [Ukranian]
3. Kozlov SV, Tkachenko OV, Zrozhevs'kyj RS. Sudovo-medychna harakterystyka tilesnyh ushkodzhen' pry kontaktnomu vybuhu granaty F-1 [The ship-medical characteristic of the forest ears with the contact vibukh of the F-1 grenade]. *Sudovo-medychna ekspertyza.* 2016; (1): 78-80. [Ukranian]
4. Savchenko SV, Tkachenko OV, Sokoljuk VG, Kozlov SV. Sudovo-medichna harakteristika vibuhovoï travmi, zapodijanoï ulamkami granati RGD-5 [Ship-medical characteristic of vibukhovoy injuries, zapod_yanoy ulamki grenade RGD-5]. *Sudovo-medychna ekspertyza.* 2015; (1): 95-97. [Ukranian]
5. Danyljuk O, Meghoo C, Linchevskyy O. Causes of death among seventy-four military casualties in the ukrainian armed conflict. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2019; 45(1): S171-S172. doi: 10.1007/s00068-019-01109-1
6. Ling G, Ecklund JM, Bandak FA. Brain injury from explosive blast: description and clinical management. *Handbook of Clin Neurol.* 2015; 127: 173-80. doi: 10.1016/B978-0-444-52892-6.00011-8
7. Horrocks C. Blast injuries: biophysics, pathophysiology and management principles. *BMJ Military Health.* 2001; 147: 28-40.
8. Campos-Pires R, Yonis A, Macdonald W, Harris K, Edge JC, Mahoney PF, et al. A novel in vitro model of blast traumatic brain injury. *Journal of visualized experiments.* 2018; *142.* doi: 10.3791/58400
9. Mutafchiyski VM, Popivanov GI, Kjossev KC. Medical aspects of terrorist bombings – a focus on DCS and DCR. *Military Med Res.* 2014; 1: 13. doi: 10.1186/2054-9369-1-13.
10. Kawa L, Kamnaksh A, Long J, Arborelius UP, Hökfelt T, Agoston VD, et al. A comparative study of two blast-induced traumatic brain injury models: changes in monoamine and galanin systems following single and repeated exposure. *Frontiers in neurology*. 2018; 9: 479. doi: 10.3389/fneur.2018.00479
11. Shi QX, Chen B, Nie C, Zhao ZP, Zhang JH, Si SY, et al. A novel model of blast induced traumatic brain injury caused by compressed gas produced sustained cognitive deficits in rats: involvement of phosphorylation of tau at the Thr205 epitope. *Brain Res Bull*. 2020; 157: 149-161. doi: 10.1016/j.brainresbull.2020.02.002.
12. Garcia-Gonzalez D, Race NS, Voets NL, Jenkins DR, Sotiropoulos SN, Acosta G, et al. Cognition based bTBI mechanistic criteria; a tool for preventive and therapeutic innovations. *Scientific Reports.* 2018; 8: 10273. doi: 10.1038/s41598-018-28271-7
13. Cernak I, Noble-Haeusslein LJ. Traumatic brain injury: an overview of pathobiology with emphasis on military populations. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2010; 30(2): 255-266. doi: 10.1038/jcbfm.2009.203

14. Risling M, Davidsson J. Experimental animal models for studies on the mechanisms of blast-induced neurotrauma. *Frontiers in Neurology.* 2012; 3: 30. doi: 10.3389/fneur.2012.00030
15. VandeVord PJ, Leonardi ADC, Ritzel D. Bridging the gap of standardized animals models for blast neurotrauma: methodology for appropriate experimental testing. *Methods Mol Biol.* 2016; 1462: 101-118. doi: 10.1007/978-1-4939-3816-2_7
16. Risling M, Davidsson J. Experimental animal models for studies on the mechanisms of blast-induced neurotrauma. *Frontiers in neurology.* 2012; 3: 30. doi: 10.3389/fneur.2012.00030
17. Turner RC, Naser ZJ, Logsdon AF, DiPasquale KH, Jackson GJ, Robson MJ, et al. Modeling clinically relevant blast parameters based on scaling principles produces functional & histological deficits in rats. *Experimental Neurology.* 2013; 248: 520-529. doi: 10.1016/j.expneurol.2013.07.008
18. Bailey ZS, Hubbard WB, VandeVord PJ. Cellular mechanisms and behavioral outcomes in blast-induced neurotrauma: comparing experimental setups. injury models of the central nervous system. In: *Methods in Molecular Biology*. NY; Humana Press; 2016. 1462 p.
19. Jaiswal S, Knutsen AK, Wilson CM, Fu AH, Tucker LB, Kim Y, et al. Mild traumatic brain injury induced by primary blast overpressure produces dynamic regional changes in [18F]FDG uptake. *Brain Research*. 2019: 1723. doi: 10.1016/j.brainres.2019.146400
20. Badea A, Kamnaksh A, Anderson RJ, Calabrese E, Long JB, Agoston DV. Repeated mild blast exposure in young adult rats results in dynamic and persistent microstructural changes in the brain. *NeuroImage Clinical.* 2018; 18: 60-73. doi: 10.1016/j.nicl.2018.01.007
21. Chandra N, Sundaramurthy A, Kobeissy FH. Acute pathophysiology of blast injury—from biomechanics to experiments and computations: implications on head and polytrauma. In: *Brain neurotrauma: molecular, neuropsychological, and rehabilitation aspects*. Boca Raton (FL): CRC Press/Taylor & Francis; 2015. Chapter 18.
22. Divani AA, Murphy AJ, Meints J, Sadeghi-Bazargani H, Nordberg J, Monga M, et al. A novel preclinical model of moderate primary blast-induced traumatic brain injury. *Journal of Neurotrauma.* 2015; 1109-1116. doi: 10.1089/neu.2014.3686
23. Tong C, Liu Y, Zhang Y, Cong P, Shi X, Liu Y, et al. Shock waves increase pulmonary vascular leakage, inflammation, oxidative stress, and apoptosis in a mouse model. *Experimental biology and medicine.* 2018; 243(11): 934-944. doi: 10.1177/1535370218784539
24. Swietek B, Skotak M, Chandra N, Pfister BJ. Characterization of a controlled shock wave delivered by a pneumatic table-top gas driven shock tube. *Rev Sci Instrum.* 2019; 90(7): 075116. doi: 10.1063/1.5099633
25. Rubovitch V, Ten-Bosch M, Zohar O, Harrison CR, Tempel-Brami C, Stein E, et al. A mouse model of blast-induced mild traumatic brain injury. *Exp Neurol.* 2011; 232(2): 280-9. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.09.018
26. Clemedson CJ, Criborn CO. A detonation chamber for physiological blast research. *J Aviat Med*. 1955; 26: 373-381.
27. Cernak I, Merkle AC, Koliatsos VE, Bilik JM, Luong QT, Mahota TM, et al. The pathobiology of blast injuries and blast-induced neurotrauma as identified using a new experimental model of injury in mice. *Neurobiol Dis.* 2011; 41(2): 538-51. doi: 10.1016/j.nbd.2010.10.025
28. Zhou Y, Wen LL, Wang HD, Zhou XM, Fang J, Zhu JH, et al. Blast-induced traumatic brain injury triggered by moderate intensity shock wave using a modified experimental model of injury in mice. *Chin Med J*. 2018; 131(20): 2447-2460. doi: 10.4103/0366-6999.243558
29. Nguyen T, Pearce AP, Carpanen D, Sory D, Grigoriadis, Newell N, et al. Experimental platforms to study blast injury. *BMJ Military Health*. 2019; 165: 33-37. doi: 10.1136/jramc-2018-000966
30. Cernak I. Blast-induced neurotrauma models and their requirements. *Front Neurol.* 2014; 5: 128. doi: 10.3389/fneur.2014.00128

УДК 612.12-001.45:340.624

РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ ТА СУЧАСНИЙ СТАН ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЕЙ ВИБУХО-ІНДУКОВАНОЇ ТРАВМИ

Козлова Ю. В., Кошарний А. В., Корзаченко М. А., Китова І. В.

Резюме. Проблема вибухо-індукованої травми на жаль не втрачає своєї актуальності, адже озброєні конфлікти з використанням вибухівки відбуваються в різних країнах світу. Але патогенез, діагностика, лікування та реабілітація посттравматичних вибухо-індукованих розладів гострих та віддалених, а саме, нейродегенеративних ускладнень, психосоматичних станів, когнітивних порушень, ускладнень з боку сенсорних систем, легень, кишківника, паренхіматозних органів черевної порожнини на даний час до кінця не вивчені та достатньо не зрозумілі для адекватної терапії. На теперішній час дані щодо механізмів ушкодження є поверховими, не розроблено чітких критеріїв оцінки функціональних, морфологічних та біохімічних змін на тлі вибухо-індукованої травми.

Ретроспективний аналіз літературних джерел щодо експериментального відтворення вибухо-індукованої травми показав високу зацікавленість широкого кола науковців в останнє десятиріччя. Якісне дослідження наукових публікацій показало широкий спектр фізичних характеристик експериментальної ударної хвилі, способів та пристроїв для моделювання вибухо-індукованої травми. Відсутність стандартизованої моделі вибухо-індукованої травми з максимально наближеними до реальних обставин характеристиками створює умови для впровадження власних пропозицій. В цій роботі представлена апробована модифікована експериментальна модель для відтворення в лабораторних умовах повітряної ударної хвилі, що надає можливості дослідити особливості перебігу вибухо-індукованої травми різних органів та систем органів в різні періоди після ушкодження.

Ключові слова: вибухо-індукована травма, ударна труба, експериментальна модель.

УДК 612.12-001.45:340.624

РЕТРОСПЕКТИВНЫЙ АНАЛИЗ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ МОДЕЛЕЙ ВЗРЫВНОЙ ТРАВМЫ

Козлова Ю. В., Кошарный А. В., Корзаченко М. А., Китова И. В.

Резюме. Проблема взрывной травмы, к сожалению, не теряет своей актуальности, ведь вооруженные конфликты с использованием взрывчатки происходят в разных странах мира. Но патогенез, диагностика, лечение и реабилитация посттравматических расстройств острых и отдаленных, а именно, нейродегенеративных осложнений, психосоматических состояний, когнитивных нарушений, осложнений со стороны сенсорных систем, легких, кишечника, паренхиматозных органов брюшной полости в настоящее время до конца не изучены и достаточно не понятны для адекватной терапии. В настоящее время данные о механизмах повреждения являются поверхностными, не разработаны четкие критерии оценки функциональных, морфологических и биохимических изменений на фоне взрывной травмы.

Ретроспективный анализ литературных источников об экспериментальном воспроизведении взрывной травмы показал высокую заинтересованность большого круга ученых в последнее десятилетие. Качественное исследование научных публикаций показал широкий спектр физических характеристик экспериментальной ударной волны, способов и устройств для моделирования взрывной травмы. Отсутствие стандартизированной модели взрывной травмы с максимально приближенными к реальным обстоятельств характеристиками создает условия для внедрения собственных предложений. В этой работе представлена апробированная модифицированная экспериментальная модель для воспроизведения в лабораторных условиях воздушной ударной волны, что дает возможность исследовать особенности течения взрывной травмы различных органов и систем органов в различные периоды после повреждения.

Ключевые слова: взрывная травма, ударная труба, экспериментальная модель.

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

Стаття надійшла 28.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.072
УДК 616.5-003.93:616-001-616-001.41-091.6
Максимова О. С., Муравський Д. В., Ткач Г. Ф.

СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ШКІРИ ЩУРІВ ЗРІЛОГО ВІКУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

Сумський державний університет, Україна
alenamaksimova@ukr.net

Цукровий діабет є одним із поширених захворювань у світі, що цілком обґрунтовано трактується як неінфекційна пандемія. Рани є одним з найбільш частих травматичних ушкоджень, становлять істотну частку хірургічної патології та є серйозною медичною проблемою в усьому світі. Порушення вуглеводного обміну негативно впливає на процес регенерації ран, який може бути тривалим та тяжко піддаватися лікуванню. Проблема відновлення втраченого шкірного покриву при пошкодженнях різної етіології досі, як і раніше залишається актуальною.

Метою роботи було вивчити мікроструктурні та планіметричні особливості процесу посттравматичної регенерації шкіри у щурів зрілого віку із хронічною гіперглікемією організму.

Для дослідження було використано 60 лабораторних білих щурів-самців зрілого віку: контрольна група; дослідна група (тварини зі змодельованою хронічною гіперглікемією організму). Хронічну гіперглікемію моделювали шляхом введення стрептозотоцину (40 мг/кг) та нікотинової кислоти (1 мг/кг). Травму відтворювали шляхом вирізання клапотя шкіри у міжлопатковій ділянці спини з використанням трафарету з круглим отвором діаметром 1,5 см. Вивчення морфологічних та планіметричних особливостей регенерації шкіри проводили на 7, 14 та 21 добу після нанесення травми. Світлову мікроскопію проводили з використанням мікроскопа Olympus BH-2 (Японія), планіметричний аналіз – за допомогою програми «Digimizer». Статистичне опрацювання здійснювали за допомогою пакета програм SPSS-17.

Встановлено, що процес відновлення шкіри у щурів зрілого віку із хронічною гіперглікемією має незавершений характер та виявляє себе порушенням процесів ангіогенезу, епітелізації, кератинізації та реорганізації сполучної тканини у повноцінну дерму. Показано, що основними планіметричними особливостями процесу посттравматичної регенерації шкіри щурів із хронічною гіперглікемією є зниження швидкості загоєння ранових дефектів, та як, наслідок затримання зменшення площі рани на всіх термінах дослідження.

Найбільшою швидкість регенерації ран у тварин із хронічною гіперглікемією була на 21-шу добу дослідження та становила (7,69±1,97) мм^2/добу, тоді як у щурів контрольної групи, швидкість загоєння ран у кінці експерименту була найменшою та склала (2,87±0,32) мм^2/добу. Показники швидкості чітко корелювали за динамікою загоєння ранових дефектів у обох групах.

Ключові слова: шкіра, рана, хронічна гіперглікемія, планіметрія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету МОН України і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології Сумського державного університету МОН України «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму», № державної реєстрації 0118U006611.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є одним із поширених захворювань у світі, що цілком обґрунтовано трактується як неінфекційна пандемія. Кількість осіб із даною патологією щоденно стрімко зростає [1-3]. За даними ВООЗ, ЦД збільшує смертність в 2-3 рази й суттєво скорочує тривалість життя. При цьому кількість хворих щорічно збільшується в усіх країнах на 5-7%, а кожні 12-15 років подвоюється. Саме такі показники змушують лікарів говорити про неінфекційну пандемію щодо діабету [4].

Рани є одним з найбільш частих травматичних ушкоджень, становлять істотну частку хірургічної патології та є серйозною медичною проблемою в усьому світі [5-8]. Процес загоєння рани має важливе значення для нормальної життєдіяльності організму. Він являє собою прояв біологічної адаптації, без якої складні багатоклітинні організми не змогли б виникнути у процесі еволюції [9]. Порушення вуглеводного обміну негативно впливає на процес регенерації ран, який може бути тривалим та тяжко піддаватися лікуванню [10-13].

Проблема відновлення втраченого шкірного покриву при пошкодженнях різної етіології досі, як і раніше залишається актуальною [14-16].

Метою даної **роботи** було вивчити мікроструктурні та планіметричні особливості процесу посттравматичної регенерації шкіри у щурів зрілого віку із хронічною гіперглікемією організму.

Матеріал та методи дослідження. Для дослідження було використано 60 лабораторних білих щурів-самців зрілого віку (7-9 місяців): 30 щурів – контрольна група; 30 щурів – дослідна група (тва-

рини зі змодельованою хронічною гіперглікемією організму (ХГ)).

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).

Моделювання ХГ у тварин дослідної групи проводили наступним чином. Протягом двох тижнів щури вживали 10 % водний розчин фруктози. Після цього кожній тварині було одноразово виконане внутрішньоочеревинне введення стрептозотоцину на цитратному буфері (pH буфера – 4,5; доза стрептозотоцину – 40 мг/кг) та нікотинової кислоти (1 мг/кг). Після 60-и діб від відтворення ХГ щурам дослідної та контрольної груп була змодельована механічна травма шкіри під загальним кетаміновим знеболенням. Травму відтворювали шляхом вирізання клапотя шкіри міжлопатковій ділянці спини з використанням трафарету з круглим отвором діаметром 1,5 см. Вивчення морфологічних та планіметричних особливостей регенерації шкіри проводили на 7, 14 та 21 добу після нанесення травми.

З метою вивчення мікроскопічної будови відпрепаровані ділянки шкіри з візуальним дефектом фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, потім зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та проводили заливку в парафін. З одержаних препаратів робили зрізи на санному мікротомі МС-2 та забарвлювали гематоксилін-еозином та метиленовим синім. Світлову мікроскопію проводили з використанням мікроскопу Olympus BH - 2 (Японія).

Планіметричний аналіз поверхні рани здійснювали шляхом фотографування травмованої ділянки шкіри з мікролінійкою одразу після нанесення рани та на 7, 14, 21 добу. Обчислювання площі ранової поверхні (мм^2) проводили з використанням універсальної обчислювальної програми «Digimizer». Швидкість загоєння рани розраховували за формулою: $\mathbf{V = S_0/S_1 * t}$ **(мм^2/добу)**, де S_0 – площа поверхні рани при попередньому вимірі (мм^2); S_1 - площа поверхні рани при даному вимірі (мм^2); t – кількість діб між першим та наступним виміром (доба).

Статистичну обробку даних проводили із використанням пакету програм SPSS-17. Безперервні дані представлені у вигляді середньої арифметичної (M) та середнього квадратичного відхилення (SD). Величини на нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Визначення достовірності відмінностей між вибірками проводили із використанням параметричного критерію Стьюдента (t) для дох незалежних вибірок. Відмінність вважали достовірною, якщо значення P не перевищувало 0,05 (P <0,05).

Результати дослідження та їх обговорення. На 7-му добу експерименту травмована ділянка щурів контрольної групи була заповнена грануляційною тканиною з великою кількістю жирових клітин. Кровоносні судини мали неповноцінні стінки, спостерігалися крововиливи у крайових зонах регенерату. У товщі молодої грануляційної тканини виявлялися осередки скупчення лімфоцитів, поодинокі макрофаги та нейтрофіли (**рис. 1А**). На 14-ту добу експерименту місце дефекту було вистелено новим епітелієм. При чому у ньому добре диференціювалися всі шари, однак, вони мали свої особливості. Клітини базального шару були різних розмірів, мали витягнуту форму та місцями розміщувалися у два шари. Добре спостерігалися міжклітинні проміжки. Кератиноцити шипуватого шара не мали чіткого паралельного розташування. Цитоплазма клітин містила великі, прозорі ядра з одним, іноді двома ядерцями. Місяцями між клітинами відмічалося порушення міжклітинних зв'язків, внаслідок чого утворювалися пустоти. Зернистий шар був представлений одним пластом

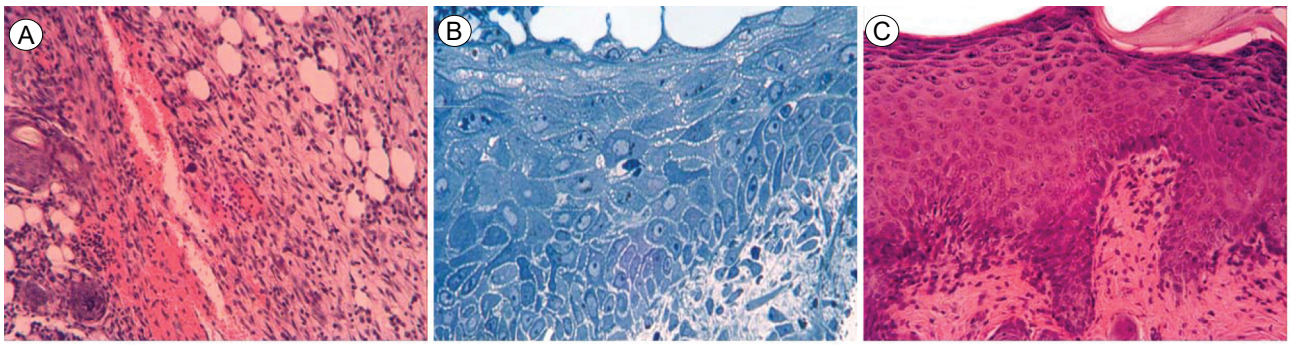


Рис. 1. Ділянка дефекту шкіри щура зрілого віку контрольної групи:

А – на 7-му добу регенерації; **В** – на 14-ту добу регенерації; С – на 21-шу добу регенерації.

А, С – забарвлення гематоксилін-еозином, В – забарвлення метиленовим синім. **А, В, С** – Зб. х 400

клітини. Вони містили невелику кількість гранул та розміщувалися більш щільно, порівняно з клітинами шипуватого шара. Роговий шар, також, добре простежувався, але сполучення між корнеоцитами не було міцним. Спостерігалися пустоти (**рис. 1В**). На 21-шу добу дослідження місце дефекту було вистеллено повноцінною шкірою. У базальному шарі відмічалася велика кількість мітозів на різних стадіях. Клітини мали різні форми, розміри, а сполучення між ними було більш щільне ніж у попередньому терміні дослідження. Товщини шиповатого та зернистого шарів, також були більшими ніж на 14-ту добу. У шиповатому шарі клітини мали однакові розміри, овальну або круглу форму, світле ядро та велику за площею цитоплазму. Зернисті кератиноцити містили значну кількість гранул кератогіаліну. При цьому клітини, які розміщувалися ближче до рогових корнеоцитів не мали ядер, їх кількість була меншою, ніж у нижніх шарах. Частина клітини була зруйнованою, а навколо них спостерігалися скупчення гранул кератину та клітинних залишків (**рис. 1С**).

На 7-му добу експерименту у щурів зрілого віку із ХГ організму місце травми було заповнено запальним інфільтратом та грануляційною тканиною. Спостерігалися лейкоцити, лімфоцити, макрофаги та залишки клітинного та тканинного детриту. Інтенсивність проростання кровоносними судинами була менша порівняно з контролем. При цьому, судини утворювали хаотичну мережу з усіх типів відразу. Щільність їх була набагато меншою, порівняно з контрольною групою. Вони були нестабільними, незрілими, не мали повноцінної базальної мембрани та перицитів, міжендотеліальні пори були значно збільшені. Крім того біля крайових ділянок дефекту під епідермісом спостерігалися значні крововиливи внаслідок неспроможності судинної стінки. Проростання нового епідермісу під струпом відбулось незначно. Базальні клітини ближче до цілісної шкіри мали однакові розміри та форму, щільно розміщувалися один біля одного. Ближче до центру дефекта базаліоцити були більших розмірів, мали велику світлу цитоплазму. Місцями відзначалися ділянки руйнування контактів між клітинами. Також, у новоутвореному епідермісі базальна мембрана не була повноцінною. Повної диференціації кератиноцитів базального шара у шипуваті та зернисті клітини на 7-му добу експерименту не відбулося (**рис. 2А**). На 14-ту добу експерименту у щурів зрілого віку із ХГ заміщення місця дефекту епідермісом відбулось краще ніж у попередньому терміні дослідження. Але, клітини базального шару не мали міцного зчеплення, за рахунок чого утворювалися широкі міжклітинні проміжки та базаліоцити розміщувалися без певного порядку. Утворення повноцінної базальної мембрани не відбулось, внаслідок чого спостерігалось проникнення базальних клітин у товщу нижче лежачої сполучної тканини. Крім того на межі між епідермісом та дермою спостерігалися капіляри зі зруйнованими стінками та локальні крововиливи. У цих місцях базальний шар був порушений. Між клітинами шипуватого та зернистого шарів чіткої межі не прослідковувалося. Між шипуватими кератиноцитами спостерігалися нейтрофіли та залишки зруйнованих клітин. Зернистий шар був утворений малою кількістю зернистих клітин, які руйнуючись формували тонкий роговий шар (**рис. 2В**). На 21-шу добу дослідження дефект шкіри був заповнений новим епідермісом. Однак, він був неоднорідної товщини. Базальна мембрана не була повноцінною, за рахунок чого базальні клітини проникали у товщу нижче лежачої дерми та скупчувалися під нею. Шипуватий шар містив два, три, а зернистий - один, два ряди корнеоцитів. Цитоплазма зернистих клітин мала невелику кількість гранул. Спостерігалися концентричні агрегати кератина. У корнеоцитах рогового шара спостерігалися збережені ядра та органели клітин. При цьому товщина рогового шара була різною. Колагенові волокна у дермі мали однонаправлений напрямок, фібробласти розміщувалися вздовж волокон. Щільність судин була набагато меншою, порівняно з контрольною групою (**рис. 2С**).

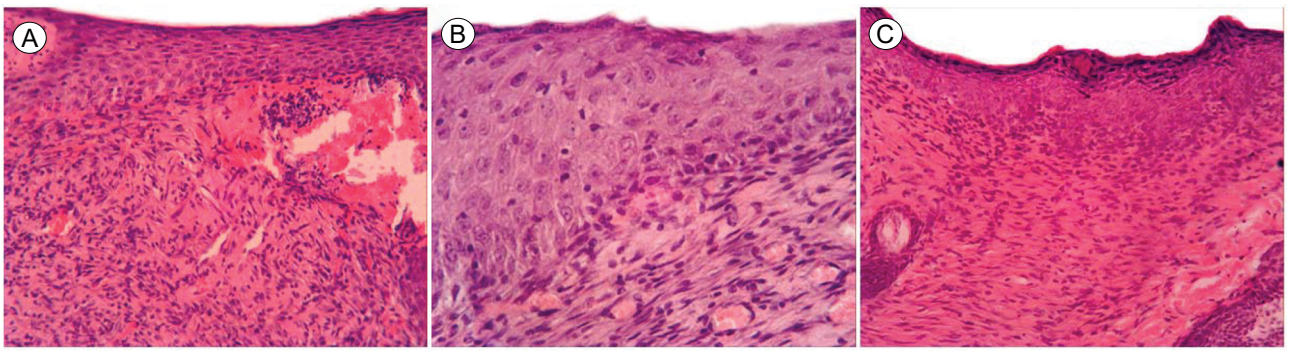


Рис. 2. Ділянка дефекту шкіри щура зрілого віку із змодельованою хронічною гіперглікемією
А – на 7-му добу регенерації; **В** – на 14-ту добу регенерації; **С** – на 21-шу добу регенерації.
Забарвлення гематоксилін-еозином. **А, С** – Зб. х 200, **В** – Зб. х 400

Площа ранової поверхні на 7-му добу, після завдання травми, у щурів ***групи контролю*** склала (88,34±12,43) мм^2, а швидкість загоєння рани (12,92±1,87) мм^2/добу. На 14-ту добу площа рани була (21,54±2,45) мм^2, при швидкості регенерації (9,54±1,43) мм^2/добу. Площа ранової поверхні на 21-шу добу становила (1,42±0,2) мм^2, а швидкість загоєння рани (2,87±0,32) мм^2/добу (**рис. 3, 4**).

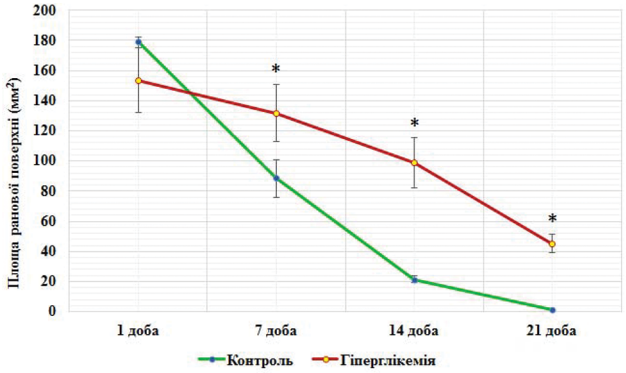


Рис. 3. Динаміка показників площ ранових поверхонь тварин груп порівняння

Примітка: * – статистично значуща достовірність відмінності між групами порівняння.

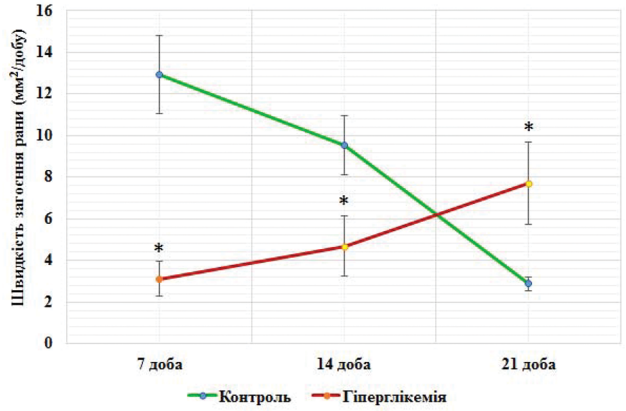


Рис. 4. Динаміка показників швидкості загоєння рани тварин груп порівняння

Примітка: * – статистично значуща достовірність відмінності між групами порівняння.

Площа ранової поверхні на 7-му добу дослідження у щурів зрілого віку ***із ХГ організму*** була (131,84±19,11) мм^2, при швидкості загоєння рани (3,12±0,82) мм^2/добу. Площа рани на 14-ту добу становила (98,95±16,64) мм^2, при швидкості регенерації (4,69±1,43) мм^2/добу. На 21-шу добу площа ранової поверхні склала (45,13±6,05) мм^2, при швидкості загоєння рани (7,69±1,97) мм^2/добу (**рис. 3 та 4**).

Обговорення отриманих результатів. Цукровий діабет часто ускладнює перебіг загоєння ран та збільшує ризик розвитку їх хронізації. Це створює значну загрозу здоров'ю, а нерідко і життю пацієнтів [1, 17-19].

Рановий процес на фоні ЦД має певні особливості, що характеризуються різко вираженими мікроциркуляторними розладами, наявністю мікротромбів, формуванням сладж-феноменів, дистрофічними та некротичними процесами, перевагою запального процесу над репаративним, пригніченням клітинної проліферації [20].

На думку Yixiao Dong та його колег, регенерація рани, у осіб з підвищеним рівнем глюкози в крові, порушується на всіх фазах загоєння. Як правило, хронічна гіперглікемія приводить до аномального ангіогенезу, стійкого запалення, неадекватного утворення грануляційної тканини та зниження вмісту колагену та глікозаміногліканів [21-23].

У даному дослідженні виявлено, що за впливу ХГ проростання кровоносними судинами регенерату було малоінтенсивним, судини утворювали хаотичну мережу з усіх типів відразу. Вони були нестабільними, незрілими, не мали повноцінної базальної мембрани та перицитів, міжендотеліальні пори були значно збільшені. Крім того біля крайових ділянок дефекту під епідермісом спостерігалися значні крововиливи внаслідок неспроможності судинної стінки.

Швидкість епітелізації рани залежить також і від збережених залишків базальної мембрани з базальними кератиноцитами епідермісу, клітин волосяних фолікулів та сальних залоз. При поверхневому пошкодженні шкіри без порушення базальної мембрани і верхівок сосочків, регенерація шкіри завжди проходить без утворення рубців. Це досягається шляхом посиленої проліферації базальних кератиноцитів. При пошкодженні шкіри із зачіпанням верхівок сосочків, внаслідок якого пошкоджується базальна мембрана і капіляри поверхневої судинної мережі, регенерація шкіри, як правило, проходить без утворення рубців і протікає за рахунок збережених фрагментів базальної мембрани, клітин волосяних фолікулів і епітелію сальних залоз. При такому загоєнні кератиноцити починають активно ділитися і спрямовуватися на дно рани, а також переходять з країв. Спочатку створюється одиночний шар клітин, а потім багатошаровий, під яким проходить завершення регенерації шкіри. При пошкодженні шкіри нижче епідермісу, на кордоні сосочкового і сітчастого шару дерми, регенерація шкіри майже завжди проходить з утворенням рубця. Рубці при такому пошкодженні можуть бути нормотрофічними, атрофічними, гіпертрофічними або келоїдними. При глибокому пошкодженні шкіри з руйнуванням нижче розташованих тканин, таких як підшкірножирова клітковина, м'язи, регенерація шкіри протікає з формуванням деформуючих рубців [24].

У даному дослідженні в обох групах у кінці експерименту спостерігали формування нового епідермісу. Однак, у тварин, яким моделювали ХГ, він мав різну товщину на всьому своєму протязі. Базальна мембрана не була повноцінною, за рахунок чого базальні клітини проникали у товщу нижче лежачої дерми та скупчувалися під нею. Шипуватий та зернистий шари складалися ділянками із одного, двох або трьох шарів кератиноцитів. У товщі зернистого та рогового шарів спостерігалися концентричні агрегати кератину. У корнеоцитах рогового шара спостерігалися збережені ядра та органели клітин.

Е. Ф. Ефімов та А. В. Хорошкевич у своїх дослідженнях з'ясували, що в регенератах шкіри пацієнтів, які страждають на ЦД є прояви паренхіматозного диспротеїноза та жирової дистрофії, що відображає порушення тканинного метаболізму у даної категорії хворих і є фактором для виникнення ранових ускладнень. Перебіг ранового процесу у пацієнтів, які страждають на ЦД, характеризується пролонгуванням фази запалення і затримкою регенеративних процесів, відсутністю тенденції до значного зниження кількості нейтрофілів на 7-9 добу, одиничних фібробластів на 5-ту добу і значного підвищення їх числа на 9-11-у добу у ранових відбитках у динаміці [25]. Результати цитологічного дослідження дозволяють об'єктивізувати уявлення про перебіг ранового процесу у даній категорії пацієнтів і своєчасно виявляти відхилення від нормального ходу загоєння і розвиток ранових ускладнень.

У даному дослідженні також спостерігали пролонгування фази запалення і затримку відновних процесів у тварин із хронічною гіперглікемією організму. У цих тварин відбувалось зниження швидкості загоєння ран із слабкою тенденцією до її наростання у кінцеві терміни експерименту. У групі контролю, навпаки, швидкість загоєння ран була більшою на початкових термінах дослідження, а наприкінці знижувалась. Показники швидкості чітко корелювали за динамікою загоєння ранових дефектів у обох групах.

Висновки. Встановлено, що процес відновлення шкіри у щурів зрілого віку із ХГ має незавершений характер та виявляє себе порушенням процесів ангіогенезу, епітелізації, кератинізації та реорганізації сполучної тканини у повноцінну дерму. Показано, що основними планіметричними особливостями процесу посттравматичної регенерації шкіри щурів із ХГ є зниження швидкості загоєння ранових дефектів, та як, наслідок затримання зменшення площі рани на всіх термінах дослідження. Найбільшою швидкість регенерації ран у тварин із ХГ була на 21-шу добу дослідження та становила (7,69±1,97) мм^2/добу, тоді як у щурів контрольної групи, швидкість загоєння ран у кінці експерименту була найменшою та склала (2,87±0,32) мм^2/добу. Показники швидкості чітко корелювали за динамікою загоєння ранових дефектів у обох групах.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні мікро- та ультраструктурних особливостей посттравматичної регенерації шкіри щурів зрілого віку із хронічною гіперглікемією та застосування збагаченої тромбоцитами плазми.

References

1. Global report on diabetes. World Health Organization, in 2006. 2019. Available from: https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/diabetes/
2. Asfandiyarova NS. Smertnost pri sakharnom diabete [Mortality in diabetes mellitus]. *Sakharnyi diabet*. 2015; 18(4): 12-21. [Russian] doi: 10.14341/DM6846
3. IDF Diabetes Atlas. 2013. Available from: https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html
4. Smirnov AV, Nakula MA. Sakharnyy diabet 1-go tipa u detey i podrostkov: etiopatogenez, klinika, lecheniye [Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents: etiopathogenesis, clinical picture, treatment]. *Lechashchiy vrach*. 2015; 6: 31-36. [Russian]
5. Injuries: a call for public health action in Europe. An update using the 2015 global health estimates. World Health Organization. 2017. Available from: Available from: https://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/injuries-a-call-for-public-health-action-in-europe-2017.
6. Fomina PD. *Khirurgichni khvorobi* [Surgical diseases]. Pidruchnyk dlya likarya za speczialnistyu Zagalna praktika - simejna mediczina. K: Biblioteka Zdorov'ya Ukrayini; 2015. 496 s. [Ukrainian]
7. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009; 3: 763-771. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x
8. Mehanni S, Ibrahim N, Hassan A, Rashed L. New Approach of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Human Amniotic Epithelial Cells Applications in Accelerating Wound Healing of Irradiated Albino Rats. Int. *J Stem Cells*. 2013; 6(1): 45-54. doi: 10.15283/ijsc.2013.6.1.45
9. Sorg H. Tilkorn D.J. Hager S. Hauser J. Mirastschijski U. Skin Wound Healing. *Eur Surg Res*. 2017; 58: 81-94. doi: 10.1159/000454919

10. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes and approaches to care. *Adv Skin Wound Care.* 2012; 25(7): 304-314. doi: 10.1097/01.ASW.0000416006.55218.d0
11. Meaume S, Perez J, Rethore V, Sebbane G, Dompmartin A, Bressieux JM, et al. Management of chronic wounds with an innovative absorbent wound dressing. *J Wound Care*. 2012; 21(7): 315-22. doi: 10.12968/jowc.2012.21.7.315
12. Mironov VI, Frolov AP, Gilyova II. Uchenie o ranah, istoriya, razvitie, perspektivy (chast' 1) [The doctrine of wounds, history, development, prospects (part 1)]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2010; 4: 118-22. [Russian]
13. Duzhij ID, Kislyakov VP, Popadinec' VM, Golubnichij SO, Nikolaenko AS. Do problemi likuvannya trofichnih virazok nizhnih kincivok [On the problem of treating trophic ulcers of the lower extremities]. *Harkivska hirurgichna shkola*. 2017; 1(82): 96-9. [Ukrainian]
14. Sukhova DS, Bol`shakova OV. Regenerativnye vozmozhnosti kozhi [Regenerative capabilities of the skin]. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2018; 5. [Russian]. Available from: https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18950
15. Weng T, Wu P, Zhang W, Zheng Y, Li Q, Jin R, et al. Regeneration of skin appendages and nerves: current status and further challenges. *J Transl Med*. 2020; 18(1): 53. doi: 10.1186/s12967-020-02248-5
16. Greaves NS, Iqbal SA, Baguneid M, Bayat A. The role of skin substitutes in the management of chronic cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*. 2013; 21(2): 194-210. doi: 10.1111/wrr.12029
17. Bencza TM. Khronicheskie oslozhneniya sakharnogo diabeta: raczionalnye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Chronic complications of diabetes mellitus: rational approaches to diagnosis and treatment]. *Liki Ukrayini*. 2015; 4(25). [Russian]
18. Dedova II, Shestakova MV. *Sakharnyi diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya* [Diabetes mellitus: acute and chronic complications]. M: OOO «Izdatelstvo «Mediczinskoe informaczionnoe agentstvo»; 2011. 480 s. [Russian]
19. Shtemberg LV, Franczeva AP. Sostoyanie problemy patogeneza, etiologii i diagnosticheskikh kriteriev sakharnogo diabeta 1 tipa [State of the problem of pathogenesis, etiology and diagnostic criteria of type 1 diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovanij.* 2014; 9. [Russian]
20. Luczevich OE, Tamrazova OB, Shikunova AYu. Sovremennyi vzglyad na patofiziologiyu i lechenie gnojnykh ran [A modern view of the pathophysiology and treatment of purulent wounds]. *Khirurgiya*. 2011; 5: 72-77. [Russian]
21. Dong Y, Rodrigues M, Kwon SH, Li X, Sigen A, Brett EA, et al. Acceleration of diabetic wound regeneration using an in situ-formed stem-cell-based skin substitute. *Advanced Healthcare Materials*. 2018; 7: 1-9. doi: 10.1002/adhm.201800432
22. Mirza RE, Fang MM, Novak ML, Urao N, Sui A, Ennis WJ, et al. Macrophage PPARγ and impaired wound healing in type 2 diabetes. *J Pathol*. 2015; 236: 433-444. doi: 10.1002/path.4548
23. Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C, et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One.* 2010; 5: e9539. doi: 10.1371/journal.pone.0009539
24. Gramkova II, Maksimova ER. Regeneracziya kozhi [Skin regeneration]. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017; 7: 266. [Russian]
25. Efimov EV, Khoroshkevich AV. Osobennosti ranevogo proczessa na fone sakharnogo diabeta [Features of the wound process against the background of diabetes mellitus]. *Rany i ranevye infekczii. Zhurnal im prof BM Kostyuchyonka*. 2015; 2(30): 30-35. [Russian] doi: 10.17650/2408-9613-2015-2-3-30-35

УДК 616.5-003.93:616-001-616-001.41-091.6

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ КРЫС ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Максимова Е. С., Муравский Д. В., Ткач Г. Ф.

Резюме. Сахарный диабет является одним из распространенных заболеваний в мире, вполне обоснованно трактуется как неинфекционная пандемия. Раны являются одним из наиболее частых травматических повреждений, которые составляют существенную долю хирургической патологии и являются серьезной медицинской проблемой во всем мире. Нарушение углеводного обмена негативно влияет на процесс регенерации ран, который может быть длительным и тяжело поддаваться лечению. Проблема восстановления утраченного кожного покрова при повреждениях различной этиологии до сих пор, по-прежнему остается актуальной. Поэтому, целью работы было изучить микроструктурные и планиметрические особенности процесса посттравматической регенерации кожи у крыс зрелого возраста с хронической гипергликемией организма.

Исследование проведено на 60 лабораторных белых крыс-самцов зрелого возраста: контрольная группа; исследовательская группа (животные с смоделированной хронической гипергликемией организма). Хроническую гипергликемию моделировали путем введения стрептозотоцина (40 мг/кг) и

никотиновой кислоты (1 мг/кг). Травму воспроизводили путем вырезания лоскута кожи в межлопаточной области спины с использованием трафарета с круглым отверстием диаметром 1,5 см. Изучение морфологических и планиметрических особенностей регенерации кожи проводили на 7, 14 и 21 сутки после нанесения травмы. Световую микроскопию проводили с использованием микроскопа Olympus BH-2 (Япония), планиметрический анализ - с помощью программы «Digimizer». Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ SPSS-17. Установлено, что процесс восстановления кожи у крыс зрелого возраста с хронической гипергликемией имеет незавершенный характер и проявляется нарушением процессов ангиогенеза, эпителизации, кератинизации и реорганизации соединительной ткани в полноценную дерму. Показано, что основными планиметрическими особенностями процесса посттравматической регенерации кожи крыс с хронической гипергликемией является снижение скорости заживления раневых дефектов, и как, следствие задержания уменьшения площади раны на всех сроках исследования.

Наибольшей скорость регенерации ран у животных с хронической гипергликемией была на 21-е сутки исследования и составляла (7,69±1,97) мм^2/сутки, тогда как у крыс контрольной группы, скорость заживления ран в конце эксперимента была наименьшей и составила (2,87±0,32) мм^2/сутки. Показатели скорости четко коррелировали с динамикой заживления раневых дефектов в обеих группах.

Ключевые слова: кожа, рана, хроническая гипергликемия, планиметрия.

UDC 616.5-003.93:616-001-616-001.41-091.6

Structural Features of Skin Reparative Regeneration of Mature Rats under the Chronic Hyperglycemia

Maksymova O. S., Muravsky D. V., Tkach G. F.

Abstract. Diabetes is one of the most common condition in the world which is rightly interpreted as a non-infectious pandemic. The wounds are one of most common traumatic injuries, constitute a significant proportion of surgical pathology and are a serious medical problem throughout the world. The disruption of the carbohydrate exchange has a negative impact on the healing process, which can be long and difficult to treat. The problem of repaired damaged skin of various etiologies remains relevant today.

The purpose of our research was to study the microstructural and planimetric features of the skin reparative regeneration of mature rats under the chronic hyperglycemia.

Material and methods. The study was conducted on 60 white laboratory mature rats: a control group, a group of animals with chronic hyperglycemia of the body. The chronic hyperglycemia was simulated by the single intraperitoneal administration of streptozotocin (40 mg/kg) and nicotinic acid (1 mg/kg). The wound was formed by cutting out a piece of skin in the interscapular region. The studies were performed on the 7, 14 and 21 days after trauma. The light microscopy was performed using an Olympus BH-2 microscope (Japan), the planimetric analysis was performed using the morphometric program “Digimizer”. The statistical analysis was performed using the SPSS-17 software package.

Results and discussion. The study results showed that the process of the skin regeneration of mature rats with the chronic hyperglycemia is of the unfinished character and reveals as a violation of the epithelialization process, angiogenesis, keratinization and reorganization of connective tissue into a full-fledged dermis. The main features of the process of post-traumatic skin regeneration of rats with chronic hyperglycemia are the prolongation of the reduction of wound area at the all study stages. The wound healing rate in the rats with the chronic hyperglycemia was the largest on the 21st day of the experiment and was (7.69±1.97) mm^2 / day, while in control rats the wound healing rate at the end of the experiment was the lowest and amounted to (2.87±0.32) mm^2 / day. The wound healing rate were clearly correlated with the dynamics of wound healing in both groups.

Conclusion. In our study, we also observed a prolongation of the inflammatory phase and delayed recovery processes in animals with chronic hyperglycemia. In these animals there was a decrease in the rate of wound healing with a weak tendency to increase it at the end of the experiment. In the control group, on the contrary, the rate of wound healing was higher in the initial stages of the study, and decreased in the end. Speed rates were clearly correlated with the dynamics of wound defect healing in both groups.

Keywords: skin, wound, chronic hyperglycemia, planimetry.

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

Стаття надійшла 23.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.079
УДК 615.276:599.323.452
Носівець Д. С.

ВПЛИВ НЕСТЕРОЇДНИХ ПРОТИЗАПАЛЬНИХ ЗАСОБІВ ТА ПАРАЦЕТАМОЛУ НА РІВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕЇНУ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ ЕКВІВАЛЕНТАХ ГІПОТИРЕОЗУ ТА ОСТЕОАРТРОЗУ

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», Дніпро, Україна
dsnosivets@ukr.net

На сьогоднішній день існує очевидна необхідність в визначені певних чинників, які могли б передбачити ефективність лікування остеоартрозу, перш за все при коморбідних станах. Відомо, що гіпофункція щитоподібної залози призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, викликаючи розвиток остеоартрозу.

Мета – дослідити фармакологічну активність нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу за рівнем С-реактивного протеїну у сироватці крові щурів при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

Експерименти проведені на 70 білих нелінійних щурах обох статей, яким відтворений остеоартроз і гіпотиреоз. Експериментальний остеоартроз відтворювали шляхом одноразового внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину монойодоцтової кислоти в колінний суглоб щурів. Експериментальний гіпотиреоз відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазола, який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину і давали з питним раціоном тварин протягом 6 тижнів. Кількісний рівень С-реактивного протеїну сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі на 42 і 47 добу експерименту.

Автором встановлено, що зміни рівня С-реактивного протеїну в сироватці крові щурів під впливом нестероїдних протизапальних засобів і парацетамолу відбуваються неоднаково. На підставі проведеного дослідження встановлено, що визначення рівня С-реактивного протеїну дозволяє оцінити протизапальну активність нестероїдних протизапальних препаратів на тлі експериментальних еквівалентів остеоартрозу і гіпотиреозу. За ступенем впливу на дегенеративно-дистрофічні процеси в кістковій і хрящовій тканині досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Ключові слова: остеоартроз, гіпотиреоз, нестероїдні протизапальні засоби, фармакотерапія, біохімічні маркери, С-реактивний протеїн.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана за матеріалами досліджень кафедри фармакології та клінічної фармакології ДЗ «ДМА МОЗ України» за темою «Фармакологічний аналіз органо- та ендотеліопротекції за умов експериментальних патологічних станів» (№ державної реєстрації 0118U006631).

Вступ. На сьогоднішній день існує очевидна необхідність в визначені факторів, які могли б передбачити ефективність лікування остеоартрозу (ОА), насамперед при коморбідних станах. Відомо, що гіпофункція щитоподібної залози (ЩЗ) призводить до метаболічних порушень, які негативно впливають на стан кісткової і хрящової тканини, зумовлюючи розвиток ОА [1, 2].

Одними з проявів ОА вважається патологічна зміна з боку хрящової тканини та синовіальної оболонки, яка реагує на захворювання запальною реакцією. Хоча НПЗЗ ефективні для зменшення болю і інвалідності у пацієнтів з ОА, до теперішнього часу неясно, якою мірою ці препарати можуть впливати на метаболізм суглобів і, отже, на протікання ОА, особливо на тлі функціональної недостатності ЩЗ [3, 4].

Відомо, що С-реактивний протеїн, складається з 5 субодиниць, синтезується в печінці і присутній в крові в нормі практично у всіх здорових осіб (близько 1 мкг/мл) при відсутності запального процесу. Свою назву протеїн отримав ще в 1930 році завдяки тому, що він здатний зв'язувати С-полісахарид пневмококів. Основним регулятором його синтезу є інтерлейкін-6, фактор некрозу пухлини та інтерлейкін-1. Зазвичай концентрація С-реактивного протеїну підвищується в крові через 6 годин після початку запальної реакції або пошкодження тканин, тому його відносять до неспецифічних показників гострої фази запалення та досліджують при захворюваннях опорно-рухового апарату.

Особливість лікування ОА при супутньому гіпотиреозі є в призначенні базової замісної гормональної терапії та НПЗЗ, проте питання впливу НПЗЗ на кісткову та хрящову тканину та взаємодія даних препаратів при коморбідній патології на наш погляд досліджені недостатньо [5-7].

Мета роботи – дослідити зміни рівня С-реактивного протеїну під впливом нестероїдних протизапальних засобів та парацетамолу при експериментальних еквівалентах гіпотиреозу та остеоартрозу.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведенні на 70 білих нелінійних щурах, вагою 200-250 г., які утримувались у стандартних умовах віварію ДЗ «ДМА МОЗ України». Експериментальні дослідження виконані відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001 р.) та положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей». При проведенні дослідження регламент затверджений етичною комісією ДЗ «ДМА МОЗ України» (протокол № 1 від 14.01.2015).

Експериментальний остеоартроз (ЕОА) відтворювали шляхом однократного внутрішньосуглобового введення 0,1 мл розчину монойодоцтової кислоти у колінний суглоб, який готували з розрахунку 3 мг реактиву на 50 мкл стерильного фізіологічного розчину [8, 9]. Експериментальний гіпотиреоз (ЕГ) відтворювали шляхом ентерального введення 0,02% розчину карбімазолу (препарат «Еспа-карб», виробництва Еспарма ГмбХ, Німеччина; в таблетках по 5 або 10 мг), який готували з розрахунку 5 мг на 250 мл фізіологічного розчину та давали з питним раціоном тварин впродовж 6 тижнів [10].

Після формування експериментальних моделей ЕГ та ЕОА на 42 добу експерименту тварин вибірково розділили на 14 дослідних груп по 5 щурів у кожній групі (n=5): I група - щури з ЕГ+ЕОА без «лікування»; II група, котра отримувала L-тироксин (Т) у дозі 1,5 мкг/кг (внутрішньошлунково); III група – диклофенак натрію (Д) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); IV група – Т+Д у відповідних дозах та шляху введення; V група – ібупрофен (І) у дозі 5 мг/кг (внутрішньошлунково); VI група – Т+І у відповідних дозах та шляху введення; VII група – мелоксикам (Мел) у дозі 10 мг/кг (внутрішньошлунково); VIII група – Т+Мел у відповідних дозах та шляху введення; IX група – парацетамол (П) у дозі 150 мг/кг (внутрішньошлунково); X група – Т+П у відповідних дозах та шляху введення; XI група - німесулід (Н) у дозі 80 мг/кг (внутрішньошлунково); XII група – Т+Н у відповідних дозах та шляху введення; XIII група -целекоксиб (Ц) у дозі 50 мг/кг (внутрішньошлунково); XIV група – Т+Ц у відповідних дозах та шляху введення. Вибір препаратів заснований на вимогах настанов для первинної медичної допомоги з лікування остеоартрозу та гіпотиреозу.

Введення препаратів здійснювали щоденно з 42 доби експерименту на фоні наростання патологічних змін впродовж 5 діб у дозах та режимах, наведених вище. Для отримання однорідної суспензії для внутрішньошлункового введення таблетованих форм використовували розчин Твіну-80 (Полісорбат 80, Україна).

Кількісний рівень С-реактивного протеїну сироватки крові визначали методом конкурентного ІФА in vitro двічі (на 42 та 47 добу експерименту) з використанням імуноферментної тест-системи Cobas, Roche Diagnostics (США) згідно з методикою виробника, яка була описана в технічній документації. Зразки крові отримували з хвостової вени щурів шляхом її пункції за допомогою вакуумної системи на 42 та 47 добу експерименту. На 47 добу експерименту всі тварини після забору біологічного матеріалу виводилися з дослідження шляхом декапітації під загальним знеболенням [11, 12].

Статистична обробка даних проводилась з використанням пакету програм STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний номер AGAR909E415822FA) та включала розрахунки середніх арифметичних значень (M) та їх похибок (±m). Вірогідність різниці середніх арифметичних (p) значень показників проводилися за допомогою непараметричного – U-критерію Манна-Уітні. Встановлення вірогідності внутрішньогрупових та міжгрупових відмінностей проводилося за допомогою параметричного t-критерію Ст'юдента та методу однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA). Відмінності вважали статистично достовірними при значені p≤0,05. Перед застосуванням параметричних критеріїв проводилася перевірка гіпотези про нормальний закон розподілу випадкових величин [13].

Результати дослідження та їх обговорення. При аналізі отриманих результатів встановлено, що зміни рівня С-реактивного протеїну у сироватці крові щурів під впливом призначення НПЗЗ та парацетамолу відбуваються неоднаково (табл.).

Так, на 42 добу у всіх експериментальних групах спостерігалось виражене підвищення рівня С-реактивного протеїну, що відображає розвиток патологічних змін під впливом експериментальних моделей, які дещо збільшувались на 47 добу експерименту у І групі. Під впливом базової замісної терапії L-тироксином спостерігається незначна тенденція до зниження досліджувального гострофазового маркеру, що відображено показниками II експериментальної групи, проте більш виражене зниження рівня С-реактивного протеїну спостерігалось при сумісному призначені L-тироксину з НПЗЗ (**таблиця**).

Як видно з даних **таблиці**, більш виражене зниження рівню С-реактивного протеїну спостерігається при сумісному призначені НПЗЗ та L-тироксину, що зазначає більш ефективну фармакотерапію та доцільність призначення замісної

Таблиця - Показники рівня С-реактивного протеїну (СРП) сироватки крові у щурів на фоні введення НПЗЗ за умов моделювання гіпотиреозу та остеоартрозу (M±m)

Група, препарат та його доза	Рівень СРП на 42 добу, мг/л	Рівень СРП на 47 добу, мг/л
I група ЕГ+ЕОА (без «лікування») (n=5)	27±1,58	30,1*±1,60
II група L-тироксин (Т) 1,5 мкг/кг (n=5)	28,4±2,07	28,6#±2,51
III група диклофенак натрію (Д) 10 мг/кг (n=5)	27,72±1,48	14,3#*±2,44
IV група диклофенак натрію (Д)+L-тироксин (Т) (n=5)	28,14±1,61	12,8#*±2,49
V група ібупрофен (І) 5 мг/кг (n=5)	26,58#*±2,04	17,8#*±1,92
VI група ібупрофен (І)+L-тироксин (Т) (n=5)	29,8±2,39	15#*±2,74
VII група мелоксикам (Мел) 10 мг/кг (n=5)	29,16±2,65	19,24#*±1,48
VIII група мелоксикам (Мел) +L-тироксин (Т) (n=5)	27,5#*±2,24	17,6#*±2,07
IX група парацетамол (П) 150 мг/кг (n=5)	28,2±1,48	23,2#*±1,92
X група парацетамол (П) +L-тироксин (Т) (n=5)	26,94#*±1,88	22,2#*±1,92
XI група німесулід (Н) 80 мг/кг (n=5)	28,8±1,79	19,4#*±2,07
XII група німесулід (Н) +L-тироксин (Т) (n=5)	29,1±2,41	17,2#*±2,17
XIII група целекоксиб (Ц) 50 мг/кг (n=5)	30,2±2,59	21,5#*±1,12
XIV група целекоксиб (Ц) +L-тироксин (Т) (n=5)	28,4#*±2,30	19,2#*±1,92

Примітки: # - значення достовірні (p ≤ 0,05) по відношенню до відповідного показника I групи; * - значення достовірні (p ≤ 0,05) по відношенню до відповідного показника II групи.

терапії під час лікування даної коморбідної патології [3, 7]. Проте з огляду на отримані результати, за ступенем впливу на запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол, що відображає різну ефективність зазначених препаратів (табл.).

Відомо, що концентрація С-реактивного протеїну змінюється більш швидко порівняно з іншими гострофазовими білками [5] та лікування стероїдами та НПЗЗ може значно вплинути на зменшення концентрації протеїну [14]. Проте у дослідженні Tarp S. et al. (2012) автори встановили, що НПЗЗ загалом не впливають на рівень С-реактивного протеїну [15].

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

Висновки

1. Визначення рівня С-реактивного протеїну дозволяє оцінити активність запального процесу на фоні експериментальних еквівалентів остеоартрозу та гіпотиреозу.
2. Отримані дані вмісту С-реактивного протеїну у сироватці крові щурів відображають ступінь впливу НПЗЗ та парацетамолу на активність запального процесу внаслідок взаємодії препаратів при експериментальному остеоартрозі та гіпотиреозі.
3. За ступенем впливу на запальні процеси у суглобі досліджені препарати можна розташувати наступним чином: диклофенак натрію > ібупрофен > німесулід = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Перспективи подальших досліджень. Планується подальше дослідження фармакологічної активності НПЗЗ та парацетамолу при експериментальних еквівалентах остеоартрозу та гіпотиреозу.

Інформація про конфлікт інтересів. Конфлікт інтересів не заявлений.

References

1. Nosyvets DS. Vlyianye funktsyonalnoi nedostatochnosty shchytovydnoi zhelezi na kostno-khriashchevuiu tkan [Influence of functional insufficiency of the thyroid gland on bone and cartilage tissue]. *Morfolohyia.* 2019; 1(13): 47-51. [Russian] doi: 10.26641/1997-9665.2019.1.47-51
2. Williams GR, Bassett JHD. Thyroid diseases and bone health. *J Endocrinological Investigation*. 2018; 41: 99-109. doi: 10.1007/s40618-017-0753-4
3. Ehmouda F, Eljazwi E, Eldrasi N. Effect of L thyroxine therapy on musculoskeletal symptoms of hypothyroidism. *Lecture in faculty medicine in Benghazi University, Accepted In Pan Arab Rheumatology*. 2014. p. 1-16.
4. Graham RW. Thyroid hormone actions in cartilage and bone. *Eur Thyroid J.* 2013; 2: 3-13.

5. Khimion LV, Klymas IV. Polimorbidnist pry revmatychnykh zakhvoriuvanniakh. *Ukr revmatol zhurn*. 2015; 4(62): 15-8. [Ukrainian]
6. Oparin OA, Synelnyk VP. Problema komorbidnosti v klinichnii praktytsi likaria [The problem of comorbidity in the clinical practice of a doctor]. *Visnyk VDNZU «Ukrainska medychna stomatolohichna akademiia»*. 2015; 4(52): 325-30. [Ukrainian]
7. Voloshyna LO, Smiian SI. Osteoartroz, poli- ta komorbidnist: vikovi, henderni, prohnostychni y likuvalno-profilaktychni aspekty: dani tryrichnoho prospektyvnoho doslidzhennia [Osteoarthritis, poly- and comorbidity: age, gender, prognostic and treatment-and-prophylactic aspects: data from a three-year prospective study]. *Ukr revmatol zhurn*. 2016; 4(66): 51-7. [Ukrainian]
8. Raval S, Joshi DV, Patel BJ, Desai GD. A dose response study of monosodium iodoacetate induced femorotibial osteoarthritis in Wistar rats. *Indian J Vet Pathol.* 2016; 40(4): 327-330. doi: 10.5958/0973-970X.2016.00075.4
9. Nosivets DS. Eksperimentalnyie modeli patologii hryaschevoy tkani [Experimental models of cartilage tissue pathology]. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal*. 2019; 4(115): 554-60. [Russian]
10. Ghanbari M, Ghasemi A. Maternal hypothyroidism: An overview of current experimental models. *Life Sci*. 2017; 15(187): 1-8. doi: 10.1016/j.lfs.2017.08.012
11. AVMA Guidelines for the Euthanasia of Animals: 2020 Edition. Available from: https://www.avma.org/sites/default/files/2020-01/2020_Euthanasia_Final_1-15-20.pdf
12. *Rukovodstvo po provedeniyu doklinicheskih issledovaniy lekarstvennyih sredstv* [Preclinical Drug Research Guide]. Pod red Mironova AN. Ch 1. M; 2012. 944 p. [Russian]
13. Kostyuk VO. *Prikladna statistika* [Applied statistics]. Navch posibnik. H: HNUMG im OM Beketova; 2015. 191 p. [Ukrainian]
14. Zupanets IA, Shebeko SK, Popov OS, Shalamay AS. Diclocor is superior to diclofenac sodiumand quercetin in normalizing biochemicalparameters in rats with collagen-inducedosteoarthritis. *Inflammopharmacology*. 2016; 24(1): 53-7. doi: 10.1007/s10787-015-0258-8
15. Won RSY. Disease-modifying effects of long-term and continuous use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in spondyloarthritis. *Advances in Pharmacological Sciences*. 2019; 1: 1-6. doi: 10.1155/2019/5324170

УДК 615.276:599.323.452

ВЛИЯНИЕ НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ СРЕДСТВ И ПАРАЦЕТАМОЛА НА УРОВЕНЬ С-РЕАКТИВНОГО ПРОТЕИНА СЫВОРОТКИ КРОВИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ ЭКВИВАЛЕНТАХ ГИПОТИРЕОЗА И ОСТЕОАРТРОЗА

Носивец Д. С.

Резюме. На сегодняшний день существует очевидная необходимость в определенные факторов, которые могли бы предсказать эффективность лечения остеоартроза, прежде всего при коморбидных состояниях. Известно, что гипофункция щитовидной железы приводит к метаболическим нарушениям, которые негативно влияют на состояние костной и хрящевой ткани, вызывая развитие остеоартроза.

Цель – изучить фармакологическую активность нестероидных противовоспалительных препаратов и парацетамола по уровню С-реактивного протеина в сыворотке крови крыс при экспериментальных эквивалентах гипотиреоза и остеоартроза.

Эксперименты проведены на 70 белых нелинейных крысах обоего пола, которым воссоздан остеоартроз и гипотиреоз. Экспериментальный остеоартроз воспроизводили путем однократного внутрисуставного введения 0,1 мл раствора монойодуксусной кислоты в коленный сустав крысы. Экспериментальный гипотиреоз воспроизводили путем энтерального введения 0,02% раствора карбимазола, который готовили из расчета 5 мг на 250 мл физиологического раствора и давали с питьевым рационом животных в течение 6 недель. Количественный уровень С-реактивного протеина сыворотки крови определяли методом конкурентного ИФА in vitro дважды на 42 и 47 сутки эксперимента.

Авторами установлено, что изменения уровня С-реактивного протеина в сыворотке крови крыс под влиянием НПВС и парацетамола происходят неодинаково. На основании проведенного исследования установлено, что определение уровня С-реактивного протеина позволяет оценить противовоспалительную активность НПВС на фоне экспериментальных эквивалентов остеоартроза и гипотиреоза. По степени воздействия на дегенеративно-дистрофические процессы в костной и хрящевой ткани исследованные препараты можно расположить следующим образом: диклофенак натрия > ибупрофен > нимесулид = мелоксикам > целекоксиб > парацетамол.

Ключевые слова: остеоартроз, гипотиреоз, НПВС, фармакотерапия, биохимические маркеры, С-реактивный протеин.

UDC 615.276:599.323.452

Influence of Non-steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Paracetamol on the Level of C-Reactive Protein of Rat Blood Serum in Experimental Equivalents of Hypothyroidism and Osteoarthritis

Nosivets D. S.

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

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

Material and methods. The experiments were carried out on 70 white outbred rats of both sexes, which recreated osteoarthritis and hypothyroidism. Experimental osteoarthritis was performed by single intra-articular administration of 0.1 ml of monoacetic acid solution in the knee joint, which was prepared at a rate of 3 mg of the reagent on 50 μl of sterile physiological saline. Experimental hypothyroidism was reconstructed by enteral administration of a 0.02% solution of carbimazole, which was prepared at a rate of 5 mg per 250 ml of physiological solution and given with a drinking ration of animals for 6 weeks. The adequacy of the model was confirmed by the level of serum TSH, T3 and T4 in rats.

Results and discussion. After the formation of experimental models on the 42nd day of the experiment, the animals were divided into 14 groups and drug administration began daily for 5 days. The quantitative level of C-reactive protein of blood serum was determined by competitive in vitro ELISA twice on 42 and 47 days of the experiment. Blood samples were obtained from the rat tail vein by puncture using a vacuum system at 42 and 47 days of the experiment. Statistical data processing was performed using the Statistica 6.1 software package (StatSoftInc., Serial number AGAR909E415822FA) and included calculations of arithmetic mean values (M) and their errors (± m). The probability of the difference between the arithmetic mean (p) values of the indices was made using non-parametric U-criterion Mann-Whitney. The determination of the probability of intragroup and intergroup differences was performed using the parametric t-criterion of the Student and the method of single-factor dispersion analysis (ANOVA). Differences were considered statistically significant at $p \leq 0.05$.

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

Keywords: osteoarthritis, hypothyroidism, *non-steroidal anti-inflammatory drugs*, pharmacotherapy, biochemical markers, C-reactive protein.

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

Стаття надійшла 12.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.084
УДК 616.45-089-091.8(477.54)»2015/2019»
Сорокіна І. В., Марковський В. Д., Гойденко Н. І., Калужина О. В.

КЛІНІКО-МОРФОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПАТОЛОГІЇ НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ У ХАРКІВСЬКОМУ РЕГІОНІ (за даними архівного матеріалу у період 2015–2019 рр.)

Харківський національний медичний університет, Україна
kaluzhina24@ukr.net

Надниркиви відіграють важливу роль у функціонуванні людського організму. Завдяки сучасним діагностичним процедурам відкривається більше можливостей для раннього виявлення новоутворень цих ендокринних залоз, проте проблема є вельми актуальною. Морфологічна діагностика є базою для диференціювання адренокортикальної аденоми від карциноми.

У роботі наведено клініко-морфологічні особливості патології надниркових залоз у Харківському регіоні у період 2015-2019 років шляхом аналізу архівного гістологічного матеріалу ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» та ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» 77 пацієнтів, які були прооперовані в даних установах.

Установлено, що у 2015 році спостерігалось 18 випадків (із них 8 злоякісних пухлин), у 2016 році – 16 випадків (2 випадки з білатеральним враженням, 1 злоякісна пухлина), у 2017 році – 12 випадків, у 2018 році – 20 випадків, у 2019 році – 11 випадків. Підраховано, що 48,6 років – це середній вік пацієнтів з пухлинними процесами даної локалізації (20–75 років). Жінки страждають частіше за чоловіків (61,03 % та 38,97 % відповідно). У 2 людей обидва наднирники мали патологічні зміни. Найчастіше вражається ліва залоза. Переважна більшість утворень за 2015-2019 роки є доброякісними 88,61 %. Серед них зустрічаються адренокортикальні аденоми (45 випадків, переважно світлоклітинний варіант, зліва, у жінок) та зрілі феохромоцитоми (13 випадків, дискомплексований варіант, зліва, у чоловіків), кісти наднирників (6 випадків, частіше справа, у чоловіків, з щільною фіброзною капсулою), гіперплазія коркового, мозкового чи обох шарів (4 випадки), гангліоневрома мозкового шару наднирників (1 випадок) та поєднання феохромоцитоми з двома адренокортикостеромами (1 випадок).

Злоякісні пухлини були представлені злоякісними кортикостеромами (5 випадків з 9, зліва, різноманітного розміру, з вторинними змінами в пухлинній тканині), злоякісними феохромоцитомами (3 випадки з 9, справа, різного розміру) та злоякісною парагангліомою (1 випадок). Великий розмір новоутворення не завжди корелює з характером процесу.

Ключові слова: надниркові залози, феохромоцитома, адренокортикальний рак, кортикостерома.

Дане дослідження є ініціативним

Вступ. Відомо, що наднирники секретують величезну кількість речовин, які приймають участь у життєво важливих процесах людського організму [1]. Завдяки сучасним діагностичним процедурам відкривається більше можливостей для раннього виявлення новоутворень цих ендокринних залоз [2, 3]. За даними Національного інституту охорони здоров'я з питань рідкісних захворювань США адренокортикальна карцинома має частоту 0,72 на мільйон лише в цій країні та від 0,5 до 2 на мільйон у всьому світі [4]. У літературі існують дані, що найчастіше страждають жінки [5]. За інформацією Американського товариства клінічної онкології (American Society of Clinical Oncology (ASCO)) середній вік пацієнта з пухлиною надниркових залоз складає 46 років, щороку реєструється близько 600 нових випадків злоякісних пухлин наднирників, що значно рідше зустрічаються від аденом даної локалізації [6]. Саме морфологія є базою для диференціювання адренокортикальної аденоми від карциноми, остання відома своєю гістологічною неоднорідністю, це має відображення в клінічному перебігу хвороби [7, 8]. Результати аспіраційної цитологічної біопсії цієї ендокринної залози також не завжди дають вичерпну відповідь щодо характеру процесу [9]. Існують різні критерії для диференційної діагностики добро- та злоякісних процесів: розмір, маса пухлини, а також є критерії Вейса (Weiss), що включають характеристику ядра, мітотичну активність, атипові мітози, характеристику цитоплазми, дифузну архітектоніку пухлини, некрози та судинну, синусоїдну, капсульну інвазію [10, 11].

Метою даного **дослідження** було дослідити клініко-морфологічні особливості патології надниркових залоз у Харківському регіоні в період 2015-2019 років шляхом аналізу архівного гістологічного матеріалу ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України» та

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України».

Матеріалом дослідження слугували архівні дані результатів патоморфологічного дослідження 77 пацієнтів обох статей та віком старше 18 років, що були прооперовані в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В. Т. Зайцева НАМН України» та ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» за період 2015-2019 років.

Методи дослідження. Отримані дані аналізували на персональному комп'ютері за допомогою ліцензійного пакету прикладних програм «Excel 2016» із застосовуванням методів варіаційного, альтернативного (визначення середнього арифметичного, середнього квадратичного відхилення, стандартної похибки середнього арифметичного, оцінки розподілу величин) аналізів.

Результати дослідження та їх обговорення. В результаті статистичного аналізу клініко-морфологічних даних 77 пацієнтів було виявлено, що їх середній вік склав 48,6±1,59 років, це майже співпадає з даними Американського товариства клінічної онкології [6]. Наймолодшому пацієнту було 20 років, найстаршому – 75. При аналізі статевих особливостей, встановлено, що переважна більшість хворих становили жінки – 47 (61,03 %), чоловіків було трішки менше – 30 (38,97 %). Отримані результати не суперечать вже існуючим у науковій літературі [5, 12, 13]. Цікавим фактом стало те, що у 2 людей обидва наднирники мали патологічні зміни. Дещо частіше страждала ліва залоза (45 пацієнтів) у порівнянні з правою (30 пацієнтів), що співпадає з даними інших дослідників [13, 14].

Аналіз кількості новоутворень надниркових залоз по рокам встановив, що у 2015 році спостерігалось 18 випадків (із них 8 злоякісних пухлин), у 2016 році – 16 випадків (2 випадки з білатеральним враженням, 1 злоякісна пухлина), у 2017 році – 12 випадків, у 2018 році – 20 випадків, у 2019 році – 11 випадків. Останні 3 роки дослідження всі утворення були доброякісними, що на нашу думку може бути пов'язано зі своєчасною діагностикою та лікуванням доброякісних новоутворень ще до їх малігнізації. Таким чином, загальна кількість доброякісних пухлин становила 70 (88,61 %), і відповідно злоякісних – 9 (11,39 %).

Аналізуючи доброякісні процеси в досліджуваній ендокринній залозі встановлено, що зустрічались адренокортикальні аденоми (45 випадків), зрілі феохромоцитоми (13 випадків), кисти надниркових (6 випадків), гіперплазія коркового, мозкового чи обох шарів (4 випадки), гангліоневрома мозкового шару надниркових (1 випадок) та поєднання феохромоцитоми з двома адренокортикостеромами (1 випадок). Серед адренокортикальних аденом найчастіше спостерігались світлоклітинні форми, у пацієнтів віком 45-65 років, більшістю у жінок, з переважним враженням лівого надниркових, різноманітних розмірів (від 0,6 см до 9,0 см у діаметрі) та охряно-жовтого кольору на розрізі. Зрілі феохромоцитоми були представлені здебільшого дискомплексованим варіантом, локалізувались переважно зліва, у пацієнтів 40-60 років, більшою мірою у чоловіків, мали різний розмір (2,5-8,0 см у діаметрі) та сірувато-жовтувато-рожевий колір на розрізі. Кісти надниркових виявлялись частіше справа, у чоловіків, мали різноманітний діаметр (від 3,5 до 11,0 см), щільну фіброзну капсулу та гладку внутрішню поверхню. Аналіз злоякісних новоутворень надниркових залоз показав, що частіше зустрічались злоякісні кортикостероми (5 випадків із 9), переважно зліва, у пацієнтів різного віку, значного розміру (9-17 см у діаметрі), характеризувались вторинними змінами в пухлинній тканині (некрози та крововиливи). Трохи рідше (3 випадки з 9) спостерігались злоякісні феохромоцитоми. Вони були здебільшого справа, у пацієнтів різного віку, різноманітного розміру (від 1,5 до 10-13 см у діаметрі), паренхіма на розрізі мала червоно-бурий колір. В 1 випадку (пацієнт 66 років) була злоякісна параганглюма, розміром 10×7 см, з некрозами.

Отримані результати щодо частоти зустрічаємості різних морфологічних форм доброякісних та злоякісних новоутворень досліджуваних залоз в цілому співпадають з опублікованими в науковій періодиці раніше [13, 15]. Розмір пухлини за даними деяких науковців корелює з характером пухлинного процесу [13, 16], проте наш аналіз такого не виявив.

Висновки. Середній вік пацієнтів з пухлинними процесами надниркових залоз складає 48,6 років. Жінки страждають частіше за чоловіків. Найчастіше вражається ліва залоза. Переважна більшість утворень за 2015-2019 роки є доброякісними 88,61 %, а з 2017 по 2019 роки – жодного випадку злоякісних пухлин даної локалізації. Серед доброякісних пухлин найчастіше зустрічаються адренокортикальні аденоми (переважно світлоклітинний варіант, зліва, у жінок) та зрілі феохромоцитоми (дискомплексований варіант, зліва, у чоловіків), а серед злоякісних – злоякісні кортикостероми (зліва, різноманітного розміру, з вторинними змінами в пухлинній тканині) та злоякісні феохромоцитоми (справа, різного розміру). Більший розмір новоутворення не завжди вказує на характер процесу.

Перспективами подальших досліджень є виявлення імуногістохімічних особливостей доброякісних та злоякісних новоутворень надниркових залоз у даному регіоні за досліджуваний термін.

Подяки авторів

Автори висловлюють величезну **подяку** директору ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії ім. В.Т. Зайцева НАМН України», доктору медичних наук, професору **Валерію Володимировичу Бойко** та завідувачу патологоанатомічного відділення даної установи, кандидату медичних наук, доценту **Володимиру Федоровичу Омельченко** за надану можливість та допомогу при роботі з архівним гістологічним матеріалом; директору ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», *доктору медичних наук, професору* **Юрію Івановичу Караченцеву** *за можливість роботи з архівним гістологічним матеріалом патологоанатомічної лабораторії.*

References

1. Balon YaG. Farmakoterapiya patologichnykh staniv nadnyrkovykh zaloz [Pharmacotherapy of pathological conditions of the adrenal glands]. *Zhurnal organichnoyi ta farmatsevtychnoyi khimiyi*. 2012; 1(37): 19-29. [Ukrainian]
2. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell-Price J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016; 175: 1-34. doi: 10.1530/EJE-16-0467
3. Tovkay OA. *Zakhvoryuvannya nadnyrkovykh zaloz ta yikh khirurgichne likuvannya iz zastosuvannyam video-endoskopichnykh operatsiy nauk* [Diseases of the adrenal glands and their surgical treatment using video-endoscopic operations of sciences]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). Kyiv; 2019. 44 p. [Ukrainian]
4. Torti JF, Correa R. Adrenal Cancer. [Updated 2020 Oct 12]. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546580/
5. Audenet F, Méjean A, Chartier-Kastler E, Rouprêt M. Adrenal tumours are more predominant in females regardless of their histological subtype: a review. *World J Urol*. 2013 Oct; 31(5): 1037-43. doi: 10.1007/s00345-012-1011-1
6. Adrenal Gland Tumor: Statistics. Approved by the Cancer.Net Editorial Board, 01/2020. Available from: https://www.cancer.net/cancer-types/adrenal-gland-tumor/statistics
7. Duregon E, Volante M, Rapa I, Vatrano S, Papotti M. Dissecting Morphological and Molecular Heterogeneity in Adrenocortical Carcinoma. *Turkish Journal of Pathology*. 2015; 31: 98-104. doi: 10.5146/tjpath.2015.01317
8. Stojadinovic A, Brennan MF, Hoos A, Omeroglu A, Leung DHY, Dudas ME, et al. Adrenocortical Adenoma and Carcinoma: Histopathological and Molecular Comparative Analysis. *Modern Pathology*. 2003; 16 (8): 742-751. doi: 10.1097/01.MP.0000081730.72305.81
9. Ren R, Guo M, Sneige N, Moran CA, Gong Y. Fine-Needle Aspiration of Adrenal Cortical Carcinoma. Cytologic Spectrum and Diagnostic Challenges. *American Journal of Clinical Pathology*. 2006; 126: 389-398. doi: 10.1309/AQFEB5WEMU41N9K1
10. Lloyd RV. Adrenal cortical tumors, pheochromocytomas and paragangliomas. *Modern Pathology*. 2011; 24: S58-S65. doi: 10.1038/modpathol.2010.126
11. Kapoor S, Mishra A, Gupta S, Agarwal A. Weiss criteria in large adrenocortical tumors: A validation study. *Indian Journal of pathology and microbiology*. 2010; 53(2): 222-226. doi: 10.4103/0377-4929.64325
12. Grigoryan K. *Taktika obsledovaniya i vedeniya bolnyih s intsidentalomami nadpochechnikov* [Tactics of examination and management of patients with adrenocortical incidentalomas]. Abstr. PhDr. (Med.). SPb; 2017. 23 p. [Russian]
13. Sayed Salem AA, Alshoeiby MH, Ahmed DM, Sayed MM. Primary Adrenal Tumors in Adults Single Institute 10 Years' Experience. *J Trop Dis*. 2019; 7: 314. doi: 10.4172/2329-891X.1000314
14. Baronin AA. *Pervichnyie i metastaticheskie opuholi nadpochechnikov (klinika, diagnostika, lechenie, morfologicheskie i biohimicheskie faktoryi prognoza)* [Primary and metastatic adrenal tumors (clinical picture, diagnosis, treatment, morphological and biochemical prognosis factors)]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). M; 2003. 42 p. [Russian]
15. Kloos RT, Korobkin M, Thompson NW, Francis IR, Shapiro B, Gross MD. Incidentally discovered adrenal masses. *Cancer Treat Res*. 1997; 89: 263-92. doi: 10.1007/978-1-4615-6355-6_13
16. Tan L, Ye Y, Xiao K, Xu X, Liang H, Zheng F, et al. A clinicopathological analysis of adrenal tumors in patients with history of extra-adrenal cancers. *BMC Cancer*. 2019; 2019: 838. doi: 10.1186/s12885-019-6061-y

УДК 616.45-089-091.8(477.54)»2015/2019»

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ПАТОЛОГИИ НАДПОЧЕЧНИКОВ В ХАРЬКОВСКОМ РЕГИОНЕ (по данным архивных материалов в период 2015-2019 гг.)

Сорокина И. В., Марковский В. Д., Гойденко Н. И., Калужина О. В.

Резюме. Надпочечники играют важную роль в функционировании человеческого организма. Благодаря современным диагностическим процедурам открывается больше возможностей для раннего выявления новообразований этих эндокринных желез, однако данная проблема остается актуальной. Морфологическая диагностика является базой для дифференцировки адренокортикальной аденомы от карциномы.

В статье приведены клинико-морфологические особенности патологии надпочечников в Харьковском регионе в период 2015-2019 годов путем анализа архивного гистологического материала ГУ «Институт общей и неотложной хирургии им. В. Т. Зайцева НАМН Украины» и ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского АМН Украины» 77 пациентов, которые были прооперированы в данных учреждениях. Установлено, что в 2015 году наблюдалось 18 случаев (из них 8 злокачественных опухолей), в 2016 году – 16 случаев (2 случая с двусторонним поражением, 1 злокачественная опухоль), в 2017 году – 12 случаев, в 2018 году – 20 случаев, в 2019 году – 11 случаев. Подсчитано, что 48,6 лет – это средний возраст пациентов с опухолевыми процессами данной локализации (20-75 лет). Женщины страдают чаще мужчин (61,03 % и 38,97 % соответственно). У 2 людей оба надпочечники имели патологические изменения. Чаще всего поражается левая железа. Подавляющее большинство образований за 2015-2019 годы являются доброкачественными (88,61 %). Среди них встречаются адренокортикальные аденомы (45 случаев, преимущественно светлоклеточный вариант, слева, у женщин) и зрелые феохромоцитомы (13 случаев, *дискомплексированный* вариант, слева, у мужчин), кисты надпочечников (6 случаев, чаще справа, у мужчин с плотной фиброзной капсулой), гиперплазия коркового, мозгового или обоих слоев (4 случая), ганглионеврома мозгового слоя надпочечников (1 случай) и сочетание феохромоцитомы с двумя адренокортикостеромами (1 случай).

Злокачественные опухоли были представлены злокачественными кортикостеромами (5 случаев из 9, слева, разного размера, с вторичными изменениями в опухолевой ткани), злокачественными феохромоцитомами (3 случая из 9, справа, разного размера) и злокачественной параганглиомой (1 случай). Большой размер новообразования не всегда коррелирует с характером процесса.

Ключевые слова: надпочечники, феохромоцитома, адренокортикальный рак, кортикостерома.

UDC 616.45-089-091.8(477.54)”2015/2019”

Clinical and Morphological Analysis of Adrenal Glands Pathology in Kharkiv Region (according to Archival Material for the Period 2015-2019)

Sorokina I. V., Markovskyi V. D., Goidenko N. I., Kaluzhyna O. V.

Abstract. The adrenal glands play an important role in the functioning of the human body. There are more opportunities for early tumors detection of these endocrine glands thanks to modern diagnostic procedures, but the problem is very relevant. Morphological investigation is the basis for differentiating adrenocortical adenoma from carcinoma.

Material and methods. The article presents the clinical and morphological features of the adrenal glands pathology in Kharkiv region in the period 2015-2019 by analyzing the archival histological material of 77 patients who were operated in hospitals of the State Institution “Institute of General and Emergency Surgery named after V. T. Zaitsev of National Academy of Medical Sciences of Ukraine” and “V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine”.

Results and discussion. The study established that in 2015 there were 18 cases (including 8 malignant tumors), in 2016 – 16 cases (2 cases with bilateral damage, 1 malignant tumor), in 2017 – 12 cases, in 2018 – 20 cases, in 2019 – 11 cases. All tumors were benign in the last 3 years of the study. We calculated that 48.6 years was the average age of patients with this localization tumor processes (20-75 years). Women suffered more often than men (61.03% and 38.97%, respectively). Both adrenal glands had pathological changes in 2 people. The left gland is most often affected. The vast majority of the formations in 2015-2019 were benign (88.61%). Adrenocortical adenomas (45 cases, mostly clear cell variant, leftward, in women) and mature pheochromocytomas (13 cases, uncomplexed variant, leftward, in men), adrenal cysts (6 cases, more often on the right, in men, with a dense fibrous capsule), hyperplasia of the cortical, cerebral or both layers (4 cases), ganglioneuroma of the adrenal medulla (1 case) and a combination of pheochromocytoma with two adrenocorticosteromas (1 case) were among them.

Conclusion. Malignant tumors were represented by malignant corticosteromas (5 cases out of 9, leftward, various sizes, with secondary changes in tumor tissue), malignant pheochromocytomas (3 cases out of 9, right, different size) and malignant paraganglioma (1 case). The larger size of the tumor did not always correlate with the nature of the process.

Keywords: adrenal glands, pheochromocytoma, adrenocortical cancer, corticosteroma.

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

Стаття надійшла 03.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.088
УДК 616.831-005:618.3-06
Абдуллаєва Н. А., Черепова В. І., Товажнянська О. Л., Лазуренко В. В.

КЛІНІЧНИЙ ВИПАДОК АРТЕРІОВЕНОЗНОЇ МАЛЬФОРМАЦІЇ У ВАГІТНОЇ ЖІНКИ

Харківський національний медичний університет, Україна
urology.kharkiv@gmail.com

Захворювання нервової системи, які зустрічаються у вагітних жінок, це переважно епілепсія, розсіяний склероз, пухлини головного мозку, цереброваскулярні порушення хоча і залишаються маловивченими, але потребують прийняття невідкладних рішень щодо пролонгування вагітності, акушерської тактики при пологогородженні, надання консервативної або оперативної допомоги.

Також залишається актуальною проблемою патологія судин головного мозку (артеріальні аневризми і артеріовенозні мальформації), незважаючи на багаторічний досвід їх діагностики та лікування. Раптовий розвиток симптоматики, тяжкість клінічних проявів і висока летальність при розриві аневризми або артеріовенозної мальформації судин головного мозку обумовлюють актуальність даної проблеми та посилений інтерес до її вивчення, особливо у вагітних жінок.

У роботі представлений клінічний випадок артеріовенозної мальформації у вагітної жінки 25 років, її лікування та розродження.

Артеріовенозна мальформація вважається вродженою цереброваскулярною патологією, яка супроводжується раптовим розривом аномальних судин з розвитком геморагічного інсульту, без специфічної клінічної симптоматики і передвісників, що утруднює прижиттєву діагностику. Проведена під час вагітності ендоваскулярна емболізація дозволила врятувати життя жінки та дитини. Отримано ефективний результат після проведеного нейрохірургічного лікування артеріовенозної мальформації у вагітної жінки у другому триместрі вагітності (17 тижнів), що дозволило доносити вагітність до фізіологічного терміну розродження. Враховуючи складну неврологічну патологію та виконане нейрохірургічне втручання, яке вимагало виключення потужного періоду пологів, вагітна жінка розроджена шляхом кесарського розтину в терміні 38 тижнів вагітності.

Результати дослідження вказують на можливість доношування вагітності, зниження материнської та перинатальної захворюваності й смертності у вагітних жінок з артеріовенозною мальформацією за допомогою профілактичних та лікувальних заходів при своєчасному скеруванні вагітної жінки в перинатальний центр на базі багатопрофільного клінічного закладу для запобігання ускладнень.

Ключові слова: вагітність, артеріовенозна мальформація, аневризми, крововилив, ендоваскулярна емболізація.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної НДР кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування при захворюваннях репродуктивної системи жінок», № державної реєстрації 0118U000931.

Вступ. Екстрагенітальна патологія під час вагітності та пологів займає провідне місце в материнській смертності та перинатальної патології. Одним з основних шляхів зберігання здоров'я матері та дитини є визначення соматичних захворювань у вагітних жінок та своєчасне проведення лікувальних заходів. Виходячи з цього велику увагу необхідно приділяти ранній діагностиці та профілактиці тяжких ускладнень в період гестації як для матері, так і для плода, сучасним методам лікування екстрагенітальних захворювань. В останні роки відмічається значний інтерес відомих світових науковців до вивчення цереброваскулярних порушень (ЦВП) у вагітних жінок, що пов'язано з підвищенням числа материнської та перинатальної захворюваності й смертності, обумовленими гострими порушеннями мозкового кровообігу (ГПМК) [1, 2].

Вагітність – це стан, який сприяє гіперкоагуляції та тромбоутворенню. Зміни коагуляційного профілю під час вагітності (підвищення вмісту фібриногену, VП, УШ, Х факторів, фактору Вілебранда),

зменшення міжклітинної рідини, венозний застій внаслідок компресії вагітною маткою вен тазу, гіподинамія підтримують функційний стан плаценти та знижують крововтрату в пологах, але можуть сприяти розвитку ЦВП, зокрема, гострого ішемічного інсульту та церебрального венозного тромбозу. З іншого боку, гемодинамічні зміни (підвищення артеріального тиску в Ш триместрі, збільшення обсягу крові на 30-40%, серцевого викиду на 60%), викликані потребами матки, плаценти, зростаючого плода, підвищують тиск в судинному руслі і внаслідок цього можуть бути причиною геморагічного інсульту, кровотеч з артеріовенозної мальформації (АВМ) або аневризми. Підвищення рівня естрогенів, прогестерону, ХГЧ сприяє змінам в судинній стінці, що на тлі артеріальної гіпертензії призводить до формування, росту і розривів артеріальної аневризми та АВМ [3, 4].

ГПМК у вагітних жінок спостерігається в 4-34 випадках на 100 000 жінок в рік. Ризик внутрішньомозкового крововиливу у вагітних складає 9,1 на 100 тис. жінок. Частота геморагічного інсульту в акушерській практиці дорівнює 0,04% від загальної кількості пологів. Майже половина розривів аневризм у жінок до 40 років приходиться на період вагітності та пологів. Материнська смертність через інсульт складає 5-38%, остаточний неврологічний дефіцит спостерігається у 42-63% пацієнток, які перенесли інсульт під час вагітності [5].

Раптовий розвиток симптоматики, тяжкість клінічних проявів і висока летальність при розриві аневризми або АВМ судин головного мозку обумовлюють актуальність даної проблеми та посилений інтерес до її вивчення, особливо у вагітних жінок [3]. Артеріовенозна мальформація головного мозку (АВМ) – це вроджена цереброваскулярна патологія, що супроводжується раптовим розривом аномальних судин з розвитком геморагічного інсульту, особливо у молодому віці, без клінічних передвісників. Летальність внаслідок інсульту, спричиненого розривами АВМ мозкових судин, є доволі високою, а прижиттєва діагностика – складною через відсутність специфічної клінічної симптоматики [6]. АВМ виникає між шостим і дев'ятим тижнями ембріогенезу, примітивний кровообіг у мозку починається приблизно на четвертому тижні ембріогенезу, коли відбувається диференціація судин. Хоча АВМ є з народження, перші клінічні прояви з'являються у віці 20-50 років. Морфологічно АВМ описано як співвустя між системою внутрішньої сонної артерії та венами головного мозку без капілярної ланки. АВМ частіше виникає в судинах дрібного калібру, при цьому клінічні симптоми бувають мало виражені. Мальформація крупних судин маніфестується клінічними симптомами: головний біль, епілептичні напади, крововиливи [2].

Артеріальні аневризми судин (ААС) головного мозку – це відмежоване або дифузне випинання стінок артеріальних судин. Характерним для морфологічної будови аневризми є відсутність нормальної тришарової структури стінок зміненої ділянки судини – відсутність м'язового шару і еластичної мембрани (або її недорозвинення). ААС найчастіше розташовуються в області відходження гілок від артерій або на місці вигинів, так як ці ділянки відчувають найбільший гемодинамічний вплив. Переважна локалізація артеріальних аневризм – передні відділи Вілізієва кола (87%). Аневризма завжди спрямована по току крові, приймаючи на себе основний удар пульсової хвилі, внаслідок чого вона постійно розтягується, збільшується у розмірі, стає витонченою, що призводить до її розриву [7].

Ангіоматозні мальформації включають: артеріовенозні мальформації, кавернозні ангіоми, венозні ангіоми, гемангіоектазні (капілярні) ангіоми. Типові АВМ складаються із 3 компонентів: приводячих артерій (аферентних судин), клубка (вузла) змінених судин мальформації, дренуючих вен (еферентних судин). Вузол АВМ складається із злиття артерій з венами без проміжної капілярної сітки. При цьому відсутність капілярів пояснюється їх артеріолізацією, а звивистість артерій – венофікацією. За розмірами АВМ поділяють на мікро <2 $см^3$, малі – 2-5 $см^3$, середні – 5-20 $см^3$, великі – >20 $см^3$ і поширені – >100 $см^3$ [8]. Структура АВМ – це скупчення патологічних судин (артерій і вен) зі зміненим м'язово-еластичним каркасом, що формують аномальні артеріовенозні шунти. Означені зміни та сама архітектоніка судин мальформації нерідко призводять до розриву. Смертельний ризик зростає за умови приєднання інтеркурентних захворювань, які супроводжуються системними ангіопатіями (артеріальна гіпертензія, атеросклероз, цукровий діабет). Морфологічно АВМ – це сплетення аномально розширених артерій і вен з відсутністю капілярної мережі. Для АВМ характерне прискорення кровообігу через артерії і вени. Найбільш серйозне ускладнення патології – це крововилив (внутрішньомозкова геморагія), що може призвести до інвалідизації пацієнтів, вираженого неврологічного дефіциту або смерті [7].

Асоційовані аневризми є предиктором крововиливу у хворих із АВМ: ризик крововиливу становить 7,0 % на рік, у разі мальформації без аневризми – 1,7 %. Щорічний ризик крововиливу становить 5,3 % для аневризм, розташованих на живлячих мальформацію артеріях, і 9,8 % – для аневризм, розташованих у структурі АВМ [9]. Кровозабезпечення внутрішньочерепних АВМ здійснюється із декількох джерел: найчастіше – із системи передньої і середньої мозкових артерій,

іноді – із менінгеальних гілок зовнішньої сонної артерії. Вогнищева симптоматика переважає над загальномозковою, і проявляється епілептичною, геморагічною і змішаною формами. У 75% хворих відмічаються порушення психіки, основним найбільш важким проявом АВМ є кровотеча [8]. У 48 % випадків АВМ призводять до внутрішньочерепних крововиливів : субарахноїдальні у 33% хворих, внутрішньомозкові у 45%, субдуральні та змішані гематоми формуються у 13% пацієнтів, внутрішньошлуночкові геморагії спостерігаються у 9% випадків. Ризик кровотечі підвищується внаслідок значимого скидання крові у венозну систему через прямі фістули, дренування в системі вен м'якої мозкової оболонки, вираженої венозної гіпертензії і знаходиться у зворотній залежності від об'єму АВМ: чим менше розміри АВМ, тим вище ймовірність геморагії [2]

Співіснування вагітності з АВМ є складною ситуацією і може включати колишні, випадкові ознаки або кровотеча до або під час вагітності [4]. Геморагічний інсульт є тяжким ускладненням вагітності, що призводить до значної материнської захворюваності від 35% до 83%, складаючи 5-12% всіх материнських смертей [10].

Другим, найчастішим клінічним проявом АВМ, є епілептичні напади, які, за даними різних авторів, трапляються у 25-80% хворих із цією патологією. Декілька факторів сприяють появі епілептичних нападів, а саме: безпосередній тиск АВМ на коркові нейрони; венозна гіпертензія та мікрокрововиливи, в результаті чого в оточуючій мозковій тканині накопичується гемосидерин, який призводить до розвитку гліозу; тривала ішемія тканини ГМ, що межує з АВМ, за рахунок розвитку феномену обкрадання. Атипові минущі симптоми, такі як частковий сенсорний дефіцит, дизартрія, запаморочення і нестійкість, незвичайні порушення зору і диплопія, зазвичай не класифікуються як транзиторні ішемічні атаки, і вони часто вже не досліджуються однаково [1, 2].

Ці характеристики визначають АВМ як найбільш складний вид судинних мальформацій, які уражають як артеріальну, так і венозну систему. АВМ прогресують з різною швидкістю, у деяких пацієнтів АВМ залишаються безсимптомними до дорослого віку, в інших клінічні прояви виникають у ранньому дитячому віці. Ризик виникнення АВМ складає 10,3 на 100 тис. населення, а ймовірність верифікації симптом них АВМ – 0,94-1,1 на 100 тис. населення в рік. Церебральні АВМ діагностують частіше за все у пацієнтів в віці від 30 до 40 років і тільки у 18-20 % – до 15 років. Виявлення АВМ в дитячому віці більш небезпечне [6, 11].

Серед факторів ризику АВМ виділяють такі: куріння, алкоголізм, прийом оральних контрацептивів, сімейний анамнез, вагітність і пологи. До захворювань, асоційованих з розвитком аневризм, відносять патологію судин (васкуліти), ряд спадкових захворювань (синдром Марфана, синдром Ослера–Рандю, синдром Елерса–Данло), метастази пухлин у судини головного мозку (міксома, хоріонкарцинома, недиференційована карцинома), бактерійні і грибкові інфекції. У 85% аневризми виявляються в басейні передньої мозкової артерії. Аневризми задньої мозкової артерії трапляються в 15% випадків. Близько 5% пацієнтів мають множинні аневризми [2, 6].

Розрив внутрішньочерепної артеріовенозної мальформації (АВМ) під час вагітності трапляється рідко, але може мати фатальні наслідки. Ризик повторної кровотечі під час тієї ж вагітності (від 27% до 30%) становить вище, ніж ризик повторної кровотечі у вагітних жінок протягом одного року після їх первісної кровотечі (6%) [12].

АВМ можуть не мати жодної неврологічної симптоматики і визначатися під час обстежень комп'ютерної томографії чи магнітно-резонансної томографії стосовно інших захворювань головного мозку. Золотим стандартом такої патології вважають контрастну ангіографію [1]. Церебральна ангіографія може чітко продемонструвати характеристики АВМ головного мозку, такі як розташування АВМ, розмір АВМ, яка живить артерія, швидкість потоку, артеріовенозний свищ, співіснуюча аневризма, венозний дренаж і ектазія дренажних вен [9]. У вагітних жінок магнітно-резонансна томографія допомагає у верифікації внутрішньочерепного крововиливу [10].

Основними методами лікування АВМ є їх мікрохірургічне видалення, ендоваскулярна емболізація, стереотаксичне опромінення та комбінації цих методик. Нейрохірургічна тактика визначається такими факторами, як локалізація, розміри, ангіоархітектоніка АВМ, вік пацієнта, його загальний стан та клінічний перебіг хвороби. Вибір певного виду лікування визначається зіставленням вірогідності радикальності виключення мальформації після втручання та ризику розвитку інтра- та післяопераційних ускладнень [1, 2].

Ендоваскулярна емболізація як єдиний терапевтичний метод зазвичай досягається тільки в невеликих осередках ураження, що живляться не більше ніж чотирма артеріальними ніжками. З іншого боку, поетапна емболізація особливо корисна для великих АВМ, при емболізації менше 40% вогнища в один сеанс і обмежений однією або двома артеріальними ніжками. Крім того, поетапне лікування ураження може знизити ризик кровотечі через «синдрому перфузії нормального тиску». Ендоваскулярна емболізація не звільняє від ризиків і повинна виконуватися тільки при наявності

чітких показань для поліпшення природного перебігу хвороби. Нарешті, через низьку ймовірність облітерації (11-40%) емболізація не рекомендується в якості єдиної терапії і зазвичай поєднується з радіохірургією, яка, в разі успіху, займає 1-3 роки для досягнення облітерації. Таким чином, пацієнти залишаються схильними до ризику кровотечі протягом тривалого періоду лікування [13,14].

Враховуючи вищевикладене проблема ЦВП під час вагітності обумовлена недостатньою вивченістю причин захворювання, складністю діагностичних та лікувальних підходів, високою материнською та перинатальною смертністю. Дотепер немає єдиної думки щодо ведення вагітності та пологів у жінок з ЦВП, тому вирішення цієї важливої проблеми залишається актуальним завданням сучасного акушерства

Мета дослідження - аналіз клінічного випадку артеріовенозної мальформації головного мозку у жінки під час вагітності.

Матеріал та методи дослідження. Аналіз клінічного випадка артеріовенозної мальформації головного мозку у жінки 25 років під час вагітності.

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. Пацієнтка була інформована щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення її анонімності.

Результати дослідження. Вагітна жінка Р., 25 років на 17 тижні вагітності 01.03.2020 р. надійшла у нейрохірургічне відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» (м. Харків, Україна) в ургентному порядку, у важкому стані. Зі слів чоловіка 01.03.2020 р. близько 4 годин ранку у хворої почалась блювота, відмічались судоми, втратила свідомість, до тями не приходила. При надходженні у стаціонар: стан украй важкий, по шкалі Глазго – 8 балів, вітальні функції компенсовані, артеріальний тиск – 120/80 мм.рт.ст., пульс – 72 уд./хв. У неврологічному статусі: свідомість – сопор, зіниці D=S, фотореакції знижені, корнеальні рефлекси знижені, рухи очних яблук плаваючи, лицьова іннервація симетрична, лівобічний геміпарез, менінгеальні знаки сумнівні. Локальний статус без травматичних ушкоджень. Рентгенологічне дослідження органів грудної клітини – в легенях грубих порушень не виявлено, куполи, синуси диференціюються, серце розташовано звичайно. 1.03.20 р. проведена операція – видалення інтрацеребральної гематоми. Томографічне дослідження (01.03.20 р.) о 6.00 годині ранку після операції : крововилив в речовину правої лобної частки, гематома 45-62 мм розташована в середньо-задніх відділах правої лобної частки, латеральний варіант розташування з проривом крові в шлуночки; правий боковий, 3-й та 4-й шлуночки заповнені кров'ю, злегка розширені, лівий боковий шлуночок злегка розширений; зміщення серединних структур вліво 5 мм; кора гемісфер злегка дифузно гіпотрофічна; субарахноїдальні простори правої гемісфери звужені, лівої гемісфери не змінені, оболонки не змінені. Томографічне дослідження (2.03.20) о 10.00 годині ранку: визначається патологічна судина яка слідує із задніх відділів правого бічного шлуночку (задній ріг) в зону верхніх відділів кровопостачання у верхніх відділах якого визначається ділянка, що накоплю контраст; вказана судина і його термінальні відділи є джерелом крововиливу, що продовжується в даний момент. СКТ ангіографія (02.03.20 р.): глибинна артеріо-венозна мальформація вентрикулярно-паравентрикулярних відділів з геморагічним перебігом, з формуванням рецидивуючого поширеного вентрикулярно-паренхіматозного крововиливу праворуч (**рисунок 1**). 02.03.2020 р. проведена повторна операція – декомпресивна краніотомія в правій тім'яній ділянці, видалення артеріовенозної мальформації вентрикулярно-паравентрикулярних відділів правої скронево-тім'яної ділянки. Результат ультразвукового дослідження (УЗД): вагітність відповідає гестаційному терміну 17 тижнів, один живий плід. При акушерському обстеженні: дно матки на середині між пупком та симфізом, зовнішні статеві органи розвинені правильно, вхід у піхву пропускає 2 пальця, шийка матки не змінена, при огляді в дзеркалах – цілісність епітелію не порушено, зовнішнє вічко шийки матки закрито, виділення з піхви – слизові. Стан хворої після оперативного лікування задовільний, шкала Глазго 15 балів, зберігається виразний лівобічний геміпарез до елегії в лівих кінцівках. Вагітна жінка виписана додому з діагнозом: вагітність 17 тижнів, прогресуюча. Стан після оперативного лікування АВМ.

27.07.20 р. вагітна надходить до пологового відділення Харківського регіонального перинатального центру для обстеження та пологорозродження з діагнозом: Вагітність 38 тижнів, пологи перші, 1 позиція передній вид потиличного передлежання. Стан після оперативного лікування АВМ. Результати обстеження: УЗД – вагітність відповідає гестаційному терміну 38 тижнів, показники фетоплацентарного комплексу в межах норми. Проведена консультація суміжних спеціалістів: офтальмолог – ангіопатія сітківки обох очей, невропатолог – стан після перенесеної операції з приводу АВМ, гематоми правої середньої мозкової артерії, виражений лівобічний геміпарез, порушення

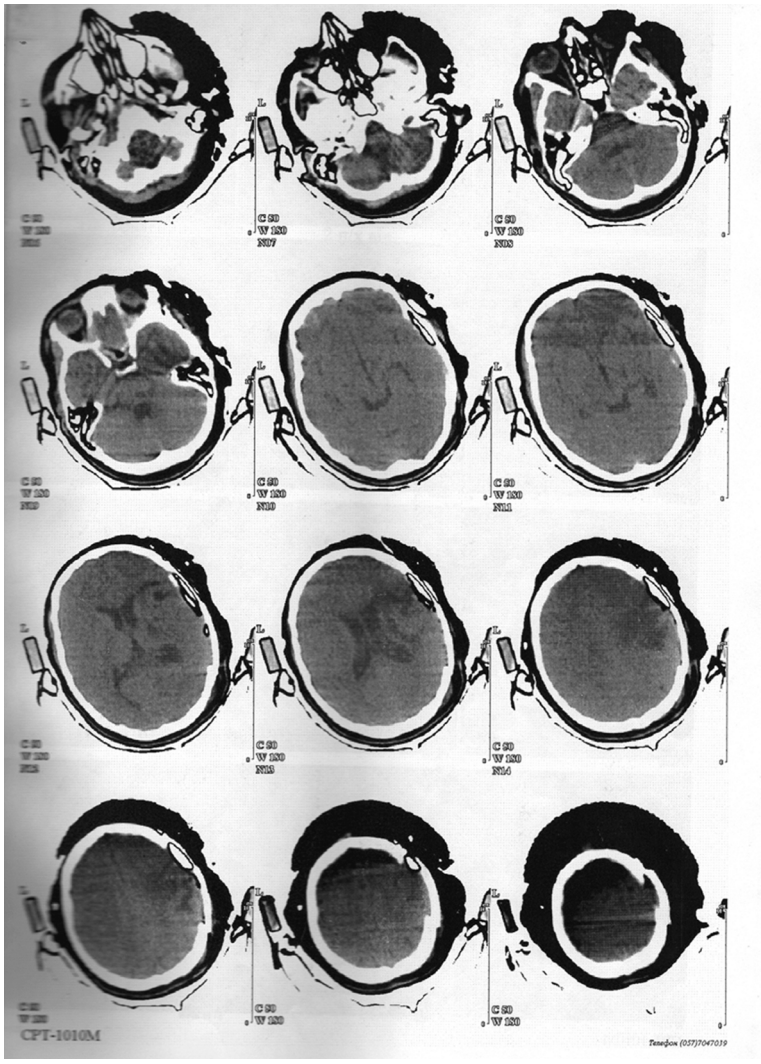


Рис. 1. КТ головного мозку пацієнтки Р., 25 років

амплітуди ходи і рухів лівої верхньої кінцівки, нейрохірург – АВМ скронево-тім'яної ділянки праворуч (позавентрикулярна), стан після видалення АВМ, кістковий дефект тім'яно-скроневої ділянки праворуч. Результати нейрофізіологічних досліджень: ЕЕГ – дифузні зміни іритативного характеру з акцентом гострих хвиль у скронево-тім'яній ділянці праворуч. РЕГ – зміни за дистонічним типом, ускладнений венозний відтік. ЕХО-ЕС – середні структури головного мозку не зміщені. Проведено консіліум для визначення тактики ведення вагітної жінки, враховуючи вищевикладені результати клініко-інструментального обстеження, складну неврологічну патологію, перенесене нейрохірургічне втручання, яке вимагає виключення потужного періоду пологів, для попередження материнської та перинатальної смертності, вирішено розродження жінки провести шляхом кесарського розтину в терміні 38 тижнів вагітності. Визначена тактика співпадає з вітчизняними та міжнародними клінічними протоколами ведення вагітних жінок з ЦВП [3, 15]. Вагітній жінці було проведено кесарів розтин у плановому порядку у 38 тижнів вагітності з початком пологової діяльності під загальною анестезією. Операція була проведена успішно, пацієнтка була виписана додому у задовільному стані разом з дитиною.

31.08.2020 р. хвора надійшла до нейрохірургічного відділення, у плановому порядку проведена операція: краніопластика правої скронево-тім'яної ділянки. Після видалення країв кісткового дефекту було встановлено пластину, післяопераційна рана зашита внутрішньошкірно, розсмоктуючимся шовним матеріалом. КТ головного мозку (31.08.2020 р.): післяопераційний кістковий дефект лобової, скроневої, тім'яної кісток справа, прикритий імплантатом, на рівні якого набряк, бульбашки повітря, серединні структури не зміщені. Четвертий, бічний шлуночки, більш справа, помірно розширені, конвексітальні субарахноїдальні простори справа декілька згладжені.

Стан хворої на момент виписки задовільний, відмічається значне покращення самопочуття. Зберігається виразний лівобічний геміпарез, до плегії в руці.

Таким чином, у дослідженому клінічному випадку АВМ головного мозку, який спостерігався у вагітної жінки молодого віку – 25 років на тлі повного здоров'я, розриви АВМ спричинили паренхіматозні крововиливи. Хірургічне лікування АВМ є безпечним на сьогодні методом лікування, але може супроводжуватися ускладненнями (порушення рухів лівої верхньої кінцівки). Розродження проведено шляхом кесарського розтину для попередження материнських та перинатальних ускладнень.

Висновок та перспективи подальших досліджень. Отримано ефективний результат після проведеного нейрохірургічного лікування артеріовенозної мальформації у вагітної жінки у другому триместрі вагітності, що дозволило доносити вагітність до фізіологічного терміну розродження. Враховуючи складну неврологічну патологію, перенесене нейрохірургічне втручання, яке вимагає виключення потужного періоду пологів, вагітна жінка розроджена шляхом кесарського розтину в терміні 38 тижнів вагітності. Отримані результати вказують на можливість доношування вагітності, зниження материнської та перинатальної захворюваності і смертності у вагітних жінок із артеріовенозною мальформацією за допомогою сучасних діагностично-лікувальних заходів при своєчасному скеруванні вагітної жінки в перинатальний центр на базі багатопрофільного клінічного закладу.

References

1. Barbarite E, Hussain S, Dellarole A. The Management of Intracranial Aneurysms During Pregnancy: A Systematic Review. *Turk Neurosurg.* 2016; 7: 13-23.
2. Dzyak LA. Sosudystye malformatsyy golovnogo mozga [Vascular malformations of the brain]. *Zdorov'ya Ukrayiny*. 2008;12 (1): 1-14. [Russian]
3. Mekhedko VV**.** Vagitnist ta arterialni anevryzmy i arteriovenozni malformatsiyi sudyn golovnogo mozku [Pregnancy and arterial aneurysms and arteriovenous malformations of cerebral vessels]. *Biomedical and biosocial anthro pology*. 2014; 23: 284-290. [Ukranian]
4. Liu XJ, Wang S, Zhao YL, Teo M, Guo P, Zhang D, et al. Risk of cerebral arteriovenous malformation rupture during pregnancy and puerperium. *Journal of Neurology*. 2014; 82(20):1798-1803.
5. Arustamyan RR, Adamyan LV, Shyfman EV, Ovezov A.M. Ostrye narushenyya mozgovogo krovoobrashchenyya vo vremya beremennosty, rodov y poslerodovom peryode [Acute disorders of cerebral circulation during pregnancy, childbirth and the postpartum period]. *Almanakh klynycheskoy medytsyny.* 2016; 44(3): 295-300. [Russian]
6. Falion RI, Kuzyk YuI, Kovalyk OYa. Arteriovenozni malformatsiyi golovnogo mozku v dytyachomu vitsi: analiz letalnogo vypadku [Arteriovenous malformations of the brain in childhood: a lethal analysis]. *Problema klinichnoyi pediatriyi*. 2015; 3(29): 22-26.
7. Bobronok VG, Yatsyk VA, Yasynska NV, Kuzyk YuI. Arteriovenozni malformatsiyi golovnogo mozku: analiz avtopsiy [Arteriovenous malformations of the brain: autopsy analysis]. *Praktychna angiologiya.* 2010; 5(6): 34-35. [Ukranian]
8. Goncharuk OM, Babkina TM. Arteriovenozni malformatsiyi ta anevryzmy golovnogo mozku. Klinichni proyavy ta metody suchasnoyi promenevoyi diagnostyky [Arteriovenous malformations and brain aneurysms. Clinical manifestations and methods of modern radiological diagnostics]. *Promeneva diagnostyka, promeneva terapiya.* 2010; 1: 50-54. [Ukranian]
9. Shcheglov DV, Bortnyk IM, Svyrydyuk OYe, Konotopchyk SV, Pastushyn OA. Dynamichne sposterezhennya za anevryzmamy pislya embolizatsiyi arteriovenoznykh malformatsiy golovnogo mozku [Dynamic observation of aneurysms after embolization of arteriovenous malformations of the brain]. *Endovaskulyarna neyrorentgenokhirurgiya*. 2015; 3(13): 70-76. [Ukranian]
10. Xianli L, Peng L, Youxiang L. Pre-existing, incidental and hemorrhagic AVMs in pregnancy and postpartum: Gestational age, morbidity and mortality, management and risk to the fetus. *Journal of Interventional Neuroradiology.* 2016; 22 (2): 206-211.
11. Altman IV. Problema uskladnen ta retsydyvi pry likuvanni arteriovenoznykh malformatsiy golovnogo mozku. Poglyad na problemu z tochky zoru teoriyi neoangiogenezu. Novi mozhlyvosti likuvannya [The problem of complications and recurrences in the treatment of arteriovenous malformations of the brain. A look at the problem in terms of the theory of neoangiogenesis. New treatment options]. V: *Zb nauk prats spivrobit NMAPO imeni PL Shupyka.* 2017; 28: 227-235. [Ukranian]
12. Rispoli R, Donati L, Bartolini N, Bolli L, Sulis AM, Zofrea G., Passalacqua GP and Carletti S. Rupture of an Intracranial Arteriovenous Malformation (AVM) in Pregnancy: Case Report. *Journal of Stem Cell Research & Therapy.* 2015; 5(1): 1-3.
13. Plasencia AR, Santillan A. Embolization and radiosurgery for arteriovenous malformations. *Journal of surgical neurology international.* 2012; 3: 90-104.
14. Matthew EF. What Is the Risk of Hemorrhage During Pregnancy for a Woman with Brain Arteriovenous Malformation? *Journal of Neurosurgery.* 2017; 48: 1507-1513.
15. Xianli L, Peng L, Youxiang L. The clinical characteristics and treatment of cerebral AVM in pregnancy. *The neuroradiology journal*. 2015; 28(3): 234-237.

УДК 616.831-005:618.3-06

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ АРТЕРИОВЕНОЗНОЙ МАЛЬФОРМАЦИИ У БЕРЕМЕННОЙ ЖЕНЩИНЫ

Абдуллаева Н. А., Черепова В. И., Товажнянская А. Л., Лазуренко В. В.

Резюме. Заболевания нервной системы, которые встречаются у беременных женщин, это преимущественно эпилепсия, рассеянный склероз, опухоли головного мозга, цереброваскулярные нарушения хотя и остаются малоизученными, однако нуждаются в принятии неотложных решений по пролонгации беременности, акушерской тактике по родоразрешению, предоставлению консервативной или оперативной помощи.

Также остается актуальной проблемой патология сосудов головного мозга (артериальные аневризмы и артериовенозные мальформации), несмотря на многолетний опыт их диагностики и лечения.

Внезапное развитие симптоматики, тяжесть клинических проявлений и высокая летальность при разрыве аневризмы или артериовенозной мальформации сосудов головного мозга обуславливают актуальность данной проблемы и повышенный интерес к ее изучению, особенно у беременных женщин.

В работе представлен клинический случай артериовенозной мальформации у беременной женщины 25 лет, ее лечение и родоразрешение

Артериовенозная мальформация считается врожденной цереброваскулярной патологией, сопровождается внезапным разрывом аномальных сосудов с развитием геморрагического инсульта, без специфической клинической симптоматики и предвестников, что затрудняет прижизненную диагностику. Проведенная во время беременности эндоваскулярная эмболизация позволила спасти жизнь женщины и ребенка. Получен эффективный результат после проведенного нейрохирургического лечения артериовенозной мальформации у беременной женщины во втором триместре беременности (17 недель), что позволило доносить беременность до физиологического срока родоразрешения. Учитывая сложную неврологическую патологию и проведенное нейрохирургическое вмешательство, которое требовало исключения напряженного периода родов, беременная женщина родила путем кесарева сечения в сроке 38 недель беременности.

Результаты исследования указывают на возможность донашивания беременности, снижение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности у беременных женщин с артериовенозной мальформацией с помощью профилактических и лечебных мероприятий при своевременном направлении беременной женщины в перинатальный центр на базе многопрофильного клинического учреждения для предотвращения осложнений.

Ключевые слова: беременность, артериовенозная мальформация, аневризмы, кровоизлияние, эндоваскулярная эмболизация.

UDC 616.831-005: 618.3-06

Clinical Case of Arteriovenous Malformation in a Pregnant Woman

Abdullaeva N. A., Cherepova V. I., Tovazhnyanska O. L., Lazurenko V. V.

Abstract. Extragenital pathology during pregnancy and childbirth occupies a leading place in maternal mortality and perinatal pathology. One of the main ways to maintain the health of mother and child is to identify somatic diseases in pregnant women and timely treat them.

Nervous system diseases that occur in pregnant women are mainly epilepsy, multiple sclerosis, brain tumors, cerebrovascular disorders, although remain poorly understood, but require immediate decisions to prolong pregnancy, obstetric tactics during childbirth, conservative or conservative surgery.

The pathology of cerebral vessels (arterial aneurysms and arteriovenous malformations) also remains an urgent problem, despite many years of experience in their diagnosis and treatment. The sudden development of symptoms, severity of clinical manifestations and high mortality in rupture of an aneurysm or arteriovenous malformation of cerebral vessels determine the urgency of this problem and increased interest in its study, especially in pregnant women.

Material and methods. The paper presents a clinical case of arteriovenous malformation in a 25-year-old pregnant woman, her treatment and delivery.

Results and discussion. Arteriovenous malformation is considered a congenital cerebrovascular pathology, which is accompanied by a sudden rupture of abnormal vessels with the development of hemorrhagic stroke, without specific clinical symptoms and precursors, which complicates lifelong diagnosis. Endovascular embolization during pregnancy saved the lives of women and children. An effective result was obtained after neurosurgical treatment of arteriovenous malformation in a pregnant woman in the second trimester of pregnancy (17 weeks), which allowed to bring the pregnancy to the physiological time of delivery. Taking into account the complex neurological pathology, neurosurgery, which requires the exclusion of a powerful period of childbirth, a pregnant woman gave birth by cesarean section at 38 weeks of pregnancy.

Conclusion. An effective result was obtained after neurosurgical treatment of arteriovenous malformation in a pregnant woman in the second trimester of pregnancy, which allowed to bring the pregnancy to the physiological time of delivery. The obtained results indicated the possibility of full-term pregnancy, reduction of maternal and perinatal morbidity and mortality in pregnant women with arteriovenous malformation with timely preventive and curative measures with timely referral of pregnant women to the perinatal center on the basis of a multidisciplinary clinical institution to prevent complications.

Keywords: pregnancy, arteriovenous malformation, aneurysms, hemorrhage, endovascular embolization.

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

Стаття надійшла 11.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.095
УДК: 616.36-003.825:616.12-008.331.1-008.9-085.244-078:57.083.3:57.083.6
Александрова Т. М., Бабак О. Я.

ЕФЕКТИВНІСТЬ АДЕМЕТІОНІНУ ПРИ ЛІКУВАННІ ПАЦІЄНТІВ З НЕАЛКОГОЛЬНОЮ ЖИРОВОЮ ХВОРОБОЮ ПЕЧІНКИ

Харківський національний медичний університет, Україна
holenko.phd.knmu@gmail.com

Пошук ефективної терапевтичної стратегії для контролю процесу фіброгенезу, регресії гепатоцелюлярного пошкодження, зниження рівня прозапальних цитокінів та покращення метаболічних показників є важливим завданням в лікуванні пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки.

Метою роботи було обґрунтування доцільності застосування S-аденозилметіоніну (адеметіоніну) для зниження стадії фіброзу у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом динамічної оцінки вмісту пентраксину-3 та метаболічних показників.

На 61-й день від початку використання адеметіоніну була встановлена тенденція до зменшення кількості пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в стадії фіброзу печінки F1 і F2 і збільшення в стадії F0. Крім того, було досягнуто достовірне зниження показників системного запалення (пентраксин-3, С-реактивний білок) (p <0,05). Також у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки була досягнута статистично значуща (p <0,05) позитивна динаміка показників цитолізу гепатоцитів (аспартатамінотрансфераза, аланінамінотрансфераза, γ-глутамінтранспептідаза) у порівнянні з показниками до лікування і з контрольною групою (p <0,05), а також ліпідного профілю (загальний холестерин, ліпопротеїди низької щільності, ліпопротеїди дуже низької щільності та ліпопротеїди високої щільності) (p <0,05).

Проведене дослідження продемонструвало, що застосування адеметіоніну у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою сприяло регресії стадії фіброзу печінки, достовірному зниженню рівня пентраксину-3, С-реактивного білку та поліпшенню метаболічних показників. Призначення адеметіоніну є доцільним методом лікування пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки в якості патогенетичного лікарського засобу з вираженим антифібротичним, протизапальним та цитопротекторним ефектом.

Ключові слова: неалкогольна жирова хвороба печінки, фіброз печінки, адеметіонін, пентраксин-3.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було проведено в рамках науково-дослідної роботи кафедри внутрішньої медицини №1 Харківського національного медичного університету «Клінічне значення маркерів запалення та метаболічних порушень у хворих на неалкогольну жирову хворобу печінки з урахуванням коморбідності», № державної реєстрації 0118U000937.

Вступ. Неалкогольна жирова хвороба печінки (НАЖХП) охоплює широкий діапазон патологічних станів, пов'язаних з надмірним накопиченням жирових включень в печінці, який варіюється від доброякісного жирового гепатозу до неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ), що приводить до формування фіброзу печінки (ФП), цирозу печінки (ЦП) та гепатоцелюлярної карциноми (ГЦК). За останніми даними, НАЖХП є найпоширенішим захворюванням печінки в світі, вражаючи до 24% загальної світової популяції [1].

Прогноз розвитку НАЖХП багато в чому залежить від гістологічної стадії захворювання [2]. Так, результати численних клінічних досліджень повідомляють, що прогресування НАЖХП від стадії жирового гепатозу до фіброгенезу і розвитку цирозу печінки займає в середньому від 11,5 до 16,7 років [3, 4].

У довгостроковому багатокогортному дослідженні Mattias Ekstedt та співавт. (Швеція, 2006) у 129 пацієнтів з НАЖХП, підтвердженої гістологічно, за період спостереження (13,7 року) прогресування фіброзу печінки відбулося у 41% пацієнтів, а розвиток ГЦК – у 5,4% пацієнтів [5].

У дослідженні, проведеному Adams L.A. і співавт. (США, 2005) повідомляється, що у 103 пацієнтів з НАЖХП, підтвердженої біопсією, стадія фіброзу печінки прогресувала у 37%, а рівень летальності, внаслідок розвитку цирозу печінки, склав 13% [6].

У даний час для лікування НАЖХП рекомендовано зниження маси тіла, переважно за рахунок дієтичних рекомендацій і помірних аеробних фізичних навантажень [7], тоді як розвиток фіброзу печінки вимагає медикаментозної корекції [8]. Основне завдання сучасної гепатології полягає в пошуку ефективної терапевтичної стратегії для контролю процесу фіброгенеза і регресії гепатоцелюлярного пошкодження, враховуючи, що фіброгенез має оборотний характер [9].

Одним з таких препаратів є адеметіонін. Результати численних клінічних досліджень демон-

струють його ефективність в лікуванні ряду хронічних захворювань печінки [10, 11].

Адеметонін (S-аденозилметіонін, SAMe) є універсальним біологічним кофактором, необхідним для більшості реакцій метилювання нуклеїнових кислот, фосфоліпідів, гістонів, біогенних амінів і білків [12].

SAMe в організмі людини синтезується з L-метіоніну за допомогою двоступеневої реакції перенесення аденозільної частини АТФ, каталізатором якої являється печінковий фермент метіонін-аденозілтрансфераза (МАТ) [13].

Численні дослідження повідомляють, що порушення метаболізму метіоніну, що приводить до дефіциту SAMe, спостерігається у пацієнтів з НАЖХП в стадії фіброзу та ЦП [14], а також у пацієнтів з ГЦК. Порушення метаболізму адеметіоніну у пацієнтів з НАЖХП обґрунтовує доцільність екзогенної компенсації його дефіциту [15]. Існують дані, що довгострокова терапія препаратами SAMe збільшує виживаність пацієнтів з фіброзом та цирозом печінки [16].

Метою роботи було обґрунтування доцільності застосування S-аденозилметіоніну (адеметіоніну) для зниження стадії фіброзу у пацієнтів з неалкогольною жировою хворобою печінки шляхом динамічної оцінки вмісту пентраксину-3 та метаболічних показників.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 40 пацієнтів з НАЖХП на базі терапевтичного відділення Лозівського територіального медичного об'єднання (м. Лозова Харківської області), з яких 18 чоловіків (45%) і 22 жінки (55%); середній вік склав (39,4±6,7) років. Контрольну групу склали 20 практично здорових суб'єктів (9 чоловіків і 11 жінок, середній вік - (39±2,9 років). Досліджувані групи були порівнянні за статтю і віком. Вікові і статеві відмінності серед груп досліджуваних пацієнтів були статистично незначущими (p <0,05).

Критеріями виключення з дослідження були: серологічно підтверджені інфекційні захворювання печінки, первинний біліарний цироз печінки, склерозуючий холангіт, відсутність застосування гепатотоксичних препаратів, та препаратів, які можуть підвищувати рівень пентраксину-3 в крові (аміодарон, дилтіазем, тамоксифен, глюкокортикоїди, статини) [17], не менше, ніж за 6 міс. до початку дослідження, вживання етанолу більше 30 г в день для чоловіків і 20 г в день для жінок, ІМТ ≥30 кг/м^2.

Діагноз НАЖХП був встановлений відповідно до критеріїв Європейської асоціації з вивчення печінки (EASL), Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD) і Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO), а також за Клінічними практичними рекомендаціями з діагностики, лікування та ведення пацієнтів з НАЖХП [18].

Усім пацієнтам визначали клініко-лабораторні та біохімічні показники крові, в тому числі маркери порушення функції печінки аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), γ-глутамінтранспептідаза (ГГТ), лужної фосфатази (ЛФ). Ліпідний спектр оцінювали за вмістом загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЩ), ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) ферментативним методом.

Рівень С-реактивного білку (СРБ) був визначений за допомогою фотометричного турбодіметрічного методу за допомогою біохімічного аналізатора Beckman Coulter AU480 (США).

Рівень пентраксину-3 визначався методом імуноферментного аналізу за допомогою набору Human Pentraxin-3 ELISA KIT виробництва фірми Multisciences (Lianke) Biotech Co. (Китай) за допомогою аналізатора імуноферментних реакцій «Immunochem-2100» (США). Залученим в дослідження пацієнтам була проведена транзиторна еластографія (ТЕ), неінвазивна методика, рекомендована в якості альтернативного методу дослідження біопсії печінки, що дозволяє швидко оцінити ступінь вираженості фіброзу печінки, в тому числі і в динаміці [19, 20].

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

Статистична обробка результатів була проведена за допомогою комп'ютерної програми «Microsoft Office Excel 2013» та «Statistica 13.1» на персональному комп'ютері з використанням непараметричних статистичних методів. Обчислювалися середнє значення (M), дисперсія, стандартне відхилення, медіана (m), вірогідність й рівень значущості (p). Оцінку достовірності відмінностей між групами при нормальному розподілі робили за допомогою t-*критерію Стьюдента, у разі ненормального розподілу за допомогою* U-*критерію Манна-Уїтні.* При порівнянні досліджуваних груп ймовірність помилки вважалася статистично значущою при p ≤ 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами ТЕ та морфологічною шкалою METAVIR обстежені пацієнти були розділені на групи в залежності від стадії ФП, серед яких

кількість пацієнтів зі стадією фіброзу F0 склало 13 чоловік, зі стадією фіброзу F1 – 12 осіб і зі стадією фіброзу F2 – 15. Стадії фіброзу F3 і F4 у пацієнтів, залучених до дослідження, виявлені не були. Процентне співвідношення розподілу пацієнтів за стадіями ФП до лікування продемонструвало, що стадію F0 мали 32,5% пацієнтів, F1 – 30% і F2 – 37,5% обстежених пацієнтів (**рис. 1**).

Рис. 1. Загальна кількість пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії фіброзу печінки до лікування

Після застосування адеметіоніну, кількість пацієнтів в групі з фіброзом F2 і F1 мало тенденцію до зниження, а в групі з фіброзом F0 – до зростання (**рис. 2**). Так, в процентному співвідношенні розподіл за стадіями ФП після застосування адеметіоніну продемонстрував, що стадію F0 мали 48% пацієнтів, F1 – 22,5% і F2 – 29,5% обстежених пацієнтів.

Аналіз метаболічних показників у пацієнтів з НАЖХП в залежності від наявної стадії ФП до лікування (**табл. 1**) продемонстрував підвищення досліджуваних показників відповідно до підвищення стадії ФП. При порівнянні показників АСТ, АЛТ та ГГТ достовірно більш високі значення були продемонстровані в групах пацієнтів зі стадією ФП F2 і F3 в порівнянні зі стадією F0 (p <0,05). Отримані результати рівня ЛФ, виявилися неспецифічними і достовірних відмінностей виявлено не було (p>0,05).

Також схожі результати були отримані при оцінці ліпідного профілю, де показники ЗХ та ЛПНЩ зростали відповідно до прогресуванням стадії ФП при порівнянні між групами з різними стадіями фіброзу (p <0,05).

На 61 день з початку використання адеметіоніну спостерігалася позитивна динаміка метаболічних показників серед досліджуваних пацієнтів (**табл. 2**). Так, аналіз ферментативної функції печінки в групах пацієнтів з НАЖХП після лікування адеметіоніном продемонстрував достовірне зниження АСТ, АЛТ та ГГТ у відповідних

Рис. 2. Загальна кількість пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії фіброзу печінки після лікування

групах (p <0,05). Проте, рівні ЛФ мали лише тенденцію до зниження (p> 0,05).

Також у пацієнтів з НАЖХП в процесі лікування адеметіоніном відзначена статистично значуща позитивна динаміка маркерів ліпідного профілю. Аналіз ліпідного профілю в групах пацієнтів з НАЖХП після лікування адеметіоніном продемонстрував достовірне зниження ЗХ, ЛПНЩ, ЛПДНЩ (p <0,05) та підвищення рівня ЛПВЩ у відповідних групах (p <0,05).

Аналіз динаміки рівня пентраксину-3 та СРБ (**рис. 3**) в залежності від ступеня ФП у пацієнтів з НАЖХП до лікування продемонстрував достовірне підвищення досліджуваних біомаркерів в разі прогресування стадії фіброзу. Так, у пацієнтів зі стадією ФП F0 рівень пентраксину-3 склав (254,35±44,4) пг/мл, в стадії F1 – (421,9±31,46) пг/мл, і в стадії F-2 – відповідно (430 9±35,86) пг/мл. Рівень СРБ склав відповідно: (3,8±3,1) мг/л в групі пацієнтів зі стадією ФП F0, (4,1±2,9) мг/л в групі пацієнтів зі стадією ФП F1 та (4,5±2,3) мг/л в групі пацієнтів зі стадією ФП F2.

Терапевтичний ефект застосування адеметіоніну продемонстрував достовірне зниження рів-

Таблиця 1 – Аналіз метаболічних показників у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії ФП до лікування

Групи пацієнтів / Показники	Пацієнти зі стадією ФП F0 (n=13)	Пацієнти зі стадією ФП F1 (n=12)	Пацієнти зі стадією ФП F2 (n=15)	p*
АСТ, МО/л	43,1±10,2	51±11,4	53±12,8	<0,05
АЛТ, МО/л	65±21,3	87,2±12,3	103±10,5	<0,05
ГГТ, МО/л	60,7±21,6	67±10,6	75±16,2	<0,05
ЛФ, МО/л	158,8±34,3	169,5±23,5	173,2±20,8	>0,05
ЗХ, ммоль/л	5,0±0,8	5,8±0,9	6,2±0,5	<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	5,9±1,9	6,3±1,5	6,6±1,3	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,7±0,7	0,8±0,4	0,8±0,7	>0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,5±2,5	1,2±1,3	1,2±1,5	>0,05

Примітки*: АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ГГТ – γ-глутамінтранспептідаза; ЛФ – лужна фосфатаза; ЗХ – загальний холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності

ня пентраксину-3 та СРБ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії ФП (**рис. 4**). Так, після застосування адеметіоніну, рівень пентраксину-3 у пацієнтів зі стадією ФП F0 зменшився до (115,6±35,4) пг/мл, в стадії F1 – до (138,5±33,42) пг/мл, і в стадії F-2 відповідно до – (158,3±30,36) пг/мл.

Отримані дані вказують, що рівень СРБ зменшився відповідно до 2,3±2,3 мг/л в групі пацієнтів зі стадією ФП F0, до 3,2±2,4 мг/л − в групі пацієнтів зі стадією ФП F1 та до 3,5±2,1 мг/л – в групі пацієнтів зі стадією ФП F2.

У роботі, проведеній Silvia I. Mora та співавт. (2018 р.) повідомляється, що дефіцит адеметіоніну викликає стеатогепатит та фіброз печінки, і його компенсація шляхом додаткового призначення може зменшувати фібротичні зміни в печінці [21].

Дослідження Mazen Noureddin та співавт. (2015 р.) також продемонструвало, що призначення адеметіоніну є ефективним методом лікування пацієнтів з НАЖХП та неалкогольним стеатогепатитом. Повідомляється, що антифібротичний механізм дії адеметіоніну полягає у зменшенні вивільнення прозапальних цитокінів, корекції порушеного експорту ЛПДНЩ та покращення співвідношення фосфатидилхолінуфосфатидилетаноламіну [22].

Висновки. У пацієнтів з НАЖХП результати застосування адеметіоніну демонструють участь даного препарату в регресії стадії фіброзу печінки, достовірному зниженні рівня пентраксину-3, СРБ й активності маркерних ферментів печінки, а також поліпшенні показників ліпідного профілю у сироватці крові.

Таким чином, призначення адеметіоніну як лікарського засобу з патогенетичним характером дії, що володіє вираженим антифібротичним, протизапальним та цитопротекторним ефектом, є доцільним та обґрунтованим для лікування пацієнтів з НАЖХП.

Перспективи подальших досліджень. Організація подальших проспективних досліджень є необхідною для визначення причинно-наслідкового зв'язку між рівнем пентраксину-3 та виникненням фібротичних змін в печінці. Також, подальша кількісна оцінка пентраксину-3 може надати додаткову інформацію для прогнозування цирозу печінки та гепатоцелюлярної карциноми у пацієнтів з НАЖХП.

Таблиця 2 – Динаміка метаболічних показників у пацієнтів з НАЖХП залежності від стадії ФП після лікування

Групи пацієнтів / Показники	Пацієнти зі стадією ФП F0 (n=13)	Пацієнти зі стадією ФП F1 (n=12)	Пацієнти зі стадією ФП F2 (n=15)	p*
АСТ, МО/л	35,1±11,6	44±12,3	48±13,2	<0,05
АЛТ, МО/л	57±11,5	74,2±15,2	92±13,1	<0,05
ГГТ, МО/л	55,21±21,4	59±15,2	67±15,3	<0,05
ЛФ, МО/л	137,16±29,4	153,5±25,6	161,5±26,3	>0,05
ЗХ, ммоль/л	3,5,0±0,4	4,3±0,5	5,3±0,7	<0,05
ЛПНЩ, ммоль/л	4,5±1,3	5,1±1,7	5,5±1,4	<0,05
ЛПДНЩ, ммоль/л	0,6±0,3	0,7±0,8	0,7±0,2	<0,05
ЛПВЩ, ммоль/л	1,9±2,2	1,6±1,5	1,5±1,8	>0,05

***Примітки*:** АСТ – аспартатамінотрансфераза; АЛТ – аланінамінотрансфераза; ГГТ – γ-глутамінтранспептідаза; ЛФ – лужна фосфатаза; ЗХ – загальний холестерин; ЛПНЩ – ліпопротеїди низької щільності; ЛПДНЩ – ліпопротеїди дуже низької щільності; ЛПВЩ – ліпопротеїди високої щільності.

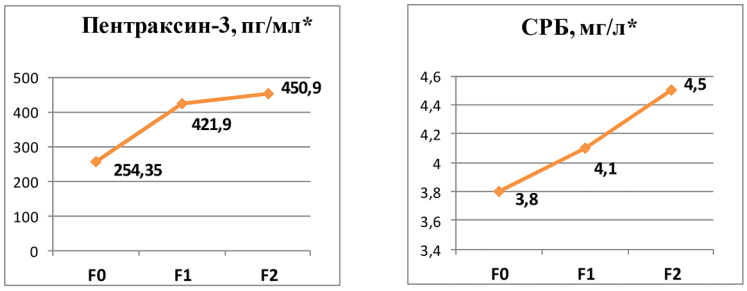


Рис. 3. Рівень пентраксину-3 та СРБ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії ФП до лікування

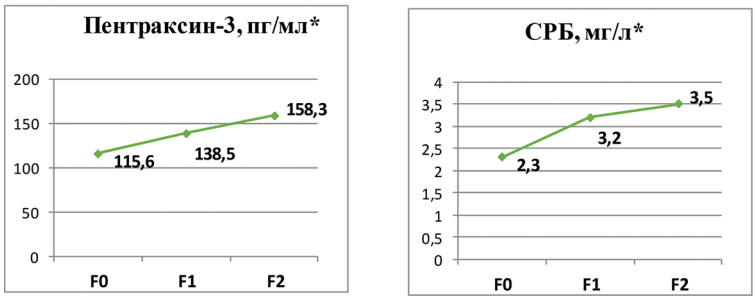


Рис. 4. Рівень пентраксину-3 та СРБ у пацієнтів з НАЖХП в залежності від стадії ФП після лікування

References

1. Younossi Z, Anstee QM, Marietti M, Hardy T, Henry L, Eslam M, et al. Global burden of NAFLD and NASH: trends, predictions, risk factors and prevention. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jan; 15(1): 11-20. doi: 10.1038/nrgastro.2017.109

2. Pierantonelli I, Svegliati-Baroni G. Nonalcoholic Fatty Liver Disease: Basic Pathogenetic Mechanisms in the Progression From NAFLD to NASH. *Transplantation*. 2019 Jan; 103(1): e1-e13. doi: 10.1097/TP.0000000000002480
3. Bessone F, Razori MV, Roma MG. Molecular pathways of nonalcoholic fatty liver disease development and progression. *Cell Mol Life Sci*. 2019 Jan; 76(1): 99-128. doi: 10.1007/s00018-018-2947-0
4. Dam-Larsen S, Becker U, Franzmann MB, Larsen K, Christoffersen P, Bendtsen F. Final results of a long-term, clinical follow-up in fatty liver patients. *Scand J Gastroenterol*. 2009; 44(10): 1236-43. doi: 10.1080/00365520903171284
5. Ekstedt M, Franzén LE, Mathiesen UL, Thorelius L, Holmqvist M, Bodemar G, et al. Long-term follow-up of patients with NAFLD and elevated liver enzymes. *Hepatology.* 2006 Oct; 44(4): 865-73. doi: 10.1002/hep.21327
6. Adams LA, Sanderson S, Lindor KD, Angulo P. The histological course of nonalcoholic fatty liver disease: a longitudinal study of 103 patients with sequential liver biopsies. *J Hepatol*. 2005 Jan; 42(1): 132-8. doi: 10.1016/j.jhep.2004.09.012
7. Leoni S, Tovoli F, Napoli L, Serio I, Ferri S, Bolondi L. Current guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease: A systematic review with comparative analysis. *World J Gastroenterol.* 2018 Aug 14; 24(30): 3361-3373. doi: 10.3748/wjg.v24.i30.3361
8. Smith A, Baumgartner K, Bositis C. Cirrhosis: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2019 Dec 15; 100(12): 759-770. PMID: 31845776
9. Wiese S, Voiosu A, Hove JD, Danielsen KV, Voiosu T, Grønbaek H, et al. Fibrogenesis and inflammation contribute to the pathogenesis of cirrhotic cardiomyopathy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2020 Jul; 52(2): 340-350. doi: 10.1111/apt.15812
10. Lozano-Rosas MG, Chávez E, Velasco-Loyden G, Domínguez-López M, Martínez-Pérez L, Chagoya De Sánchez V. Diminished S-adenosylmethionine biosynthesis and its metabolism in a model of hepatocellular carcinoma is recuperated by an adenosine derivative. *Cancer Biol Ther*. 2020; 21(1): 81-94. doi: 10.1080/15384047.2019.1665954
11. Vergani L, Baldini F, Khalil M, Voci A, Putignano P, Miraglia N. New Perspectives of S-Adenosylmethionine (SAMe) Applications to Attenuate Fatty Acid-Induced Steatosis and Oxidative Stress in Hepatic and Endothelial Cells. *Molecules*. 2020 Sep 15; 25(18): 4237. doi: 10.3390/molecules25184237
12. Ornoy A, Becker M, Weinstein-Fudim L, Ergaz Z. S-Adenosine Methionine (SAMe) and Valproic Acid (VPA) as Epigenetic Modulators: Special Emphasis on their Interactions Affecting Nervous Tissue during Pregnancy. *Int J Mol Sci*. 2020 May 25; 21(10): 3721. doi: 10.3390/ijms21103721
13. Ouyang Y, Wu Q, Li J, Sun S, Sun S. S-adenosylmethionine: A metabolite critical to the regulation of autophagy. *Cell Prolif*. 2020 Nov; 53(11): e12891. doi: 10.1111/cpr.12891
14. Maria Del Bas J, Rodríguez B, Puiggròs F, Mariné S, Rodríguez MA, Moriña D, et al. Hepatic accumulation of S-adenosylmethionine in hamsters with non-alcoholic fatty liver disease associated with metabolic syndrome under selenium and vitamin E deficiency. *Clin Sci (Lond)*. 2019 Feb 5;133(3): 409-423. doi: 10.1042/CS20171039
15. Antoniv A, Antofiychuk N, Danylyshina T, Trefanenko I, Shuper V. Clinical efficacy of s-adenosylmethionine in patients with non-alcoholic steatohepatitis and chronic kidney disease i-ii stage. *Georgian Med News*. 2017 Dec; 273: 31-36. PMID: 29328026
16. Wunsch E, Raszeja-Wyszomirska J, Barbier O, Milkiewicz M, Krawczyk M, Milkiewicz P. Effect of S-adenosyl-L-methionine on liver biochemistry and quality of life in patients with primary biliary cholangitis treated with ursodeoxycholic acid. A prospective, open label pilot study. *J Gastrointestin Liver Dis*. 2018 Sep; 27(3): 273-279. doi: 10.15403/jgld.2014.1121.273.icz
17. Morikawa S, Takabe W, Mataki C, Wada Y, Izumi A, Saito Y, et al. Global analysis of RNA expression profile in human vascular cells treated with statins. *J Atheroscler Thromb*. 2004; 11: 62-72. doi: 10.5551/jat.11.62
18. European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64: 1388-402. doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
19. Zhang X, Wong GL, Wong VW. Application of transient elastography in nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol*. 2020 Apr; 26(2): 128-141. PMID: 31696690. PMCID: PMC7160347. doi: 10.3350/cmh.2019.0001n
20. Serra-Burriel M, Graupera I, Torán P, Thiele M, Roulot D, Wai-Sun Wong V, et al; investigators of the LiverScreen Consortium. Transient elastography for screening of liver fibrosis: Cost-effectiveness analysis from six prospective cohorts in Europe and Asia. *J Hepatol*. 2019 Dec; 71(6): 1141-1151. doi: 10.1016/j.jhep.2019.08.019
21. Mora SI, García-Román J, Gómez-Ñañez I, García-Román R. Chronic liver diseases and the potential use of S-adenosyl-L-methionine as a hepatoprotector. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Aug; 30(8): 893-900. doi: 10.1097/MEG.0000000000001141
22. Noureddin M, Mato JM, Lu SC. Nonalcoholic fatty liver disease: update on pathogenesis, diagnosis, treatment and the role of S-adenosylmethionine. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2015 Jun; 240(6): 809-20. doi: 10.1177/1535370215579161

УДК 616.36-003.825:616.12-008.331.1]-008.9-085.244-078:57.083.3:57.083.6

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ВЛИЯНИЯ АДЕМЕТИОНИНА НА ПОКАЗАТЕЛИ ФИБРОЗА ПЕЧЕНИ, УРОВЕНЬ ПЕНТРАКСИНА-3 И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С НЕАЛКОГОЛЬНОЙ ЖИРОВОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПЕЧЕНИ НА ФОНЕ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ

Александрова Т. Н., Бабак О. Я.

Резюме. Поиск эффективной терапевтической стратегии для контроля процесса фиброгенеза, регрессии гепатоцеллюлярного повреждения, снижение уровня провоспалительных цитокинов и улучшение метаболических показателей является важной задачей в лечении пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени.

Целью работы было определение влияния S-аденозилметионина (адеметионина) на стадию фиброза печени, уровень пентраксина-3, С-реактивного белка и метаболических показателей у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни. На 61-й день от начала использования адеметионина установлена тенденция к уменьшению количества пациентов с неалкогольной жировой болезнью на фоне гипертонической болезни в стадии фиброза печени F1 и F2, и увеличение в стадии F0. Также было достигнуто достоверное снижение показателей системного воспаления (пентраксин-3, С-реактивный белок) ($p < 0,05$). У пациентов с неалкогольной жировой болезнью на фоне гипертонической болезни была достигнута статистически значимая ($p < 0,05$) положительная динамика показателей цитолиза гепатоцитов (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, γ-глутаминтранспептидаза) по сравнению с показателями до лечения и с контрольной группой ($p < 0,05$), а также липидного профиля (общий холестерин, липопротеиды низкой плотности, липопротеиды очень низкой плотности и липопротеиды высокой плотности) ($p < 0,05$).

Проведенное исследование показало, что применение адеметионина у пациентов с неалкогольной жировой болезнью на фоне гипертонической болезни способствовало регрессии стадии фиброза печени, достоверному снижению уровня пентраксина-3, С-реактивного белка, и улучшению метаболических показателей. Назначение адеметионина является целесообразным методом лечения пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени на фоне гипертонической болезни в качестве патогенетического лекарственного средства с выраженным антифибротическим, противовоспалительным и цитопротекторным эффектом.

Ключевые слова: неалкогольная жировая болезнь печени, фиброз печени, гипертоническая болезнь, адеметионин, пентраксин-3.

UDC 616.36-003.825:616.12-008.331.1]-008.9-085.244-078:57.083.3:57.083.6

Effects of Ademetionine on Liver Fibrosis, Level of Pentraxin-3 and Metabolic Indicators in Patients with Comorbid Course of Non-alcoholic Liver Disease and Arterial Hypertension

Alexandrova T. N., Babak O. Ya.

Abstract. Nonalcoholic fatty liver disease is the most common liver disease in the world, showing a variety of histopathological findings ranging from simple steatosis to nonalcoholic steatohepatitis and cirrhosis. Patients with nonalcoholic fatty liver disease have the potential to develop fibrosis and cirrhosis leading to portal hypertension, liver decompensation, and even hepatocellular carcinoma.

Nonalcoholic fatty liver disease can be differentiated from simple steatosis by liver biopsy and is diagnosed when all of the following three criteria are met: macrovesicular fatty change of hepatocytes, inflammatory cell infiltration, and ballooning degeneration of hepatocytes. Lipid accumulation in hepatocytes can lead to inflammation within them. Accordingly, significant fibrosis can cause cirrhosis over a period of 10-20 years, but the pathophysiology is not well understood yet.

However, liver biopsy is invasive, has drawbacks such as sampling error and cost, and it is not applicable for all patients. Also, there was a greater interest in science and practical medicine in the use of non-invasive methods for diagnosing the stages of nonalcoholic fatty liver disease. Primed on clinical and scientific data, non-invasive markers of liver fibrosis have to be highly sensitive and specific in identifying the early stages of liver fibrosis.

The purpose of the work was to determine the effect of S-adenosylmethionine (ademetionine) on the stage of liver fibrosis, the level of pentraxin-3, C-reactive protein and metabolic parameters in patients with comorbide course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension.

Results and discussion. On the 61st day from the start of ademetionine use, there was a tendency to a decrease in the number of patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension in the stage of liver fibrosis F1 and F2 and an increase in the F0 stage. In addition, a

significant decrease in the indicators of systemic inflammation (pentraxin-3, C-reactive protein) was achieved ($p < 0.05$). The patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension also had a statistically significant ($p < 0.05$) positive dynamics of hepatocyte cytolysis indicators was achieved in comparison with those before treatment and with the control group ($p < 0.05$), as well as the lipid profile ($p < 0.05$).

Conclusion. The study showed that using ademetionine in patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension promoted regression of the stage of liver fibrosis, a significant decrease in the level of pentraxin-3, C-reactive protein, and an improvement in metabolic parameters. Appointment of ademetionine is an expedient method of treating patients with comorbid course of non-alcoholic fatty liver disease and arterial hypertension as a pathogenetic medicine with a pronounced antifibrotic, anti-inflammatory and cytoprotective effect.

Keywords: nonalcoholic fatty liver disease, liver fibrosis, arterial hypertension, ademetionine, pentraxin-3.

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

Стаття надійшла 03.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.102
УДК 616.831.9-002-06:616.8-009-053.3]-07:577.112.386.2]:517
Волотко Л. О.

МАТЕМАТИЧНИЙ АНАЛІЗ ОЦІНКИ РІВНЯ ГОМОЦИСТЕЇНУ В СИРОВАТЦІ КРОВІ ЯК ПРЕДИКТОРА РОЗВИТКУ МЕНІНГІТУ В НОВОНАРОДЖЕНИХ ІЗ ГІПОКСИЧНО-ІШЕМІЧНИМ УРАЖЕННЯМ ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ

Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня, Україна
elengrig212@gmail.com

Основною причиною розвитку неонатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС є гіпоксія, яка призводить до порушення окиснювальних процесів і розвитку ацидозу, зниженню енергетичного балансу клітини, надлишку збуджуючих нейромедіаторів, порушенню метаболізму глії та нейронів. Надлишок гомоцистеїну також може індукувати каскад подій у нейронах гіпокампу, продукуючись у відповідь на виникнення гострого бактеріального менінгіту та накопичуючись у центральній нервовій системі, досягаючи нейротоксичних рівней. Розуміння патологічних механізмів неонатального ішемічного ушкодження головного мозку допоможе оптимізувати лікування та знизити ступінь ураження центральної нервової системи.

Мета дослідження – оцінити рівень гомоцистеїну в сироватці крові як предиктора розвитку менінгіту у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи з використанням математичного аналізу.

Матеріали та методи дослідження: клінічно-анамнестичні (дані суб'єктивного та об'єктивного обстеження), лабораторні (біохімічні, імунологічні методи, метод імуноферментного аналізу), інструментальні (нейросонографія), методи математичної статистики. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням ліцензійного пакету програм Statistica 13.0 (StatSoftInc, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J) та MS Excel.

Установлено, що напрям зв'язку між рівнем гомоцистеїну та гемоглобіном і строком гестації прямий, а з рівнем білірубіну зворотній. Використання лінійного регресійного аналізу дозволило прогнозувати значення гомоцистеїну по відомих показниках однієї або декількох змінних-предикторів. Був проведений ROC аналіз, який дозволив оцінити діагностичну значущість рівня гомоцистеїну як індикатора оксидантного стресу і виразити її в деяких інтегральних показниках.

Проведений аналіз показав, що високий рівень гомоцистеїну у новонароджених може розглядатися як статистично значимий індикатор оксидантного стресу і предиктор розвитку менінгіту в недоношених дітей.

Вірогідність розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей із високим рівнем гомоцистеїну в 1,15 разів більше, ніж у доношених із синдромами ураження центральної нервової системи ($p>0,05$) і в 8 разів вище ($p<0,05$), ніж у доношених відносно здорових дітей.

Ключові слова: гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи, менінгіт, гомоцистеїн, ROC аналіз, лінійний регресійний аналіз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Клініко-катамнестичне дослідження розвитку дітей з перинатальним гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи, яке ускладнилось інфекційним процесом» № державної реєстрації 0118U001019.

Вступ. Найпоширенішою серед чинників, що сприяють ураженню нервової системи у перинатальний період є гіпоксія [1], до розвитку якої призводить вплив ряду несприятливих факторів під час вагітності та пологів [*2*]. Перинатальна гіпоксія залишається однією з провідних причин дитячої смертності та інвалідності, переважно за рахунок ураження центральної нервової системи (ЦНС), дихальної системи, органів зору і слуху з формуванням надалі дитячого церебрального паралічу, симптоматичної епілепсії, сліпоти, глухоти, затримки розумового розвитку, гідроцефалії [2, 3]. Основною причиною розвитку неонатального гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС є неадекватне надходження кисню в тканини мозку, внаслідок поєднання гіпоксемії та ішемії [4].

Гіпоксія призводить до порушення окиснювальних процесів і розвитку ацидозу, зниження енергетичного балансу клітини, надлишку збуджуючих нейромедіаторів, порушення метаболізму глії та нейронів. За умов гіпоксії порушується перекисне окислення ліпідів із накопиченням агресивних вільних радикалів, гідроперекисів, що деструктивно діють на мембрани нейронів [2].

Доведено, що ендотеліальна дисфункція є головною патогенетичною ланкою широкого кола захворювань, а зміни рівня гомоцистеїну є одним із маркерів дисфункції ендотелію [5, 6]. Гомоцистеїн

являє собою замінну цитотоксичну та нейротоксичну амінокислоту, яка присутня в усіх клітинах організму та в плазмі крові як продукт реакції трансметилування метіоніну [7]. Враховуючи те, що порушення утилізації гомоцистеїну призводять до накопичення в організмі продуктів окислення гомоцистеїну та розвитку патологічних ефектів, насамперед, до швидкої травматизації клітин ендотелію та розвитку їх дисфункції, стає зрозумілою роль гомоцистеїну при гіпертонії, атеросклерозі, захворюваннях нервової системи, патології плоду [7].

Мета дослідження – оцінити рівень гомоцистеїну в сироватці крові як предиктора розвитку менінгіту у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи з використанням математичного аналізу.

Матеріал та методи дослідження. Упродовж 2017-2019 рр. на базі відділень патології новонароджених та реанімації новонароджених ОКДЛ (м. Запоріжжя) проведено комплексне клінічне дослідження новонароджених дітей. Всього обстежено 100 новонароджених. Всі діти були розподілені на 3 групи спостереження. До першої (основної) групи увійшов 31 пацієнт з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, яке ускладнено інфекційним процесом (менінгіт, вентрикуліт, з ВШК та без них), до другої групи (порівняння) – 35 пацієнтів із гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС без наявності інфекційного процесу, до третьої (контрольної) групи – 34 умовно здорових дітей, які народилися без ознак гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС та запальних захворювань. Середній термін гестації пацієнтів основної групі склав 31,5±1,3 тижнів, в групі порівняння – 35,9±4,2 тижнів, в контролі – 37,37±1,02 тижнів.

Критерії включення до основних груп дослідження:

- вік від періоду новонародженості до 2-х років 11 місяців 29 днів життя;
- встановлений діагноз «гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС», «внутрішньо шлуночковий крововилив», «гнійний менінгіт, вентрикуліт»;
- згода батьків на проведення дослідження.

Критерії виключення з дослідження:

- вік старше трьох років;
- наявність органічної патології серцево-судинної та бронхолегеневої систем;
- аномалії розвитку ЦНС;
- не отримана згода батьків на проведення дослідження.

У ході роботи використані такі методи дослідження: клінічно-анамнестичні (дані суб'єктивного та об'єктивного обстеження), лабораторні (біохімічні, імунологічні методи, метод імуноферментного аналізу), інструментальні (нейросонографія), методи математичної статистики.

У роботі дотримано принципів біоетики: основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), GCP (1996 р.), Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р. Тема затверджена на засіданні експертів з питань етики НМАПО імені П. Л. Шупика (протокол № 11 від 04.12.2017 р.). Батьки дітей були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів. Дослідження виконувалося з мінімальними психологічними втратами з боку пацієнтів.

У ході дослідження застосовували наступні методи статистичного аналізу: описова статистика, параметричні та непараметричні методи порівняння середніх груп, кореляційний аналіз, множинний лінійний та логістичний регресійний аналіз, статистики корисності: відношення шансів, відносний ризик, ROC аналіз. Нормально розподілені данні представлені в роботі як середні арифметичні та їх стандартні відхилення (M±m) або 95% довірчі інтервали (95% CI). Данні, розподілені за законом відмінним від нормального, представлені у виді медіани та інтерквартильного розмаху (Me [Q_1;Q_2]) або 95% довірчих інтервалів (95% CI). Нормальність розподілу даних перевірялась за критерієм Смирнова-Колмогорова.

Оцінка значущості відмінностей, між середніми пов'язаних та незалежних вибірок, оцінювалась за допомогою t-тесту Стьюдента. Для порівняння параметрів, розподіл яких достовірно відрізнявся від нормального, використовувався U-критерій Манна-Уїтні (Mann-Whitney U Test), критерій Вілкоксона (Wilcoxon Matched Pairs Test), аналіз таблиць спряженості із застосовуванням критерію $\chi 2$ (хі квадрат) Пірсона (Pearson Chi-square).

Оцінка сили і напрямку зв'язку між кількісними показниками виконувалась за допомогою коефіцієнта кореляції Пірсона (r). Для змінних, з відмінним від нормального розподілом, використовувались коефіцієнти кореляції Спірмена, Кендада, гамма.

Для пошуку залежності між факторами та оцінки сили впливу зміни одного фактору на інші були розроблені множинні регресійні моделі. З метою прогнозування розвитку ускладнень перетину хвороби, оцінки діагностичної корисності клінічних методів та розрахунку порогових значень рівнів факторів було використана логістична регресія та AUROC аналіз. Результати аналізу вважалися статистично значущими при $p < 0,05$.

Статистичну обробку всіх здобутих результатів проводили з використанням ліцензійного пакету програм Statistica 13.0 (StatSoftInc, серійний номер JPZ8041382130ARCN10-J) та MS Excel.

Результати дослідження та їх обговорення. Вміст гомоцистеїну в новонароджених основної групи статистично значуще перевищував аналогічні показники новонароджених групи порівняння та контрольної групи (**табл. 1**). Встановлено, що рівень гомоцистеїну залежить від гестаційного віку дитини та має зворотній кореляційний зв'язок (r= -0,62 p<0,05). Визначено, що у передчасно народжених дітей вміст гомоцистеїну у 1,3 рази вищий за його показник у доношених дітей як контрольної групи, так і групи порівняння. Проте, максимальні значення гомоцистеїну встановлено в групі передчасно народжених, хворих на менінгіт.

Для дослідження зв'язку між ознаками, які можуть супроводжувати розвиток оксидантного стресу (клінічно значущі предиктори), і рівнем гомоцистеїну як ймовірним індикатором сили оксидантного стресу, було використано лінійну множинну регресію.

Таблиця 1 – Вміст гомоцистеїну в сироватці крові новонароджених груп спостереження (M+m)

Показник	Контрольна група	Група порівняння		Основна група
		достроково народжені	народжені в строк	
Гомоцистеїн, мкмоль/л	9,56+ +1,42	13,06+ +0,67	9,71+ 1,31	17,10+ +1,13

Примітки: 1 – p < 0,05 в порівнянні з контролем; 2 – p <0,05, в порівнянні з достроково народженими групи порівняння; 3 – p <0,05, в порівнянні з народженими в строк групи порівняння

У проведеному дослідженні з 53 ознак, які вимірювались, було відібрано такі, що мали як високу клінічну значущість, так і задовольняли головним умовам проведення регресійного аналізу (відсутня кореляція між факторами, залишки були розподілені нормально та ін.). Розроблено декілька регресійних моделей, з яких обрано статистично значущу модель (p=0,04), найбільш відповідну до фактичних даних (R^2>>0) (**рис. 1**):

$$Y = 22{,}33^* + 0{,}008x_1 + 0{,}09x_2{}^* - 0{,}003x_3 + 0{,}16x_4{}^* - 0{,}13x_5 - 0{,}41x_6 \quad (1)$$

де певним змінним відповідають наступні ознаки:
Y – прогнозований рівень гомоцистеїну;
x_1 – білірубін;
x_2 – загальний білок;
x_3 – маса при народженні;
x_4 – кількість діб штучної вентиляції легенів (ШВЛ);
x_5 – оцінка по шкалі Апгар;
x_6 – термін гестації;
* коефіцієнти регресії значущі при рівні вірогідності p<0,05 (**рис. 1**)

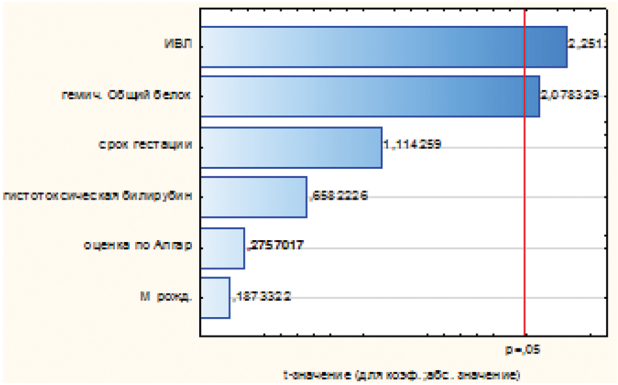


Рис. 1. Карта Парето коефіцієнтів регресії

Статистична значимість моделі, яку перевіряли за допомогою критерію Фішера (F=2,34), свідчить про наявність асоціації між показниками гомоцистеїну та вищевказаного набора змінних, що описують статус хворої дитини. Хоча, згідно шкали Чеддока, сила зв'язку між досліджуваними змінними слабка, в той же час, доведено, що виокремлена сукупність факторів значуще пов'язана з рівнем гомоцистеїну.

Аналіз статистичної значущості бета коефіцієнтів, які дозволяють порівняти відносні вклади кожної незалежної змінної в пророкування залежною змінною, показав, що найбільш інформативними є показники загального білку (p=0,04) та кількості діб штучної вентиляції легень (p=0,03) (**табл. 2**)

Таблиця 2 – Оцінка інформативності параметрів по коефіцієнтам множинної лінійної регресії

	M [95% CI]	Гомоцистеїн-t	Гомоцистеїн-p	Гомоцистеїн-β
Вільний член	22,32 [2,09; 42,57]	2,2	0,03	
гістотоксичний білірубін	0,008 [-0,02; 0,03]	0,66	0,51	-0,09
геміч.загальний білок	0,09 [0,003; 0,18]	2,08	0,04	0,28
М новонародж.	-0,003 [-0,003; 0,004]	0,19	0,85	-0,05
ШВЛ	0,16 [-0,18; 0,30]	2,25	0,03	0,32
оцінка по Апгар	-0,13 [-0,81; 1,07]	0,28	0,78	-0,04
строк гестації	-0,41 [-1,15; 0,32]	-1,11	0,27	-0,302

Рівняння регресії (**рис. 2**) описує характер зв'язку між рівнем гомоцистеїну Y та значущими предикторами x_1 та x_4 як прямий. При тому, підвищення рівня загального білку на 1 одиницю або зростання кількості діб ШВЛ на одну добу, може бути пов'язаний із зростанням рівня гомоцистеїну Y на величину 0,09 або 0,16 одиниць відповідно,

що, у свою чергу, може сприяти збільшенню ризику розвитку оксидантного стресу та появі менінгіту.

Напрям зв'язку між рівнем гомоцистеїну та гемоглобіном та строком гестації прямий, а з рівнем білірубіну зворотній.

Використання лінійного регресійного аналізу дозволило прогнозувати значення гомоцистеїну по відомих показниках однієї або декількох змінних-предикторів.

Розраховано коефіцієнти логістичної регресії і побудовано моделі порівняння:

$$Y = \frac{e^{-1.6+0.09x}}{1+e^{-1.6+0.09x}} \quad (2)$$

де x – рівень гомоцистеїна в крові новонародженого, а Y – значення вірогідності розвитку менінгіту.

Загальний вигляд регресії показує, що збільшення рівня гомоцистеїну збільшує вірогідність розвитку менінгіту у новонароджених.

На **рис. 2** представлений графік бінарної логістичної регресії побудований для функції (2).

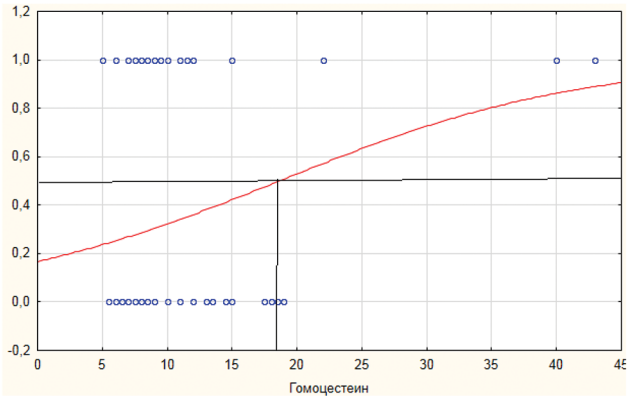


Рис. 2. Графік логістичної регресії залежності вірогідності захворювання менінгітом в умовах оксидантного стресу (від рівня гомоцистеїну)

Якість моделі визначалася підгонкою і перевірялася з використанням статистик χ^2 і статистики максимальної правдоподібності.

Хоча значення статистики максимальної правдоподібності відрізняється від 0 (log - likelihood=56,2), значення статистики для моделі χ2=5,1 (p = 0,02), з чого виходить, що предиктор статистично значимо впливає на результат.

Як видно з графіку (**рис. 2**), пороговому значенню 0,5 відповідає рівень гомоцистеїну приблизно 17,9 мкмоль/л. Це значення, яке співпадає зі значенням, запропонованим в Патенті України на корисну модель [10]. Таким чином, проведений аналіз дозволив підтвердити гіпотезу про пороговий рівень гомоцистеїну.

Проведено ROC аналіз, який дозволив оцінити діагностичну значущість рівня гомоцистеїну як індикатора оксидантного стресу та виразити її в деяких інтегральних показниках. Таке представлення робить можливим зручне порівняння ефективності пропонованої методики оцінки оксидантного стресу з такою у інших методів обстеження. З 6 побудованих нейронних мереж була вибрана модель з найбільшою площею під кривою (**рис. 3**).

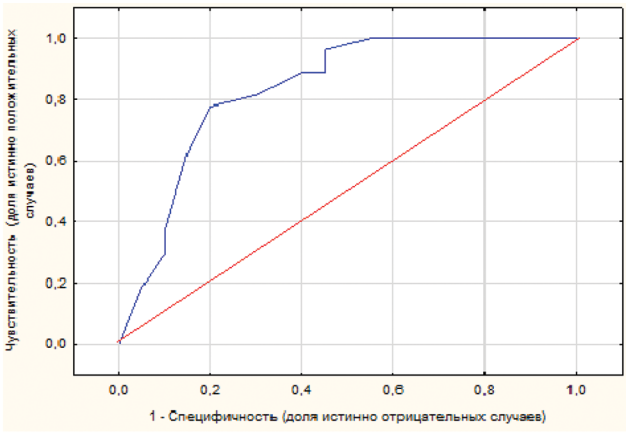


Рис. 3. ROC-крива для рівня гомоцистеїну

Побудована ROC-крива для хворих і здорових дітей показує залежність кількості вірно класифікованих позитивних результатів від кількості невірно класифікованих негативних результатів.

Таблиця 3 – Параметри ROC-кривої

2. MLP 1-8-2	
Площа	0,83
Поріг	0,61

Оскільки площа під кривою дорівнює 0,83, якість моделі хороша (**табл. 3**) і вона може бути використана в якості моделі для аналізу.

Як видно на ROC-кривої, порогове значення для гомоцистеїну дорівнює 0,61 (**табл. 3**), що є більш високим порогом, ніж 0,5. Згідно побудованої моделі логістичної регресії (**рис. 2**), це значення приблизно відповідає 20 мкмоль/л. Таким чином, збільшення порогу призвело до збільшення специфічності тесту. Оскільки менінгіт небезпечне захворювання, загрозливе для життя новонародженого, то збільшення рівня гомоцистеїну у сироватці крові у новонароджених, особливо у передчасно народжених з гіпоксично-ішемічним ураженням ЦНС, може вказувати на вірогідне ускладнення захворювання та наявність тяжкого запального процесу, що значно погіршує прогноз.

Таким чином, побудована ROC - крива для рівня гомоцистеїну може бути корисна для оцінці прогнозу стану новонароджених дітей з ГІУ ЦНС, ускладненим запальним процесом. Регулюючи поріг відсікання, можна використати її в якості системи підтримки ухвалення рішення як в ситуації що допускає гіпердіагностику, так і в якості конфірматорного тесту з більш високою специфічністю.

Наступним етапом статистичного аналізу була оцінка ризиків захворювання менінгітом на основі вибіркового дослідження, перевірка припущення про те, що у недоношених дітей рівень гомоцистеїну більше 17,9 збільшує ризик розвитку менінгіту.

У дослідженнях «випадок контроль» і рандомізованих, клінічних випробуваннях цільова вибірка не відбиває істинний стан популяції, кількість тих, що страждають від захворювання, що вивчається, і здорових дітей. У зв'язку з цим, в цьому дослідженні не було можливості визначити відношення ризиків і частоту виникнення захворювання. Тому, в ході аналізу відносний ризик оцінювався через відношення шансів (Odds Ratio). Наявні дані були представлені у вигляді чотирьохпольних таблиць (**табл. 4**)

Таблиця 4 – Розподіл новонароджених з підвищеним гомоцистеїном в основній групі і групі порівняння

	Рівень гомоцистеїну, >17,9 мкмоль/л	Рівень гомоцистеїну, <17,9 мкмоль/л	Всього
Менінгіт був присутнім	7	26	33
Менінгіту не було	7	29	36
Всього	14	55	69

Значення для усіх показників представлені в **таблиці 5**.

Таблиця 5 – Шанси знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі і групі порівняння

	Частота високого рівня гомоцистеїну, >17,9 мкмоль/л	95% інтервал
Менінгіт був присутнім	0,27	[0,19; 0,36]
Менінгіту не було	0,24	[0,14; 0,31]
Відмінність статистично не значима p>0.5		
Шанси в групі ризику		1:3

Шанси в групі ризику складають 1: 3. Це означає, що приблизно у 1 передчасно народженого з 3, у якого розвинувся менінгіт, рівень гомоцистеїну був більше 17,9 мкмоль/л. Тоді як у групі порівняння у 1 з 4 осіб.

З **таблиці 6** видно, що хоча значення відношення шансів Odds ratio більше одиниці, різниця ця невелика і близька до 1 (OR~1). Тому, попри те, що клінічна значущість існує, статистичну значущість асоціації (зв'язки) між розвитком менінгіту в групі передчасно народжених дітей і рівнем гомоцистеїну довести не вдалося.

Таблиця 6 – Шанси знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі і групі порівняння

Шанси	Значення
Шанс знайти підвищений гомоцистеїн в групі	0,27
Шанс знайти чинник ризику в групі порівняння	0,24
Відношення шансів (OR)	1,15
Стандартна помилка відношення шансів (S)	0,60
Довірчий інтервал (95% CI)	[0,35;3,61]

У той же час, порівняння основної групи і контролю (практично здорових новонароджених) дозволило отримати такі результати (**табл. 7**).

Таблиця 7 - Розподіл новонароджених з підвищеним гомоцистеїном в основній групі і групі контролю

	Рівень гомоцистеїну, >17,9	Рівень гомоцистеїну, <17,9	Всього
Менінгіт був присутнім	7	26	33
Менінгіту не було	1	33	34
Всього	8	59	67

Вірогідність присутності чинника ризику (підвищеного гомоцистеїну) в групі хворих менінгітом і в групі відносно здорових новонароджених розрахована в **таблиці 8**.

Таблиця 8 – Шанси знайти підвищений гомоцистеїн у новонароджених в основній групі і групі контролю

	Частота високого рівня гомоцистеїну, >17,9	95% інтервал
Менінгіт був присутнім	0,27	[0,19; 0,35]
Менінгіту не було	0,03	[0,01; 0,0.05]
Відмінність статистично значима p < 0,05		
Шанси в групі ризику		1:3

Вірогідність присутності чинника ризику (підвищеного гомоцистеїну) в групі хворих менінгітом і в групі відносно здорових новонароджених розрахована в **таблиці 9**.

Таблиця 9 – Відношення шансів новонароджених знайти підвищений гомоцистеїн в основній групі і групі контролю

Шанси	Значення
Шанс знайти підвищений гомоцистеїн в групі	8,89
Шанс знайти чинник ризику в групі порівняння	1,10
Відношення шансів (OR)	1,03
Стандартна помилка відношення шансів (S)	76,84
Довірчий інтервал (95% CI)	[1,03;76,84]

Отримані результати свідчать, що у передчасно народжених має місце гіпергомоцистеїнемія. Максимальний вміст гомоцистеїну в сироватці крові спостерігається при розвитку бактеріального менінгіта.

Надлишок гомоцистеїну також може індукувати каскад подій у нейронах гіпокампу, продукуючись у відповідь на виникнення гострого бактеріального менінгіту та накопичуючись в ЦНС, досягаючи нейротоксичних рівней [8, 9]. Розуміння патологічних механізмів неонатального ішемічного ушкодження головного мозку допоможе оптимізувати лікування та знизити ступінь його ураження.

Таким чином, визначення рівня гомоцистеїну дасть змогу швидко та достовірно визначити наявність розвитку гнійного менінгіту, і, не чекаючи результатів подальших обстежень, вчасно розпочати лікування, що знизить кількість ускладнень та летальних випадків.

Висновки

1. Проведений аналіз показав, що високий рівень гомоцистеїну в новонароджених може розглядатися, як статистично значимий індикатор оксидантного стресу і предиктор розвитку менінгіту у недоношених дітей.
2. Вірогідність розвитку менінгіту у передчасно народжених дітей із високим рівнем гомоцистеїну в 1,15 разів більше, ніж у доношених з синдромами ураження ЦНС ($p>0,05$) і в 8 разів вище ($p<0,05$), ніж у доношених відносно здорових дітей.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується проведення математичного аналізу оцінки рівня нітротирозину у сироватці крові як предиктора розвитку менінгіту у новонароджених з гіпоксично-ішемічним ураженням центральної нервової системи.

References

1. Vasileva MA, Potapova VE. Differentsialnaya diagnostika porazheniy TsNS u novorozhdennykh: znachenie likvorologicheskogo issledovaniya [Differential diagnosis of CNS lesions in newborns: the value of liquorological examination]. *Dostizheniya fundamentalnoy, klinicheskoy meditsiny i farmatsii: materialy 72-y nauch ses sotr un-ta, 25-26 Jan 2017 g. Vitebsk: VGMU*, 2017, 2017: 246-248. [Russian]
2. Izyumets OI, Layko LI, Gomon RA, Dobizha MV, Nezhivenko TP, Shamray IE. Gipoksicheski-ishemicheskie povrezhdeniya tsentralnoy nervnoy sistemy u novorozhdennykh [Shamrai IE. Hypoxic-ischemic damage to the central nervous system in newborns]. *Sovremennaya pediatriya*. 2013; 7: 136-139. [Russian]
3. Namazova-Baranova LS, Deev IA, Kobyakova OS, Kulikova KV, Kulikov ES, Zhelev VA. Osobennosti somaticheskoy patologii u detey s nizkoy, ochen nizkoy i ekstremalno nizkoy massoy tela pri rozhdenii v razlichnye vozrastnye periody zhizni [Features of somatic pathology in children with low, very low and extremely low birth weight at different age periods of life]. *Byulleten sibirskoy meditsiny.* 2016; 15(4): 140-149. [Russian] doi: 10.20538/1682-0363-2016-4-140-149
4. Blinov DV. Sovremennye podkhody k patogenezu i prognozirovaniyu iskhodov gipoksicheski-ishemicheskogo porazheniya TsNS v perinatalnom periode [Modern approaches to the pathogenesis and prediction of the outcomes of hypoxic-ischemic CNS damage in the perinatal period]. *Akusherstvo, ginekologiya i reproduktsiya*. 2012; 6(3): 34-38. [Russian]
5. Makarenko MV, Govseev DA, Skirda II, Ryzhova OA, Sysa ON. Uroven gomotsisteina i sostoyanie gemostaza kak sopryazhennye markery blagopoluchiya fetoplatsentarnogo obmena [The level of homocysteine and the state of hemostasis as conjugate markers of the well-being of fetoplacental metabolism]. *Zdorove zhenshchiny*. 2015; 6(102): 94-96. [Russian]
6. Afonaseva TM. Endotelialnaya disfunktsiya. Vozmozhnosti ranney diagnostiki [Endothelial dysfunction. Early diagnosis possibilities]. *The Journal of scientific articles "health and education Millenium"*. 2016; 18(11): 101-104. [Russian]
7. Perła-Kaján J, Twardowski T, Jakubowsk H. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*. 2007; 32(4): 561-572. doi: 10.1007/s00726-006-0432-9
8. Morettia R, Dal Benb M, Gazzinb S and Tiribellib C. Homocysteine in Neurology: From Endothelium to Neurodegeneration. *Curr Nutr Food Science*. 2017; 13: 163-175.
9. Coimbra RS, Calegare BFrA, Talitah MSC, Vânia D'A. A putative role for homocysteine in the pathophysiology of acute bacterial meningitis in children. *BMC Clin Pathol.* 2014; 14: 43. doi: 10.1186/1472-6890-14-43
10. *Patent 137635 Ukraine*, МПК (2006): G01N 33/00, G01N 33/50 (2006.01). Sposib rannoyi diagnostyky gniynogo meningitu u novonarodzhenykh, shcho narodylys peredchasno [A method for early diagnosis of purulent meningitis in premature infants] / Martynyuk VYu, Lezhenko GO, Volotko LO. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Martynyuk Volodymyr Yuriyovych (UA). № u201904976; zayavl 10.05.2019; opubl 25.10.2019. Byul № 20. [Russian]

УДК 616.831.9-002-06:616.8-009-053.3]-07:577.112.386.2]:517

МАТЕМАТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ОЦЕНКИ УРОВНЯ ГОМОЦИСТЕИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ КАК ПРЕДИКТОРА РАЗВИТИЯ МЕНИНГИТА У НОВОРОЖЕННЫХ С ГИПОКСИЧЕСКИ-ИШЕМИЧЕСКИМ ПОВРЕЖДЕНИЕМ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Волотко Л. А.

Резюме. Основной причиной развития неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии является гипоксия, которая приводит к нарушению окислительных процессов и развитию ацидоза, снижению энергетического баланса клетки, избытку возбуждающих нейромедиаторов, нарушению метаболизма глии и нейронов. Избыток гомоцистеина может индуцировать каскад событий в нейронах гиппокампа, за счет образования в ответ на возникновение острого бактериального менингита и накапливаясь в центральной нервной системе, достигая нейротоксических уровней. Понимание патологических механизмов неонатального ишемического повреждения головного мозга поможет оптимизировать лечение и снизить степень поражения центральной нервной системы.

Цель исследования – оценить уровень гомоцистеина в сыворотке крови как предиктора развития менингита у новорожденных с гипоксически-ишемическим поражением центральной нервной системы с использованием математического анализа.

Материалы и методы исследования: клинико-анамнестические (данные субъективного и объективного обследования), лабораторные (биохимические, иммунологические методы, метод иммуноферментного анализа), инструментальные (нейросонография), методы математической статистики. Статистическую обработку всех полученных результатов проводили с использованием лицензионного пакета программ Statistica 13.0 (StatSoftInc, серийный номер JPZ8041382130ARCN10-J) и MS Excel.

Установлено, что направление связи между уровнем гомоцистеина и гемоглобином и сроком гестации прямой, а с уровнем билирубина обратный. Использование линейного регрессионного анализа позволило прогнозировать значение гомоцистеина по известным значениям одной или нескольких переменных-предикторов. Был проведен ROC анализ, который позволил оценить диагностическую значимость уровня гомоцистеина как индикатора оксидантного стресса и выразить ее в некоторых интегральных показателях.

Проведенный анализ показал, что высокий уровень гомоцистеина у новорожденных может рассматриваться как статистически значимый индикатор оксидантного стресса и предиктор развития менингита у недоношенных детей. Вероятность развития менингита у преждевременно рожденных детей с высоким уровнем гомоцистеина в 1,15 раз больше, чем у доношенных с синдромами поражения центральной нервной системы ($p > 0,05$) и в 8 раз выше ($p < 0,05$), чем у доношенных относительно здоровых детей.

Ключевые слова: гомоцистеин, гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, менингит, ROC анализ, линейный регрессионный анализ.

UDC 616.831.9-002-06:616.8-009-053.3]-07:577.112.386.2]:517

Mathematical Analysis of Evaluating the Homocystein Level in Serum as a Predictor of Meningitis Development in Newborn with Hypoxic-Ischemic Injury of the Central Nervous System

Volotko L. O.

Abstract. The main reason for the development of neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy is inadequate oxygen supply to brain tissue, due to a combination of hypoxemia and ischemia. Hypoxia leads to disruption of oxidative processes and the development of acidosis, decreased energy balance of the cell, an excess of excitatory neurotransmitters, impaired metabolism of glia and neurons. Excess homocysteine can also induce a cascade of events in hippocampal neurons, producing in response to acute bacterial meningitis and accumulating in the central nervous system, reaching neurotoxic levels. Understanding the pathological mechanisms of neonatal ischemic Brain injury will help optimize treatment and reduce the degree of hypoxic-ischemic damage.

The purpose of the study was to assess the level of homocysteine in the blood serum as a predictor of the development of meningitis in newborns with hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system using mathematical analysis.

Material and methods. The following research methods were used in the course of work: clinical-anamnestic (subjective and objective examination data), laboratory (biochemical, immunological method, enzyme-linked immunosorbent assay method), instrumental (neurosonography), methods of mathematical statistics.

Statistical processing of all obtained results performed on a personal computer using the license software package Statistics 13.0 (StatSoftInc, serial number JPZ8041382130ARCN10-J) and MS Excel. We used the following methods of statistical analysis in the study: descriptive statistics, parametric and nonparametric methods of comparison of mean groups, correlation analysis, multiple linear and logistic regression analysis, utility statistics: odds ratio, relative risk, ROC analysis.

Results and discussion. The relationship between homocysteine and hemoglobin and gestational age was found to be direct and reversed with bilirubin. The use of linear regression analysis allowed predicting the value of homocysteine by known values of one or more predictor variables. A ROC analysis was performed to assess the diagnostic significance of homocysteine levels as an indicator of oxidative stress and to express it in some integral indicators.

Conclusion. The analysis showed that high levels of homocysteine in newborns can be considered as a statistically significant indicator of oxidative stress and a predictor of meningitis in premature infants. The probability of developing meningitis in premature infants with high homocysteine levels is 1.15 times higher than in full-term infants with central nervous system lesions ($p > 0.05$) and 8 times higher ($p < 0.05$) than in full-term relatively healthy infants.

Keywords: hypoxic-ischemic encephalopathy, meningitis, homocysteine, ROC analysis, linear regression analysis.

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

Стаття надійшла 30.09.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.110
УДК 616.12-008.331.1+616.72-002.77]:616.124.2-008
Іващук Ю. В.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЛІВОГО ШЛУНОЧКА У ХВОРИХ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ТА РЕВМАТОЇДНИМ АРТРИТОМ ПІД ВПЛИВОМ РІЗНИХ СХЕМ ЛІКУВАННЯ

ДЗ «Запорізька медична академія післядипломної освіти» МОЗ України
z.doctor.yuliya@gmail.com

Гіпертонічна хвороба вважається однією з найбільш розповсюджених захворювань у світі і ведуча причина смертності та інвалідності від серцево-судинних захворювань серед населення. Дослідження останніх років свідчать про те, що більш високу летальність мають хворі з гіпертонічною хворобою у поєднанні з ревматоїдним артритом.

У дослідженні порівнювали вплив тривалої терапії валсартаном в комбінації з індопамідом і амлодипіном на структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка і рівень артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертонію у поєднанні з ревматоїдним артритом.

В дослідження були включені хворі на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ревматоїдним артритом. До першої групи увійшли 17 хворих, які приймали валсартан у дозі 80 мг на дому. До другої групи увійшли 17 хворих, які були переведені на додатковий прийом препарату індапаміду у дозі 1,5 мг. Третю групу склали 18 хворих яким доза амлодипіну була збільшена з 5 до 10 мг. Досліджували добовий профіль артеріального тиску та ремоделювання лівого шлуночка. Після аналізу впливу 4-тижневої монотерапії валсартану у дозі 80 мг/добу на рівень артеріального тиску і добовий профіль АТ виявлено, що артеріальний тиск значно знизився на –14,1±2,2 / -8,2±1,4 мм рт. ст. (Р <0,01), середньодобові значення артеріального тиску САТ (24) – на 15,1±2,4 мм рт. ст. (Р <0,001), ДАТ (24) на 89±1,7 мм рт. ст. (Р <0,001), денні і нічні середні значення і показників САТ і ДАТ. Монотерапії амлодіпіном (10 мг/добу), призвела до нормалізації тиску у 9 з 15 хворих (60%). Цільовий рівень 24-годинного артеріального тиску досягнутий у 6 (40%) хворих.

Терапія валсартаном і його комбінацією з індапамідом призвела до регресу гіпертрофії лівого шлуночка у всіх хворих, нормалізації геометрії лівого шлуночка – у 33% хворих. З 24 хворих з концентричною гіпертрофією лівого шлуночка у (25%) відбулася нормалізація індексу маси міокарда лівого шлуночка і геометрії лівого шлуночка, у 4 (17%) хворих гіпертрофією лівого шлуночка стала ексцентричною, у 1 (4%) – перейшла в концентричне ремоделювання, у 10 (54%) – залишилася без змін. Валсартан і його комбінація з індапамідом у даних хворих призвела до регресу гіпертрофії лівого шлуночка, нормалізації геометрії лівого шлуночка у 33% хворих, поліпшенню діастолічної функції лівого шлуночка у 88,2%.

Ключові слова: гіпертрофія лівого шлуночка, артеріальний тиск, систолічний артеріальний тиск, діастолічний артеріальний тиск.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота проведена у рамках НДР «Перебіг артеріальної гіпертензії з запальними захворюваннями легень та суглобів як прояви коморбідності: традиційні та додаткові фактори ризику кардіоваскулярних подій, механізми розвитку діагностики, лікування» № державної реєстрації 115U000658.

Вступ. Гіпертонічна хвороба (ГХ) – одне з найбільш розповсюджених захворювань у світі і ведуча причина смертності та інвалідності від серцево-судинних захворювань (ССЗ) серед населення [1]. Хворі на гіпертонічну хворобу (ГХ) мають в 2 рази вищий рівень серцево-судинних захворювань (інсульт, ішемічна хвороба серця (ІХС) і смертності ніж люди, які не страждають на ГХ [2]. Ризик розвитку ССЗ у осіб із ГХ визначається не тільки рівнем артеріального тиску (АТ), але і наявністю ураження органів-мішеней, таких як гіпертрофія міокарда лівого шлуночка (ГМЛШ), ураження нирок, атеросклероз судин, а також асоційованих клінічних станів (установлені ССЗ, цукровий діабет) і факторів ризику ССЗ. Дослідження останніх років свідчать про те, що більш високий ризик серцево-судинних ускладнень і летальності мають хворі з гіпертонічною хворобою у поєднанні з ревматоїдним артритом.

Ревматоїдний артрит – це одне з найбільш поширених в світі аутоімунних захворювань, що призводить до ранньої інвалідизації, в зв'язку з чим необхідність вдосконалення підходів до клінічної тактики ведення таких пацієнтів очевидна. [3]. Своєчасне і адекватне лікування коморбідних станів здатне покращити прогноз життя і знизити ризик розвитку ускладнень. Хоча первинною метою лікування хворих на ГХ є адекватний контроль артеріального тиску та медикаментозне лікування, яке в кінцевому підсумку знизить захворюваність

і смертність. Широке використання антигіпертензивних засобів привело за останні десятиліття до значного зниження серцево-судинної захворюваності і смертності, проте їх рівень все ще залишається високим [4]. Зниження поширеності ССЗ, пов'язане з лікуванням ГХ відбулося, в основному, за рахунок зменшення частоти розвитку інфаркту міокарда (ІМ) та інсульту, тоді як часта розвитку хронічної серцевої недостатності (ХСН) продовжує зростати [5]. У половині випадків коморбідна патологія призводить до швидкого розвитку ХСН, в основі якої лежить діастолічна дисфункція гіпертрофованого лівого шлуночка (ЛШ) при його нормальній фракції викиду. Регрес ГЛШ на фоні лікування ГХ може сприяти не тільки запобігання розвитку ХСН, а й зниження комбінованого ризику серцево-судинних подій [6]. Сучасні вимоги до антигіпертензивної терапії включають в себе не тільки нормалізацію АТ, а й органопротекторну дію за рахунок впливу на нейрогуморальні системи (симпато-адреналової, ренінангіотензіновую) [7]. Здатність впливати на нейрогуморальну ланку патогенезу (ураження органів мішеней) доведена для інгібіторів ангіотензинперетворюючого ферменту (іАПФ) та антагоністів ангіотензинових рецепторів ангіотензина II (АРА). Однак передбачається, що АРА забезпечують більш виражену органопротекторну дію [8]. В Українських рекомендаціях по веденню хворих на ГХ за 2018 рік зазначено, що іАПФ і АРА більш ефективні щодо регресу ГЛШ, в тому числі за рахунок впливу на розвиток міокардіального фіброзу [10-11].

Антагоністи кальцію (АК) є однією з найбільш добре вивчених груп антигіпертензивних препаратів. Для дигідропіридинових АК в останніх рекомендаціях збережені всі показання (ізольована систолічна АГ, похилий вік, стенокардія, атеросклероз периферичних артерій, вагітність) і додалося нове – ГЛШ. При наявності у хворого ГЛШ лікар з рівною підставою може вибрати і призначити іАПФ, АРА та дигідропіридинові АК.

Амлодипін – дигідропіридиновий АК другого покоління. Висока ефективність і добра переносимість цього препарату, а також зручність призначення (1 раз на добу) сприяє використанню його в якості стандарту АК в численних контрольованих досліджень тривалого лікування ГХ і ІХС [16, 19-21]. При плануванні даного дослідження було припущено, що включення амлодипіну як препарат порівняння дозволить оцінити антигіпертензивну ефективність валсартану і виявити наявність або відсутність у нього додаткового впливу на регрес ГЛШ у хворих з коморбідною патологією.

Мета дослідження – порівняти вплив тривалої терапії валсартаном в комбінації з індопамідом і амлодипіном на структурно-функціональний стан міокарда лівого шлуночка і рівень артеріального тиску у хворих на артеріальну гіпертонію у поєднанні з ревматоїдним артритом.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження увійшли 52 хворих ГХ I-II ст. (I ст. -15 хворих, II ст. - 37 хворих), які проходили лікування на базі КУ «Міська клінічна лікарня № 10», ревматологічне відділення. Серед них було 20 жінок і 32 чоловіків у віці 40-65 років (середній вік 52,7±1,2 року), середня тривалість ГХ склала 15,3±1,2 років, середній індекс маси тіла - 29,5±0,5 кг / м1, АТ - 159,7±2, б / 101,1±1,5 мм рт. ст.

У дослідження були включені хворі на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ревматоїдним артритом, які за даними ехокардіографії (ЕхоКГ), мали гіпертрофію лівого шлуночка. Діагноз «Артеріальна гіпертензія» встановлювали згідно з рекомендаціями української асоціації кардіологів із профілактики та лікування артеріальної гіпертензії 2018 р. Діагноз «Ревматоїдний артрит» встановлювали згідно з класифікацією асоціації ревматологів України та діагностичних критеріїв американського коледжу ревматологів (ACR/EULAR) 2010 р.

Критеріями включення були:

- вік 40–65 років;
- наявність верифікованого діагнозу АГ I–II стадії, 1–2-го ступеня;
- наявність верифікованого діагнозу РА;
- стабільна базисна терапія з приводу РА (тривалістю >6 міс) та АГ (протягом ≥1 міс);
- одержання добровільної інформованої згоди на участь у дослідженні.

Критеріями виключення були:

- вік >65 років;
- вторинні форми АГ;
- ендокринні захворювання;
- гостре порушення мозкового кровообігу (ГПМК);
- ІХС;
- серцева недостатність;
- порушення ритму серця (часта екстрасистолія, фібриляція передсердь);
- захворювання нирок;
- порушення функції печінки (рівні білірубіна і/ або печінкових ферментів в 2 і більше разів вище норми);
- ангіоневротичний набряк в анамнезі.

Під час спостереження усі пацієнти дотримувалися базисної антигіпертензивної терапії із застосуванням сартанів, антагоністів кальцію, діуретиків, ліпідознижувальних препаратів (за необхідності), що не змінювалася протягом терміну дослідження. Як базисну терапію РА метотрексат отримували 26 (65%) хворих, середня доза метотрексату становила 12,13±3,56 мг/тиждень, середня тривалість лікування – 5,06±2,74 року.

Глюкокортикоїди отримували 14 (35%) хворих, середня добова доза із розрахунку на метилпреднізолон на момент дослідження становила 6,05±2,83 мг, середня тривалість лікування – 4,16±2,52 року.

Хворі були розподілені на 3 групи: до першої групи увійшли 17 хворих з гіпертонічною хворобою у поєднанні з ревматоїдним артритом, які приймали валсартан у дозі 80 мг на дому.

До другої групи увійшли 17 хворих, які із-за недостатньої ефективності монотерапії валсартаном у дозі 80 мг/добу протягом 4-х тижнів були переведені на додатковий прийом препарату індапаміду у дозі 1,5 мг.

Третю групу склали 18 хворих яким доза амлодипіну була збільшена з 5 до 10 мг через недостатній гіпотензивний ефект. Досліджувані препарати пацієнти приймали вранці в один і той же час (**табл. 1**).

У всіх хворих визначали добовий профіль артеріального тиску (АТ) за допомогою системи моніторування артеріального тиску АВРМ-4 (Meditech, Угорщина), який автоматично вимірював і зберігав величини артеріального тиску протягом 24 год з інтервалами 15-30 хвилин з 6 до 23 години і 30-60 хвилин з 23 до 6 години ранку.

У добовому профілі АТ (ДПАД) розраховували середні за часом значення систолічного артеріального тиску (САТ) і діастолічного АТ (ДАТ) за три тимчасових проміжки - 24 години, день і ніч; пульсовий АТ (ПАТ) розраховували як різницю САТ і ДАТ (підвищеним вважали ПАТ > 53 мм рт.ст.).

Вираженість добового ритму АТ оцінювали за ступенем нічного зниження (СНЗ) САТ і ДАТ, який розраховувався між середніми величинами АТ за день і ніч, співвідношенню із середніми денними величинами АТ у відсотках. Оцінку структурно-функціонального стану міокарда ЛШ проводили методом ехокардіографії (ЕХО-КГ) з визначенням розмірів порожнин, товщини міжшлуночкової перегородки (ТМЖП) і задньої стінки (ТЗС) ЛШ. Масу міокарда ЛШ розраховували за формулою і індексували до площі поверхні тіла (ІММЛШ, г / м^2). За ГЛШ приймалися ІММЛШ> 100 г / м^2 у жінок і> 120 г / м^2 у чоловіків.

Ремоделювання ЛШ оцінювали по відносній товщині ЛШ (ВТЛШ) – співвідношення суми товщини міжшлуночкової перегородки (ТМШП) і товщини задньої стінки (ТЗС) до кінцево-діастолічного розміру ЛШ. За норму вважали показник відносної товщини стінки (ВТС) <0,45. Виділяли наступні види ремоделювання:

1) концентричне – нормальний індекс маси міокарда лівого шлуночка (ММЛШ) і ТЗС >0,45;
2) концентрична гіпертрофія – збільшення ІММЛШ і ТЗС (>0,45);
3) ексцентрична гіпертрофія – збільшення ІММЛШ при нормальній ЗТС (<0,45).

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

Статистичну обробку даних проводили з використанням пакета комп'ютерних програм Statistical 10 for Windows. При проведенні параметричного аналізу використовували парний і непарний t-критерій Стьюдента. Для оцінки достовірності міжгрупових відмінностей використовували непарний непараметричний метод аналізу Манна-Уїтні. Оцінку динаміки на фоні лікування проводили з використанням парного непараметричного методу аналізу за Вілкоксоном. Для виявлення взаємозв'язку між показниками добового профілю АТ та структурно-функціонального стану міокарда ЛШ застосовували метод лінійного кореляційного аналізу за Спірманом, і множинний регресовий аналіз. Використовували загальноприйняті критерії достовірності Результати представлені у вигляді M±m, відмінності вважали достовірними при p <0,05.

Таблиця 1 – Клінічна характеристика хворих ГХ+РА

Показник	1 група	2 група	3 група	1 і 2 групи
Кількість хворих	17	17	18	34
Чол/жін	4/13	10/7	12/6	14/20
Вік, роки	52,8±2,2	52,8±2,0	52,3±2,3	52,9±1,3
Тривалість ГХ, роки	13,1±2,5	16,8±2,1	16,2±1,7	14,8±1,6
Офісне САД, мм рт.ст.	155,2±2,8	160,6±5,3	163,3±4,9	157,9±3,0
Офісне ДАД, мм рт.ст.	97,5±2,2	100,9±2,1	104,9±3,1	99,2±1,5
Індекс маси міокарда ЛШ, г/м кв.	124,1±5,9*	137,8±4,1	133,1±3,0	130,9±3,7
Відносна товщина стінок ЛШ	0,454±0,01	0,472±0,007	0,461±0,01	0,463±0,006
Співвідношення наповнення ЛШ (А/Е)	0,79±0,06	0,79±0,06	0,79±0,06	0,79±0,04

Примітка: *Достовірність відмінностей p<0,05

Результати дослідження. При вивченні аналізу впливу 4-тижневої мо-

нотерапії валсартану у дозі 80 мг/добу на рівень артеріального тиску і добовий профіль АТ виявлено статистично значуще зниження артеріального тиску на -14,1±2,2 / -8,2±1,4 мм рт. ст. (Р <0,01), середньодобових значень АТ САТ (24) на 15,1±2,4 мм рт. ст. (Р <0,001), ДАТ (24) на 89±1,7 мм рт. ст. (Р <0,001), денних і нічних середніх значень і показників САТ і ДАТ. Варіабельність АТ і початково нормальний добовий профіль на тлі лікування не змінювалися. Нормалізація АТ спостерігалась у 17 (50%) хворих, а за даними СПАТ – у 44,1% хворих у денні години і 29,4% – в нічні.

У групі хворих, які не досягли цільового рівня офісного АТ на тлі 4-тижневої монотерапії валсартаном відмічено зниження середніх значень САТ і ДАТ, а також збільшення частоти концентричної гіпертрофії ЛШ (93,7%) – найбільш прогностично несприятливого типу.

Комбінована терапія валсартаном з індапамідом була проведена у 17 хворих, які не досягли нормалізації АТ на тлі 4-тижневої монотерапії валсартаном. Додавання індапаміду через 4 тижні призвело до подальшого зниження середніх значень АТ в нічний час, поліпшенню добового ритму АТ і збереженню нормального ступеня нічного зниження АТ.

Аналіз впливу 4-тижневої монотерапії амлодіпіном (середня доза якого становила 10 мг / добу) у 15 хворих виявив зниження артеріального тиску на 24,1±3,6 / 15,2±2,3 мм рт. ст. (Р <0,01) і його нормалізацію у 9 з 15 хворих (60%). За даними ДМАТ виявлено значне зниження САТ і ДАТ протягом 24 годин, як в денний так і в нічний часи. Цільовий рівень 24-годинного АТ досягнутий у 6 (40%) хворих.

Варіабельність САТ і ДАТ на тлі терапії амлодипіном не змінювалася. Терапія амлодипіном не змінювала добового ритму АТ і СНЗ САД і в цілому по групі залишалася недостатньою.

Монотерапія валсартаном в комбінації з індапамідом призвела до зменшення ІММЛШ, ТМШП і ТЗС ЛШ, кінцево-діастолічного розміру (КДР) ЛШ, що супроводжувалося зменшенням ВТС ЛШ і покращенням його геометрії. Зниження ІММЛШ відбувалося за рахунок зменшення ТЗС ЛШ (r = 0,52, p <0,01), і ТМШП (r = 0,44, p <0,05) (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Вплив монотерапії валсартану в комбінації з індапамідом на структурно-функціональний стан міокарду ЛШ у хворих ГХ+РА (M±m)

Показник	До лікування	Після лікування	Дельта %	p
ТМШП, см	1,22+0,02	1,15+0,02	-5,4+0,9	<0,001
ТЗС, см	1,15+0,02	1,08+0,02	-6,2+1,2	<0,001
КДР, см	5,11+0,08	4,97+0,07	-2,6+0,7	<0,001
ІММЛШ, г/м^2	124,+5,9	108,2+5,4	-12,8+1,0	<0,001
ВТС	0,46+0,01	0,44+0,01	-4,5+2,0	<0,001

Примітка: *Достовірність відмінностей p<0,05

Терапія амлодипіном призвела до достовірного зменшення ТЗС і ІММЛШ. Зменшення ІММЛШ більше ніж на 10% (переважно за рахунок зменшення КДР) (**табл. 3**). Зменшення ВТС виявлено у 10 (66,7%) хворих, збільшення – у 5 (13,3%) хворих, нормалізація ІММЛШ і геометрії ЛШ – у 3 (20%).

Таблиця 3 – Вплив терапії амлодипіном на структурно-функціональний стан ЛШ

Показник	На початку	Після терапії	Дельта %	Р
ТМШП, мм	1,23+0,02	1,22+0,23	-1,6+1,3	нд
ТЗС, мм	1,19+0,02	1,14+0,02	-5,1+0,8	<0,001
КДР, см	5,29+0,1	5,2+0,1	-1,4+1,6	нд
ІММЛШ, г/м^2	133,1+3,0	124,7+3,8	-6,7+2,4	<0,05
ВТС	0,46+0,01	0,45+0,01	-5,1+2,2	нд

Примітка: *Достовірність відмінностей p<0,05

Терапія валсартаном і його комбінацією з індапамідом призвела до регресу ГЛШ у всіх хворих, нормалізації геометрії ЛШ – у 33% хворих. З 24 хворих з концентричною ГЛШ у (25%) відбулася нормалізація ІММЛШ і геометрії ЛШ, у 4 (17%) хворих ГЛШ стала ексцентричною, у 1 (4%) – перейшла в концентричне ремоделювання, у 10 (54%) – залишилася без змін.

При кореляційному аналізі динаміки ІММЛШ на тлі терапії амлодипіном виявлено зв'язок із зменшенням КДР (r = 0,85; p <0,0001). Таким чином, терапія амлодипіном призвела до регресу ГЛШ переважно за рахунок зменшення КДР.

Обговорення отриманих результатів. Актуальність проблеми коморбідності терапевтичних хворих зумовлена тенденцією до всезагального постаріння населення та збільшенням тривалості життя. За останні роки доведено, що серцево-судинні ускладнення при коморбідних станах досягає 55-60% від загальної популяції, а саме поєднанні гіпертонічної хвороби і ревматоїдного артриту [13]. Структурно-функціональний стан лівого щлуночка значно змінюється в сторону прискорення його ремоделювання. Встановлено, що хворі гіпертонічною хворобою в поєднанні з РА мають патологічні типи ремоделювання, які зустрічаються майже в 95% випадків. Найбільш часто зустрічається концентрична гіпертрофія, рідше ексцентрична гіпертрофія та концентричне ремоделювання [14]. Коморбідні стани потребують корекції гіпотензивної терапії. На прикладі даного дослідження, у групі хворих, які не досягли цільового рівня офісного АТ на тлі 4-тижневої монотерапії валсартаном відмічено збільшення частоти концентричної гіпертрофії ЛШ (93,7%) – найбільш прогностично несприятливого типу. Але терапія валсартаном і його комбінацією з індапамідом призвела до регресу ГЛШ у всіх хворих, нормалізації геометрії ЛШ - у

33% хворих. З 24 хворих з концентричною ГЛШ у (25%) відбулася нормалізація ІММЛШ і геометрії ЛШ, у 4 (17%) хворих ГЛШ стала ексцентричною, у 1 (4%) – перейшла в концентричне ремоделювання, у 10 (54%) – залишилася без змін [2].

Далі, при дослідженні даної роботи та вивченні аналізу впливу 4-тижневої монотерапії валсартану у дозі 80 мг/добу на рівень артеріального тиску і добовий профіль АТ виявлено статистично значуще зниження артеріального тиску на -14,1±2,2 / -8,2±1,4 мм рт. ст. (Р <0,01), середньодобових значень АТ САТ (24) на 15,1±2,4 мм рт. ст. (Р <0,001), ДАТ (24) на 89±1,7 мм рт. ст. (Р <0,001), денних і нічних середніх значень і показників САТ і ДАТ. Варіабельність АТ і початково нормальний добовий профіль на тлі лікування не змінювалися. Нормалізація АТ спостерігалась у 17 (50%) хворих, а за даними СПАТ – у 44,1% хворих у денні години і 29,4% – в нічні.

Додавання індапаміду призвело до подальшого зниження середніх значень АТ в нічний час, поліпшенню добового ритму АТ і збереженню нормального ступеня нічного зниження АТ.

Аналіз впливу 4-тижневої монотерапії амлодіпіном (середня доза якого становила 5 мг/добу) і індопамідом у 15 хворих виявив зниження артеріального тиску на 24,1±3,6 / 15,2±2,3 мм рт. ст. (Р <0,01) і його нормалізацію у 9 з 15 хворих (60%). За даними ДМАТ виявлено значне зниження САТ і ДАТ протягом 24 годин, як в денний так і в нічний часи. Цільовий рівень 24-годинного АТ досягнутий у 6 (40%) хворих. Один з наукових мета-аналізів про вивчення добового моніторингу артеріального тиску, продемонстрував, що пацієнти з гіпертонічною хворобою у поєднанні з ревматоїдним артритом повинні отримувати терапію з включенням адекватних доз статинів [11]. У нашому дослідженні привертає увагу зміни фракцій холестерину після лікування розувастатином у дозі 20 мг на добу. Вищезазначені показники ймовірно відрізнятимуться від попередніх даних. Тому, досліджуючи позитивний чи негативний вплив статинів на стан хворих, дасть змогу використовувати підібрану схему медикаментозної корекції для даної групи пацієнтів у майбутньому.

Взаємодія між хронічним запаленням, його ступенем та традиційними факторами кардіоваскулярного ризику (ІХС стенокардії, інфаркту міокарда, інсульту) у популяції ревматологічних пацієнтів залишається не зовсім зрозумілою. Тому, в останній час приділяється увага вивченню імуноферментної діагностики, а саме роль неспецифічного запального процесу у ремоделюванні міокарда та розвитку ГЛШ [6] Вважають, що висока продукція прозапальних цитокінів сприяє апоптозу кардіоміоцитів і може відігравати важливу роль в ремоделюванні міокарда [12]. У подальшому це представляє інтерес до поглибленого вивчення ранньої діагностики коморбідних станів.

Висновки

1. Терапія валсартаном і його комбінація з індапамідом у хворих на гіпертонічну хворобу у поєднанні з ревматоїдним артритом, призвела до регресу ГЛЖ у всіх хворих, нормалізації геометрії ЛШ у 33% хворих, поліпшенню діастолічної функції ЛШ у 88,2%.
2. Терапія валсартаном (80мг/добу) протягом 4 тижнів призвела до зниження офісного АТ середньодобових значень систолічного артеріального тиску, діастолічного, денних і нічних середніх значень.
3. Приєднання до терапії індапаміду призвело до подальшого зниження середніх значень АТ в нічний час, збільшило число хворих, які досягли нормалізації АТ з 50 до 75%, тоді як терапія амлодипіном не змінювала вираженість добового ритму АТ і ступінь нічного зниження САТ і в цілому по групі залишалася недостатньою.

Перспективи подальших досліджень. З урахуванням виявлених особливостей добового профілю артеріального тиску, у пацієнтів на гіпертонічну хворобою у поєднанні з ревматоїдним артритом, а також особливостей ремоделювання лівого шлуночка у даній когорті хворих, у подальшому представляється доцільним вивчення інших особливостей. А саме: ремоделювання артеріальних судин, даної коморбідної патології, на фоні різних схем лікування гіпотензивними препаратами, ліпідного спектру крові у даних груп пацієнтів з подальшими рекомендаціями корекції доз статинів.

Також, особливу увагу привертає, вивчення зміни рівня імунозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-10, и ФНПα) у хворих на ревматоїдний артрит з артеріальною гіпертензіє до і після лікування гіпотензивними препаратами з включенням середніх доз розувастатину для корекції дисліпідемії у даної групи хворих.

References

1. Dong JY, Qin LQ, Zhang Z. Effect of oral L-arginine supplementation on blood pressure: a meta-analysis of randomized, double-blind, place-bcontrolled trials. *Am Heart J*. 2016; 162(6): 959-965.
2. Alekseeva GA. Osobennosty pokazateloj ehokardyografyy u bolnih revmatoydnym artrytom [Features of echocardiography index in patients with rheumatoid arthritis]. *Tavrycheskyj medyko-byologycheskyj vestnyk*. 2011; 1: 7-10. [Russian]

3. Panoulas VF, Douglas KM, Milionis HJ, Stavropoulos-Kalinglou A, Nightingale P, Kita MD, et al. Prevalence and associations of hyper- tension and its control in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017; 46(9): 1477-1482. doi: 10.1093/rheumatology/kem169
4. Avest E, Stalenhoef AFH, de Graaf J. What is the role of noninvasive measurements of atherosclerosis in individual cardiovascular risk prediction? *Clin Sci (Lond).* 2017; 112: 507-516.
5. Rekomendatsiyi z likuvannya arterialnoyi gipertoniyi. ESH / ESC 2017. Pereklad RKO [Recommendations for the treatment of hypertension. ESH / ESC 2017. RKO translation]. *Kardiologichnyy zhurnal*. 2017; 1(105): 7-94. [Ukrainian]
6. Manavathongchai S, Bian A, Rho YH, Oeser A, Solus JF, Gebretsadik T, et al. Inflammation and hypertension in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*. 2015; 40: 1806-1811.
7. Obertynska OG. Rezystentna arterialna gipertenziya: poshuk optymalnoyi kombinovanoyi terapiyi [Resistant arterial hypertension: search for optimal combination therapy]. *Ukrayinskyy kardiologichnyy zhurnal*. 2017; 6: 113-123. [Ukrainian]
8. Sager HB, Nahrendorf M. Inflammation: a trigger for acute coronary syndrome. *QJ Nucl Med Mol Imaging*. 2016; 60(3): 185-193.
9. McNeal CJ, Meininger CJ, Reddy D, Wilborn CD, Wu G. Safety and effectiveness of arginine in adults. *J Nutr.* 2016 Dec;146(12):2587S-2593S. doi: 10.3945/jn.116.234740
10. Protsenko GA. Paraneoplastychni syndromy v revmatologichniy praktytsi [Paraneoplastic Syndromes in Rheumatological Practice]. *Ukr revmatol zhurn*. 2016; 63. [Ukrainian]. Available from: https://www.rheumatology.kiev.ua/article/8608/paraneoplasticheskie-sindromy-v-revmatologicheskoj-praktike
11. Kuryata OV, Sirenko OYu. Dobovyy profil arterialnogo tysku, lipidnyy spektr krovi u khvorykh na arterialnu gipertenziyu v poyednanni z revmatoyidnym artrytom ta efektyvnist zastosuvannya atorvastatynu [Daily blood pressure profile, blood lipid spectrum in patients with hypertension in combination with rheumatoid arthritis and the effectiveness of atorvastatin]. *Simeyna medytsyna*. 2015; 3(59): 155-159. [Ukrainian]
12. Navarro-Millán I, Du Vall SL, Yang S. Association of hyperlipidaemia, inflammation and serological status and coronary heart disease among patients with rheumatoid arthritis: data from the National Veterans Health Administration. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75: 341-347.
13. Zegkos T, Kitas G, Dimitroulas T. Cardiovascular risk in rheumatoid arthritis: assessment, management and next steps. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2016; 8(3): 86-101.
14. Corrao S, Argano C, Pistone G, Messina S, Calvo L, Perticone F. Rheumatoid arthritis affects left ventricular mass: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med*. 2015; 26(4): 259-267.

УДК 616.12-008.331.1+616.72-002.77]:616.124.2-008

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ И РЕВМАТОИДНЫМ АРТРИТОМ ПОД ВЛИЯНИЕМ РАЗЛИЧНЫХ СХЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Иващук Ю. В.

Резюме. Гипертоническая болезнь считается одной из самых распространенных заболеваний в мире, и ведущей причиной смертности и инвалидности от сердечно-сосудистых заболеваний среди населения. Исследования последних лет свидетельствуют о том, что более высокую летальность имеют больные с гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом.

В исследовании сравнивали влияние терапии валсартаном в сочетании с индопамидом и влияние на структурно-функциональное состояние миокарда левого желудочка, уровень артериального давления у больных с артериальной гипертонией в сочетании с ревматоидным артритом.

В работу были включены больные гипертонической болезнью в сочетании с ревматоидным артритом. В первую группу вошли 17 больных, принимавших валсартан (80 мг дому). Вторая группа – 17 больных, которые были переведены на дополнительный прием препарата индапамида в дозе 1,5 мг. Третья – 18 больных, которым доза амлодипина была увеличена с 5 до 10 мг. Исследовали суточный профиль артериального давления и ремоделирования левого желудочка. После анализа влияния 4-недельной валсартаном в дозе 80 мг/сут на уровень артериального давления и суточный профиль артериального давления выявлено, что артериальное давление снизилось на -14,1±2,2 / -8,2±1,4 мм рт. ст. (Р <0,01), среднесуточные значения артериального давления САД (24) – на 15,1±2,4 мм рт. ст. (Р <0,001), ДАД (24) на 8 сентября±1,7 мм рт. ст. (Р <0,001), дневные и ночные средние значения и показателей САД и ДАД. Терапия амлодипином (10 мг/сут), привела к нормализации давления у 9 из 15 больных (60%). Целевой уровень 24-часового АО достигнут у 6 (40%) больных.

Терапия валсартаном и их комбинацией с индапамидом привела к регрессу гипертрофии левого желудочка у всех больных, нормализации геометрии левого желудочка – у 33% больных. С 24 больных

с концентрической гипертрофией левого желудочка в (25%) произошла нормализация индекса массы миокарда левого желудочка и геометрии левого желудочка, у 4 (17%) больных гипертрофией левого желудочка стала эксцентричным, у 1 (4%) – перешла в концентрическое ремоделированя, у 10 (54%) - осталась без изменений.

Валсартан и его комбинация с индапамидом у данных больных привела к регрессу гипертрофии левого желудочка, нормализации геометрии левого желудочка у 33% больных, улучшению диастолической функции левого желудочка у 88,2%.

Ключевые слова: гипертрофия левого желудочка, артериальное давление, систолическое артериальное давление, диастолическое артериальное давление.

UDC 616.12-008.331.1+616.72-002.77]:616.124.2-008

Structural and Functional State of the Left Ventricle in Patients with Essential Hypertension and Rheumatoid Arthritis under the Influence of Various Treatment Regimens

Ivashchuk Yu. V.

Abstract. Hypertensive disease is one of the most common diseases in the world and the leading cause of death and disability from cardiovascular diseases among the population. Recent studies have indicated that patients with hypertension in combination with rheumatoid arthritis have a higher risk of cardiovascular complications and mortality. Ukrainian recommendations for the management of patients with hypertension for 2018 indicated that angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers are more effective in regressing left ventricular hypertrophy.

The purpose of the study was to compare the effect of long-term therapy with valsartan in combination with indopamide and amlodipine on the structural and functional state of the left ventricular myocardium and the level of blood pressure in patients with arterial hypertension in combination with rheumatoid arthritis.

Material and methods. The study included hypertensive patients in combination with rheumatoid arthritis. The patients were divided into 3 groups: the first group consisted of 17 patients with essential hypertension in combination with rheumatoid arthritis who took valsartan at a dose of 80 mg at home. The second group included 17 patients who were transferred to additional administration of the drug indapamide at a dose of 15 mg. The third group consisted of 18 patients whose dose of amlodipine was increased from 5 to 10 mg

Results and discussion. In the daily blood pressure profile, the time-averaged values of systolic blood pressure and diastolic blood pressure were calculated for three-time intervals of 24 hours, day and night. Left ventricular remodeling was assessed by the relative left ventricular thickness - the ratio of the sum of the thickness of the interventricular septum and the thickness of the posterior wall to the final diastolic size of the left ventricular. The norms were considered to be an indicator of relative wall thickness <0.45.

When studying the analysis of the effect of 4-week monotherapy of valsartan at a dose of 80 mg / day on the level of blood pressure and daily blood pressure profile, we revealed a statistically significant decrease in blood pressure by -14.1±2.2 / -8.2±1.4 mm Hg. Art. (P <0.01), mean daily values of systolic blood pressure (24) by 15.1±2.4 mm Hg. Art. (P <0.001), diastolic blood pressure (24) on September 8±1.7 mm Hg. Art. (P <0.001), day and night mean values and indicators of systolic blood pressure and diastolic blood pressure. Analysis of 24-week monotherapy with amlodipine (the average dose of which was 10 mg / day) in 15 patients revealed a decrease in blood pressure by 24.1±3.6 / 15.2±2.3 mm Hg. Art. (P <0.01) and its normalization in 9 out of 15 patients (60%). According to the ABPM data, a significant decrease in systolic blood pressure and diastolic blood pressure was revealed within 24 hours, both in the daytime and at night. The target level of 24-hour AO was achieved in 6 (40%) patients.

Valsartan therapy and their combination with indapamide led to regression of left ventricular hypertrophy in all patients, normalization of left ventricular geometry in 33% of patients. In 24 patients with concentric left ventricular hypertrophy, in (25%) left ventricular myocardial mass index and left ventricular geometry normalized, in 4 (17%) patients, left ventricular hypertrophy became eccentric, in 1 (4%) it turned into concentric remodeling, in 10 (54%) patients it remained without changes.

Conclusion. Therefore, valsartan and its combination with indapamide in these patients led to regression of left ventricular hypertrophy, normalization of left ventricular geometry in 33% of patients, improvement of left ventricular diastolic function in 88.2%.

Keywords: left ventricular hypertrophy, blood pressure, systolic blood pressure, diastolic blood pressure.

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

Стаття надійшла 20.08.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.117
УДК 616.831.1-005.1-036.1-021.3-073.7-085-037
Козьолкін О. А., Кузнєцов А. А.

МОЖЛИВОСТІ КЛІНІКО-НЕЙРОВІЗУАЛІЗАЦІЙНОЇ ВЕРИФІКАЦІЇ ПРОГНОЗУ ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ПЕРІОДУ СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРІАЛЬНОГО ВНУТРІШНЬОМОЗКОВОГО КРОВОВИЛИВУ НА ТЛІ КОНСЕРВАТИВНОЇ ТЕРАПІЇ

Запорізький державний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України, Запоріжжя, Україна

titus3.05@gmail.com

Мета – удосконалити діагностичні заходи у хворих на спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив шляхом розробки критеріїв прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення на підставі порівняльного аналізу шкал інтегральної оцінки тяжкості стану пацієнтів.

Матеріал та методи дослідження. Проведено проспективне когортне дослідження 339 пацієнтів (середній вік 64,8±0,6 років) в гострому періоді спонтанного супратенторіального внутрішньомозкового крововилива, які були госпіталізовані у відділення гострих порушень мозкового кровообігу Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради в перші 24 години від дебюту захворювання. Діагноз встановлювався за даними клініко-нейровізуалізаційного обстеження. Ініціальну тяжкість стану пацієнтів оцінювали за допомогою наступних шкал: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), шкала коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR), Glasgow Coma Scale (GCS), original Intracerebral Hemorrhage Scale (oICH), modified Intracerebral Hemorrhage Scales (mICH-A, mICH-B), Intracerebral Hemorrhage Grading Scale (ICH-GS), Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Scale (ICH-FOS). В якості кумулятивної кінцевої точки виступало раннє клініко-неврологічне погіршення, за яке вважали настання однієї або декількох з наведених нижче подій протягом 24 годин з моменту госпіталізації на тлі консервативної терапії: 1) зниження сумарного балу за шкалою FOUR ≥2; 2) збільшення сумарного балу за NIHSS ≥4; 3) летальний вихід. Для розробки критеріїв прогнозування використовували логістичний регресійний аналіз та ROC-аналіз.

Результати. Клініко-неврологічне погіршення протягом 24 годин з моменту госпіталізації було зафіксовано у 99 (29,2%) хворих. На підставі уніваріантного логістичного регресійного аналізу встановлено, що ризик раннього клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом на тлі консервативної терапії визначають значення сумарного балу за наступними шкалами: oICH (ВШ (95% ДІ) = 2,71 (2,07–3,55), p<0,0001), mICH-A (ВШ (95% ДІ) = 1,70 (1,50–1,93), p<0,0001), mICH-B (ВШ (95% ДІ) = 1,81 (1,57–2,09), p<0,0001), ICH-GS (ВШ (95% ДІ) = 1,91 (1,59–2,29), p<0,0001) та ICH-FOS (ВШ (95% ДІ) = 1,40 (1,28–1,54), p<0,0001). Встановлено, що шкали mICH-A та mICH-B відрізняється більш високими показниками AUC порівняно зі шкалами oICH, ICH-GS та ICH-FOS щодо прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом.

Висновки. Предикторами раннього клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом протягом 24 годин з моменту госпіталізації виступають значення сумарного балу за шкалами mICH-A>4 (чутливість = 71,7%, специфічність = 78,8%) та mICH-B>2 (чутливість = 82,8%, специфічність = 63,8%).

Ключові слова: внутрішньомозковий крововилив, раннє клініко-неврологічне погіршення, прогноз.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в рамках НДР кафедри нервових хвороб Запорізького державного медичного університету «Оптимізація діагностичних та лікувально-реабілітаційних заходів у хворих з гострими і хронічними порушеннями мозкового кровообігу», № держ. реєстрації 0113U000798; та «Удосконалення діагностики, лікування та прогнозування гострих та хронічних форм порушень мозкового кровообігу на різних етапах захворювання», № держ. реєстрації 0118U007145.

Вступ. Вибір оптимальної тактики ведення пацієнтів зі спонтанним супратентріальним внутрішньомозковим крововиливом (ССВМК) є надзвичайна складною проблемою сучасної неврології, медико-соціальна значущість якої обумовлена провідними позиціями даної патології в структурі причин смертності та інвалідизації населення в більшості країн світу [1, 2].

Одним з найбільш ефективних шляхів вирішення зазначеної проблеми є розробка диференційованого підходу до вибору оптимальної лікувальної стратегії з урахуванням індивідуального короткострокового прогнозу [3]. У численних дослідженнях продемонстровано, що раннє клініконеврологічне погіршення (РКНП) протягом 24-48 годин з моменту дебюту ССВМК є досить вагомим фактором, який суттєво погіршує прогноз, тому вельми актуальним вбачається проведення досліджень, спрямованих на розробку інформативних критеріїв прогнозування РКНП з метою своєчасної ідентифікації пацієнтів з підвищеним ризиком прогресуючого перебігу гострого періоду захворювання для подальшої модифікації лікувальної стратегії [4]. Доведеною слід вважати провідну роль ініціального ступеня ураження церебральних структур в детермінації РКНП [5]. З огляду на вище наведене, перспективним вбачається застосування під час надходження до стаціонару шкал оцінки тяжкості пацієнтів зі ССВМК, які враховують сукупність результатів клініко-неврологічного та нейровізуалізаційного досліджень. За даними ряду досліджень, найбільш інформативними для прогнозування виходу гострого періоду ССВМК є наступні шкали: original Intracerebral Hemorrhage Scale (oICH), modified Intracerebral Hemorrhage Scales (mICH-A, mICH-B), Intracerebral Hemorrhage Grading Scale (ICH-GS), Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Scale (ICH-FOS) [6, 7, 8]. Разом із тим, в літературі відсутні роботи, присвячені застосуванню зазначених вище шкал для верифікації індивідуального ризику РКНП.

Мета дослідження – удосконалити діагностичні заходи у хворих на спонтанний супратенторіальний внутрішньомозковий крововилив шляхом розробки критеріїв прогнозування раннього клініко-неврологічного погіршення на підставі порівняльного аналізу шкал інтегральної оцінки тяжкості стану пацієнтів.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було залучено 339 пацієнтів (195 чоловіків та 144 жінки, середній вік 64,8±0,6 року) з гіпертензивним ССВМК, що виник вперше. Пацієнти були госпіталізовані до відділення гострих порушень мозкового кровообігу Комунального некомерційного підприємства «Міська лікарня №6» Запорізької міської ради в перші 24 години від дебюту захворювання.

Дослідження було проведено у суворій відповідності вимогам Гельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2008 рр.), директиви Європейського товариства 86/609 про участь людей в медико-біологічних дослідженнях, а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р. (висновок Комісії з питань етики Запорізького державного медичного університету, протокол №1 від 27.01.2016 року). Обов'язковою була підписана інформована згода на участь пацієнта у дослідженні.

Діагноз встановлювався за даними нейровізуалізаційного дослідження, яке проводилося з використанням апаратів Siemens Somatom Spirit (Німеччина) та Toshiba Asteion (Японія), при цьому враховували локалізацію, розміри осередку ураження, зсув прозорої перетинки та епіфізу, наявність вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу (ВВШК). Обсяг внутрішньомозкового крововиливу (ОВМК) розраховувався за формулою еліпсоїду: ОМВК (мл) = (a*b*c)/2, де a, b та c - лінійні розміри осередку ураження (см). Тяжкість ВВШК оцінювалася за допомогою Graeb Scale.

Оцінку рівня неврологічного дефіциту та вираженості загальномозкового синдрому проводили підчас надходження до стаціонару та в динаміці перебігу гострого періоду захворювання з використанням National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), шкали коми Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) та Glasgow Coma Scale (GCS). Інтегральна клініко-нейровізуалізаційною оцінка тяжкості стану пацієнтів здійснювалася з використанням шкал oICH, mICH-A, mICH-B, ICH-GS та ICH-FOS.

В якості кумулятивної кінцевої точки виступало раннє клініко-неврологічне погіршення, за яке вважали настання однієї або декількох з наведених нижче подій протягом 24 годин з моменту госпіталізації на тлі консервативної терапії: 1) зниження сумарного балу за шкалою FOUR ≥2; 2) збільшення сумарного балу за NIHSS ≥4; 3) летальний вихід. З дослідження виключалися пацієнти, які відповідали хоча б одному з наведених нижче критеріїв: 1) наявність мозкового інсульту в анамнезі; 2) наявність 2 та більше осередків ураження церебральних структур за даними комп'ютерно-томографічного дослідження; 3) вторинний генез внутрішньомозкового крововиливу (внутрішньомозковий крововилив, обумовлений ішемічним інсультом, пухлиною головного мозку, прийомом антикоагулянтів та ін.); 4) наявність підтвердженої аневризми чи артеріовенозної мальформації церебральних судин; 5) декомпенсована соматична патологія; 6) злоякісні новоутворення; 7) екстрацеребральна причина летального виходу за даними аутопсії.

Всі пацієнти були оглянуті нейрохірургом. В переважній більшості випадків в якості оптимальної тактики було обрано консервативну терапію, яку пацієнти отримували згідно Уніфікованого протоколу надання медичної допомоги пацієнтам з мозковим геморагічним інсультом, затвердженого

наказом Міністерства охорони здоров'я України №275 від 17.04.2014 року [9]. 25 пацієнтів було переведено до нейрохірургічного стаціонару для проведення оперативного лікування. У випадках, якщо тривалість спостереження на тлі консервативної терапії була меншою, ніж 24 години (внаслідок переводу в нейрохірургічне відділення), і протягом часу перебування у неврологічному стаціонарі жоден з варіантів РКНП не був зафіксований, дані зазначених пацієнтів також виключалися з аналізу.

Статистичну обробку отриманих даних проводили с використанням програм Statistica 13.0 software (StatSoft Inc., USA, series number JPZ804I382130ARCN10J) and MedCalc (version 18.2.1). Для оцінки нормальності розподілу використовувався критерій Шапіро-Уілка. Оскільки більшість досліджуваних показників мали розподіл, відмінний від нормального, дескриптивна статистика була представлена у вигляді медіани та міжквартильного інтервалу. Детекція міжгрупових відмінностей проводилась з використанням критерію Манна-Уітні. Для розробки критеріїв прогнозування та оцінки їх інформативності використовувався ROC-аналіз. Достовірними вважалися результати при рівні значущості p <0.05.

Результати дослідження. Клініко-неврологічне погіршення протягом 24 годин з моменту госпіталізації було зафіксовано у 99 (29,2%) хворих. Зазначена когорта пацієнтів достовірно відрізнялася від групи хворих без РКНП за наступними показниками підчас надходження до стаціонару: сумарний бал за NIHSS (22 (15; 30) проти 13 (8; 17), p<0,0001), сумарний бал за шкалою коми FOUR (12,0 (5,0; 15,0) проти 16,0 (14,0; 16,0), p<0,0001), сумарний бал за GCS (9 (5; 13) проти 14 (12; 15), p<0,0001), ОВМК (55,4 (21,2; 85,4) мл проти 11,5 (4,6; 24,3) мл, p<0,0001), зсув прозорої перетинки (8 (3; 12) проти 1 (0; 4), p<0,0001), зсув епіфізу (6 (2; 10) проти 2 (0; 3), p<0,0001), сумарний бал за Graeb Scale (7 (4; 8) проти 0 (0; 4), p<0,0001), сумарний бал за шкалою oICH (2 (1; 3) проти 1 (0; 2), p<0,0001), сумарний бал за шкалою mICH-A (6 (4; 8) проти 3 (2; 4), p<0,0001), сумарний бал за шкалою mICH-B (5 (3; 6) проти 2 (1; 3), p<0,0001), сумарний бал за ICH-GS (8 (7; 10), проти 7 (6; 8) p<0,0001), сумарний бал за шкалою ICH-FOS (8 (5; 9) проти 4 (2; 6), p<0,0001).

На підставі уніваріантного логістичного регресійного аналізу встановлено, що ризик клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів зі ССВМК протягом 24 годин з моменту госпіталізації на тлі консервативної терапії визначають значення сумарного балу за наступними шкалами: oICH (ВШ (95% ДІ) = 2,71 (2,07–3,55), p<0,0001), mICH-A (ВШ (95% ДІ) = 1,70 (1,50–1,93), p<0,0001), mICH-B (ВШ (95% ДІ) = 1,81 (1,57–2,09), p<0,0001), ICH-GS (ВШ (95% ДІ) = 1,91 (1,59–2,29), p<0,0001) та ICH-FOS (ВШ (95% ДІ) = 1,40 (1,28–1,54), p<0,0001).

На підставі ROC-аналізу визначені порогові значення сумарного балу за шкалами oICH, mICH-A, mICH-B, ICH-GS та ICH-FOS з оптимальним співвідношенням чутливості та специфічності щодо детекції підвищеного ризику РКНП на тлі консервативної терапії у пацієнтів зі ССВМК протягом 24 годин з моменту госпіталізації (**табл. 1**).

Таблиця 1 - Порогові значення сумарного балу за шкалами oICH, mICH-A, mICH-B, ICH-GS та ICH-FOS, які виступають діагностичними критеріями підвищеного ризику РКНП на тлі консервативної терапії у пацієнтів зі ССВМК протягом 24 годин з моменту госпіталізації (за даними ROC-аналізу)

Шкала	Optimal cut-off value	AUC	SE	95% CI	Se	Sp
oICH	>1	0,770	0,0258	0,721-0,813	72,7%	72,9%
mICH-A	>4	0,814	0,0248	0,768-0,854	71,7%	78,8%
mICH-B	>2	0,809	0,0247	0,763-0,849	82,8%	63,8%
ICH-GS	>7	0,746	0,0292	0,697-0,792	69,7%	68,8%
ICH-FOS	>4	0,762	0,0278	0,713-0,806	78,8%	61,3%

Примітки: AUC – area under the curve, SE – standard error, CI – confidence interval, oICH – original Intracerebral Hemorrhage Scale, mICH-A – modified Intracerebral Hemorrhage Scale (variant A), mICH-B – modified Intracerebral Hemorrhage Scale (variant B), ICH-GS - Intracerebral Hemorrhage Grading Scale, ICH-FOS - Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Scale, Se – sensitivity (чутливість), Sp – specificity (специфічність)

Як видно з **таблиці 1**, визначені порогові значення сумарного балу за шкалами oICH, mICH-A, mICH-B, ICH-GS та ICH-FOS є відносно чутливими та специфічними предикторами РКНП у пацієнтів зі ССВМК в першу добу захворювання. Для визначення найбільш інформативних показників було проведено порівняння визначених маркерів підвищеного ризику РКНП за показником AUC (**рис. 1**).

Встановлено, що найбільш інформативними показниками у визначенні індивідуального ризику раннього клініко-неврологічного погіршення протягом 24 годин після госпіталізації у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом на тлі консервативної терапії є значення сумарного балу за модифікованими варіантами oICH - mICH-A та mICH-B. Зазначені діагностичні інструменти за показниками AUC статистично достовірно перевищували шкали oICH, ICH-

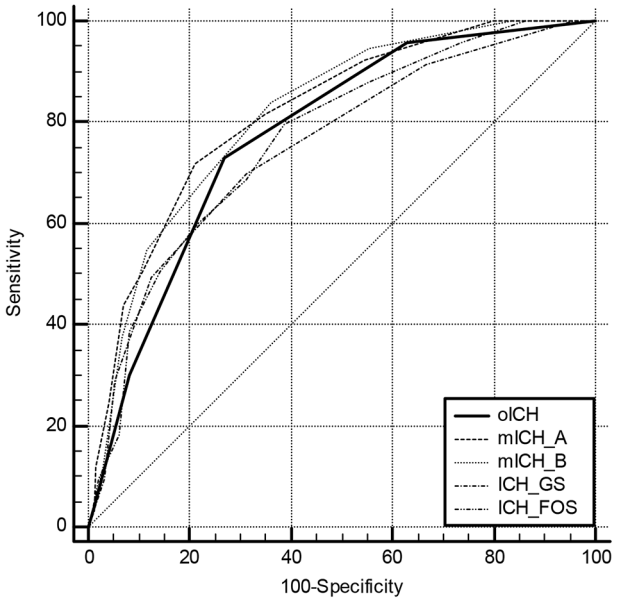


Рис. 1. Порівняльний ROC-аналіз діагностичної інформативності шкал oICH, mICH-A, mICH-B, ICH-GS, ICH-FOS у визначенні індивідуального ризику раннього клініко-неврологічного погіршення протягом 24 годин після госпіталізації у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом на тлі консервативної терапії

Примітки: oICH – original Intracerebral Hemorrhage Scale, mICH-A – modified Intracerebral Hemorrhage Scale (variant A), mICH-B – modified Intracerebral Hemorrhage Scale (variant B), ICH-GS - Intracerebral Hemorrhage Grading Scale, ICH-FOS - Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Scale

GS та ICH-FOS, при цьому шкали oICH та ICH-GS не відрізнялися між собою за інформативністю, а шкала ICH-FOS дещо поступалася oICH (**табл. 2**).

Обговорення отриманих результатів. Питома вага РКНП на тлі консервативної терапії в досліджуваній когорті пацієнтів становила 29,2%. Встановлено, що пацієнти, у яких протягом 24 годин з моменту госпіталізації на тлі консервативної терапії було зафіксовано клініко-неврологічне погіршення, під час надходження до стаціонару відрізнялися достовірно більш високими значеннями сумарного балу за oICH, mICH-A, mICH-B, ICH-GS та ICH-FOS. Отримані дані узгоджуються з результатами інших досліджень, в яких було встановлено, що ініціальна тяжкість ураження церебральних структур виступає провідною детермінантою РКНП [4, 5, 10].

Результати уніваріантного логістичного регресійного аналізу підтвердили обґрунтованість застосування шкал oICH, mICH-A, mICH-B, ICH-GS та ICH-FOS для прогнозування РКНП у пацієнтів зі ССВМК. На підставі ROC-аналізу було визначені порогові значення сумарного балу за шкалами oICH, mICH-A, mICH-B, ICH-GS та ICH-FOS, які

Таблиця 2 – Результати порівняльного ROC-аналізу діагностичної інформативності шкал oICH, mICH-A, mICH-B, ICH-GS, ICH-FOS у визначенні індивідуального ризику раннього клініко-неврологічного погіршення протягом 24 годин після госпіталізації у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом на тлі консервативної терапії.

Порівнювані шкали	ΔAUC	z-statistic	p
oICH vs mICH-A	0,044	2,873	0,0041
oICH vs mICH-B	0,039	2,717	0,0066
oICH vs ICH-GS	0,023	1,152	0,2494
oICH vs ICH-FOS	0,008	0,487	0,0165
mICH-A vs ICH-B	0,005	0,732	0,4639
mICH-A vs ICH-GS	0,067	4,013	0,0001
mICH-A vs ICH-FOS	0,052	3,360	0,0008
mICH-B vs ICH-GS	0,0626	3,853	0,0001
mICH-B vs ICH-FOS	0,047	3,325	0,0009
ICH-GS vs ICH-FOS	0,015	1,286	0,1984

Примітки: ΔAUC – різниця між показниками AUC порівнюваних шкал, oICH – original Intracerebral Hemorrhage Scale, mICH-A – modified Intracerebral Hemorrhage Scale (variant A), mICH-B – modified Intracerebral Hemorrhage Scale (variant B), ICH-GS – Intracerebral Hemorrhage Grading Scale, ICH-FOS – Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Scale

виступають діагностичними індикаторами підвищеного ризику РКНП на тлі консервативної терапії у пацієнтів зі ССВМК протягом 24 годин з моменту госпіталізації.

На наступному етапі дослідження було здійснено пошук найбільш інформативних шкал для прогнозування РКНП. Такими виявилися модифіковані варіанти original Intracerebral Hemorrhage Scale (mICH-A та mICH-B), які за показником AUC перевищували інші досліджувані шкали (original Intracerebral Hemorrhage Scale, Intracerebral Hemorrhage Grading Scale, Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Scale). На нашу думку, більш висока прогностична цінність модифікованих варіантів original Intracerebral Hemorrhage Scale порівняно з іншими шкалами, обумовлена наявністю в їх складі градацій оцінки обсягу вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу за Graeb Scale. Висловлена думка узгоджується з результатами досліджень, в яких було переконливо доведено, що прорив крові у шлуночкову систему та обсяг вторинного внутрішньошлуночкового крововиливу асоційовані з ризиком РКНП у пацієнтів з ССВМК на тлі консервативної терапії [5, 11].

Результати оцінки інформативності модифікованих варіантів original Intracerebral Hemorrhage Scale у визначенні індивідуального прогнозу перебігу гострого періоду ССВМК за міжнародною експертною шкалою M.H. Zweig, G. Campbell (1993)

[12] обґрунтовують доцільність застосування розроблених критеріїв прогнозування для якомога ранньої ідентифікації хворих на ССВМК з підвищеним ризиком РКНП в якості складової підґрунтя для забезпечення своєчасного диференційованого вибору оптимальної лікувальної тактики.

Висновки

1. Модифіковані варіанти original Intracerebral Hemorrhage Scale (mICH-A та mICH-B) є більш інформативними шкалами інтегральної оцінки тяжкості стану пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом у визначенні індивідуального ризику клініко-неврологічного погіршення протягом 24 годин з моменту надходження до стаціонару порівняно з original Intracerebral Hemorrhage Scale, Intracerebral Hemorrhage Grading Scale, Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Scale.
2. Предикторами раннього клініко-неврологічного погіршення у пацієнтів зі спонтанним супратенторіальним внутрішньомозковим крововиливом протягом 24 годин з моменту госпіталізації виступають значення сумарного балу за шкалами mICH-A>4 (чутливість = 71,7%, специфічність = 78,8%) та mICH-B>2 (чутливість = 82,8%, специфічність = 63,8%).

Перспективою подальших досліджень є підвищення точності прогнозування виходу гострого періоду ССВМК з урахуванням індивідуального ризику РКНП.

References

1. Veltkamp R, Purrucker J. Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2017; 17(10): 80. doi: 10.1007/s11910-017-0783-5
2. Hostettler IC, Seiffge DJ, Werring DJ. Intracerebral hemorrhage: an update on diagnosis and treatment. *Expert Rev Neurother*. 2019; 19(7): 679-694. doi: 10.1080/14737175.2019.1623671
3. de Oliveira Manoel AL, Goffi A, Zampieri FG, Turkel-Parrella D, Duggal A, Marotta TR, et al. The critical care management of spontaneous intracranial hemorrhage: a contemporary review. *Crit Care*. 2016; 20: 272. doi: 10.1186/s13054-016-1432-0
4. Ovesen C, Christensen AF, Havsteen I, Krarup Hansen C, Rosenbaum S, Kurt E, et al. Prediction and prognostication of neurological deterioration in patients with acute ICH: a hospital-based cohort study. *BMJ Open*. 2015; 5(7): e008563. doi: 10.1136/bmjopen-2015-008563
5. Specogna AV, Turin TC, Patten SB, Hill MD. Factors associated with early deterioration after spontaneous intracerebral hemorrhage: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2014; 9(5): e96743. doi: 10.1371/journal.pone.0096743
6. Hemphill JC 3rd, Bonovich DC, Besmertis L, Manley GT, Johnston SC. The ICH score: a simple, reliable grading scale for intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2001; 32(4): 891-7. PMID: 11283388. doi: 10.1161/01.str.32.4.891
7. Ji R, Shen H, Pan Y, Wang P, Liu G, Wang Y, et al. A novel risk score to predict 1-year functional outcome after intracerebral hemorrhage and comparison with existing scores. *Crit Care*. 2013; 17(6): R275. doi: 10.1186/cc13130
8. Satopää J, Mustanoja S, Meretoja A, Putaala J, Kaste M, Niemelä M, et al. Comparison of all 19 published prognostic scores for intracerebral hemorrhage. *J Neurol Sci*. 2017; 379: 103-108. doi: 10.1016/j.jns.2017.05.034
9. Nakaz No 275 vid 17.04.2014 Ministerstva okhorony zdorovya Ukrayiny. Unifikovanyy klinichnyy protokol ekstrenoyi, pervynnoyi, vtorynnoyi (spetsializovanoyi), tretynnoyi (vysokospetsializovanoyi) medychnoyi dopomohy ta medychnoyi reabilitatsiyi «Hemorahichnyy insul't (vnutrishn'omozkova hematoma, anevryzmal'nyy subarakhnoyidal'nyy krovovylyv)» [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized), tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation "Hemorrhagic stroke (intracerebral hematoma, aneurysmal subarachnoid hemorrhage)"]. 2014. Available https://dec.gov.ua/wp-content/uploads/images/dodatki/2014_275_GI/2014_275_YKPMD_GI.pdf
10. Lord AS, Gilmore E, Choi HA, Mayer SA; VISTA-ICH Collaboration. Time course and predictors of neurological deterioration after intracerebral hemorrhage. *Stroke*. 2015; 46(3): 647-652. doi: 10.1161/STROKEAHA.114.007704
11. Stretz C, Gao C, Greer DM, Loomis C, Gilmore EJ, Kundishora AJ, et al. Intracerebral Hemorrhage with Intraventricular Extension-Getting the Prognosis Right Early. *Front Neurol*. 2017; 8: 418. doi: 10.3389/fneur.2017.00418
12. Zweig MH, Campbell G. Receiver-operating characteristic (ROC) plots: a fundamental evaluation tool in clinical medicine. Clin Chem. 1993; 39(4): 561-577.

УДК 616.831.1-005.1-036.1-021.3-073.7-085-037

ВОЗМОЖНОСТИ КЛИНИКО-НЕЙРОВИЗУАЛИЗАЦИОННОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ПЕРИОДА СПОНТАННОГО СУПРАТЕНТОРИАЛЬНОГО ВНУТРИМОЗГОВОГО КРОВОИЗЛИЯНИЯ НА ФОНЕ КОНСЕРВАТИВНОЙ ТЕРАПИИ

Козелкин А. А., Кузнецов А. А.

Резюме. *Цель* - усовершенствовать диагностические мероприятия у больных спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием путем разработки критериев прогнозирования раннего клинико-неврологического ухудшения на основании сравнительного анализа шкал интегральной оценки тяжести состояния пациентов.

*Материал и методы исследования***.** Проведено проспективное, когортное исследование 339 пациентов (средний возраст 64,8±0,6 лет) в остром периоде спонтанного супратенториального внутримозгового кровоизлияния, которые были госпитализированы в отделение острых нарушений мозгового кровообращения коммунального некоммерческого предприятия «Городская больница №6» Запорожского городского совета в первые 24 часа от дебюта заболевания. Диагноз устанавливался по данным клинико-нейровизуализационного обследования. Инициальную тяжесть состояния пациентов оценивали с помощью следующих шкал: National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), шкала комы Full Outline of UnResponsiveness (FOUR), Glasgow Coma Scale (GCS), original Intracerebral Hemorrhage Scale (oICH), modified Intracerebral Hemorrhage Scales (mICH-A, mICH-B), Intracerebral Hemorrhage Grading Scale (ICH-GS), Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Scale (ICH-FOS). В качестве кумулятивной конечной точки рассматривали раннее клинико-неврологическое ухудшение, которое отражало наступление в течение 24 часов с момента госпитализации на фоне консервативной терапии одного или нескольких из ниже следующих событий: 1) снижение суммарного балла по шкале комы FOUR ≥2; 2) увеличение суммарного балла по NIHSS ≥4; 3) летальный исход. Для разработки критериев прогнозирования использовали логистический регрессионный анализ и ROC-анализ.

Результаты. Клинико-неврологическое ухудшение в течение 24 часов с момента госпитализации было зафиксировано у 99 (29,2%) больных. На основании унивариантного логистического регрессионного анализа установлено, что риск раннего клинико-неврологического ухудшения у пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием на фоне консервативной терапии определяют значения суммарного балла по следующим шкалам: oICH (ОШ (95% ДИ) = 2,71 (2,07-3,55), p<0,0001), mICH-A (ОШ (95% ДИ) = 1,70 (1,50-1,93), p<0,0001), mICH-B (ВШ (95% ДИ) = 1,81 (1,57-2,09), p<0,0001), ICH-GS (ОШ (95% ДИ) = 1,91 (1,59-2,29), p<0,0001) и ICH-FOS (ОШ (95% ДИ) = 1,40 (1,28-1,54), p<0,0001). Установлено, что шкалы mICH-A и mICH-B отличаются более высокими показателями AUC по сравнению со шкалами oICH, ICH-GS и ICH-FOS в аспекте прогнозирования раннего клинико-неврологического ухудшения у пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием.

Выводы. Предикторами раннего клинико-неврологического ухудшения у пациентов со спонтанным супратенториальным внутримозговым кровоизлиянием в течение 24 часов с момента госпитализации выступают значения суммарного балла по шкалам mICH-A> 4 (чувствительность = 71,7%, специфичность = 78,8%) и mICH-B> 2 (чувствительность = 82,8%, специфичность = 63,8%).

Ключевые слова: внутримозговое кровоизлияние, раннее клинико-неврологическое ухудшение, прогноз.

UDC 616.831.1-005.1-036.1-021.3-073.7-085-037

Possibilities of Clinical Neurovisualization Verification of Spontaneous Supratentorial Intracerebral Hemorrhage Acute Period Course Prognosis on the Ground of Conservative Treatment

Kozyolkin O. A., Kuznietsov A. A.

Abstract. *The aim of the study* – to improve the diagnostic measures in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage through elaboration of the prognostic criteria for the early neurological deterioration on the ground of comparative analysis of clinical scales that evaluate the severity of patient's condition.

Materials and methods. Prospective, cohort investigation of 339 patients (mean age 64,8±0,6 years) in acute period of spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage was done. The diagnosis was made on the ground of clinical, neurovisualization examination. Initial patient's condition severity was estimated by using the National Institute of Health Stroke Scale (NIHSS), Full Outline of UnResponsiveness (FOUR) Scale, Glasgow Coma Scale, original Intracerebral Hemorrhage Scale (oICH), modified Intracerebral Hemorrhage

Scales (mICH-A, mICH-B), Intracerebral Hemorrhage Grading Scale (ICH-GS), Intracerebral Hemorrhage Functional Outcome Scale (ICH-FOS). The early neurological deterioration was used as a cumulative end-point. It was detected as onset of one or some events from the following during 24 hours from the admission on the ground of conservative therapy: 1) decrease of FOUR score ≥2; 2) increase of NIHSS score ≥4; 3) lethal outcome. Logistic regression and ROC-analysis were used for prognostic criteria elaboration.

Results. Clinical neurological deterioration during 24 hours from admission was revealed in 99 (29,2%) patients. On the ground of univariate logistic regression analysis it was detected that the risk of early neurological deterioration in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage on the ground of conservative therapy is evaluated as the following summary score: oICH (OR (95% CI) = 2,71 (2,07–3,55), p<0,0001), mICH-A (OR (95% CI) = 1,70 (1,50–1,93), p<0,0001), mICH-B (OR (95% CI) = 1,81 (1,57–2,09), p<0,0001), ICH-GS (OR (95% CI) = 1,91 (1,59–2,29), p<0,0001) and ICH-FOS (OR (95% CI) = 1,40 (1,28–1,54), p<0,0001). It was detected that mICH-A and mICH-B scales differ with higher AUC values compared with oICH, ICH-GS and ICH-FOS concerning early neurological deterioration prediction in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage.

Conclusions. Early neurological deterioration predictors in patients with spontaneous supratentorial intracerebral hemorrhage during 24 hours from the admission are the mICH-A score >4 (sensitivity = 71,7%, specificity = 78,8%) and mICH-B score >2 (sensitivity = 82,8%, specificity = 63,8%).

Keywords: intracerebral hemorrhage, early neurological deterioration, functional prognosis.

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

Стаття надійшла 15.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.124
УДК 616.62–003.7–074:543.42–053-055
***Колупаєв С. М.*[1]*, Березняк О. П.*[2]**

ГЕНДЕРНІ ТА ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МІНЕРАЛЬНОГО СКЛАДУ СЕЧОВИХ КАМЕНІВ У ПАЦІЄНТІВ З СЕЧОКАМ'ЯНОЮ ХВОРОБОЮ

[1]Харківський національний медичний університет, Україна
[2]Національний науковий центр «Харківський фізико-технічний інститут», Україна
sm_kolupayev@ukr.net

В роботі представлені результати вивчення особливостей мінерального складу сечових каменів, отриманих в результаті самостійного відходження, а також застосування малоінвазивних хірургічних методик у 61 пацієнта з сечокам'яною хворобою, в залежності від статі і віку обстежуваних. В якості методу оцінки мінерального складу каменю була використана інфрачервона спектроскопія в спектральному діапазоні 4000 - 400 $см^{-1}$. Наступний етап дослідження полягав у аналізі розповсюдження каменів різного мінерального типу в групах пацієнтів з різними гендерними та віковими особливостями.

У більшості пацієнтів - 45 (73,77%) мав місце змішаний склад каменя, що складається з двох і більше мінеральних компонентів. Залежно від переважаючого компонента, об'ємна частка якого становила більше 50% об. зразка, сечові камені були класифіковані на 3 мінеральних типи: 1 тип - оксалатно-кальцієві конкременти, домінуючий компонент яких представлений оксалатом кальцію у вигляді моногідрату (вевеліт) або дигідрату (веделіт); 2 тип - фосфатно-кальцієві, у яких більше 50% об. представлено апатитом, гідроксилапатитом або фторапатитом; 3 тип - камені, домінуючою субстанцією яких є сечова кислота або дигідрат сечової кислоти. Більшість зразків сечових каменів було представлено конкрементами 1 типу, який достовірно частіше виявлявся у пацієнтів чоловічої статі. Гендерної залежності в поширеності каменів 2 і 3 типів, виявлено не було. Сечові камені 1 типу відзначалися у всіх вікових категоріях, з переважанням у пацієнтів у віці 30-39 років (41,38%).

Віковий розподіл каменів 2 типу мав подібні характеристики, при цьому максимальна кількість хворих з даним типом каменю була у віковому діапазоні 40-49 років (40%), з подальшим зниженням даного показника в старших вікових групах. Мінімальна кількість випадків каменеутворення 3 типу було зареєстровано серед пацієнтів у віці 30-39 років (8,33%). У наступних вікових періодах збільшувалася кількісне присутність даного типу каменів з максимальним значенням в віковому діапазоні 50-59 років (41,67%).

Ключові слова: сечокам'яна хвороба, мінеральних склад сечових каменів, стать, вік.

Дана робота є ініціативним дослідженням.

Вступ. Сечокам'яна хвороба є широко поширеним захворюванням з рецидивуючим характером перебігу, її поширеність згідно епідеміологічних досліджень становить 5-13% [1-3]. Число випадків уролітіазу щорічно зростає в усіх країнах світу. Дане захворювання є поліетіологічним. Серед факторів, які сприяють розвитку сечокам'яної хвороби є етнічні, географічні, демографічні, метаболічні [4, 5]. Доведено патогенетичну роль цукрового діабету, подагри, анкілозуючого спондиліту, остеопорозу, серцево-судинних захворювань у формуванні каменів в сечовивідних шляхах [6, 7]. У складі сечових каменів ідентифікований широкий спектр хімічних сполук, який залежить від типу метаболічних порушень. Згідно рекомендацій Європейської асоціації урологів, аналіз каменя є обов`язковим у разі первинного каменеутворення, раннього рецидиву після інтервенційної терапії, а також пізнього рецидиву після тривалого періоду відсутності каменів в нирках та сечовивідних шляхах [8]. Золотим стандартом в оцінці мінерального складу каменів прийнято вважати інфрачервону спектроскопію [9]. Популяційні дослідження, які були проведені в країнах Європи та Азії констатують географічні відмінності в розподілі каменів за мінеральним складом, статтю і віком пацієнтів [10-13].

Існують суперечливі погляди на гендерну та вікову залежність перебігу сечокам'яної хвороби, а також формування тих чи інших неорганічних сполук у складі каменів [14]. Вивчення особливостей мінерального складу сечових конкрементів у пацієнтів різної статі, в різні вікові періоди є доцільним та сприятиме індивідуалізації профілактичної, лікувальної та метафілактичної стратегії даного захворювання.

Мета роботи полягала у вивченні залежності мінерального складу сечових каменів від гендерних і вікових особливостей пацієнтів.

Матеріал та методи дослідження. Мінеральний склад сечових каменів, отриманих в результаті самостійного відходження, а також внаслідок застосування малоінвазивних хірургічних методів (екстракорпоральна ударно-хвильова літотрипсія, перкутанна нефролітотрипсія, контактна уретеролітотрипсія) був вивчений у 61 пацієнта з сечокам'яною хворобою (чоловіків - 40, жінок - 21)

віком від 24 до 69 років (середній вік – 45,70±11,96 років), які перебували на лікуванні в КНПХОР «Обласний клінічний центр урології нефрології ім. В.І. Шаповала» з грудня 2019 по жовтень 2020 року. В якості методу оцінки мінерального складу каменю була використана інфрачервона спектроскопія (ІЧС) на інфрачервоному спектрофотометрі ІКС-29 (LOMO) в спектральному діапазоні 4000 - 400 $см^{-1}$, відповідно до стандартної методики [15]. Отриманий інфрачервоний спектр порівнювали з еталонним спектром відомих хімічних сполук. За результатами ІЧС оцінювали кількісний і якісний склад сечових каменів. У зразках, що мають змішаний мінеральний склад визначався домінуючий компонент, об'ємна частка якого становила понад 50% об. зразка. На підставі домінуючого мінералу визначався мінеральний тип каменю, після чого за даними медичної документації, проводився ретроспективний аналіз частоти виявлення каменів різного мінерального типу в групах пацієнтів з різними статевими і віковими характеристиками.

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

Статистична обробка даних, отриманих в процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Excel 2016 і програми Statistica 10 (StatSoft, США). При виборі статистичних процедур враховували методологічні вимоги Міжнародного конгресу з гармонізації клінічних досліджень ICH / GGP. Кількісні дані представлені в вигляді M±δ, де M - вибіркове середнє, δ - стандартне відхилення. Порівняння якісних даних в двох групах проводили з використанням критерію згоди Пірсона ($\chi 2$) і точного критерію Фішера (в разі наявності в одній з підгруп п'яти або менше спостережень). Критичний рівень значущості при перевірці гіпотез приймався рівним 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення. У більшості пацієнтів – 45 (73,77%) мав місце змішаний склад каменя, що складається з двох і більше мінеральних компонентів. Залежно від домінуючого компонента, об'ємна частка якого що становить більше 50% об. зразка, сечові камені були класифіковані на 3 мінеральні типи: 1 тип – оксалатно-кальцієві конкременти, домінуючий компонент яких представлений оксалатом кальцію у вигляді моногідрату (вевеліт) або дигідрату (веделіт); 2 тип – фосфатно-кальцієві, у яких більше 50% об. представлено апатитом, гідроксилапатитом або фторапатитом; 3 тип – камені, домінуючою субстанцією яких є сечова кислота або дигідрат сечової кислоти. В одиничних зразках каменів 2 і 3 типів визначалися арагоніт, кальцію карбонат, струвіт, цистин, урат амонію.

Більшість зразків сечових каменів було представлено камінням 1 типу, який достовірно частіше виявлявся у пацієнтів чоловічої статі (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Розподіл мінеральних типів сечових каменів в залежності від статі пацієнтів

Мінеральний тип сечового каменю	Загальна кількість пацієнтів N=61	Чоловіки N=40	Жінки N=21	P-value
Тип I	29,00 (47,54%)	22,00 (55,00%)	7,00 (33,33%)	0,002†
Тип II	15,00 (24,59%)	5,00 (12,50%)	10,00 (47,62%)	>0,05‡
Тип III	17,00 (27,87%)	13,00 (32,50%)	4,00 (19,05%)	>0,05‡

Примітки: †- достовірність відмінностей, згідно з критерієм згоди Пірсона (χ^2), на рівні значущості p≤0,05; ‡ - достовірність відмінностей, згідно з критерієм Фішера, на рівні значущості p≤0,05

Отримані дані співвідносяться з результатами епідеміологічних досліджень, які свідчать про більшу поширеність оксалатно-кальцієвого літіазу серед чоловіків [17].

Є відомості про більш часте виявлення фосфатно-кальцієвих каменів серед жінок, уратних - серед чоловіків [16, 20], проте в нашому дослідженні гендерної залежності в поширеності каменів 2 і 3 типів виявлено не було.

Сечові камені 1 типу відзначалися у всіх вікових категоріях, з переважанням у пацієнтів у віці 30-39 років (41,38%). У старших вікових групах спостерігалося зниження кількості випадків каменеутворення 1 типу з мінімальним значенням цього показника серед пацієнтів у віці 60-69 років (6,90%).

Віковий розподіл каменів 2 типу мав подібні характеристики, при цьому максимальна кількість хворих з даним типом каменів належала до вікового діапазону 40-49 років (40%), з подальшим зниженням даного показника в старших вікових групах.

Мінімальна кількість випадків каменеутворення 3 типу було зареєстровано серед пацієнтів у віці 30-39 років (8,33%). У наступних вікових періодах збільшувалася кількісне присутність даного типу каменів з максимальним значенням в віковому діапазоні 50-59 років (41,67%) (**рис. 1**).

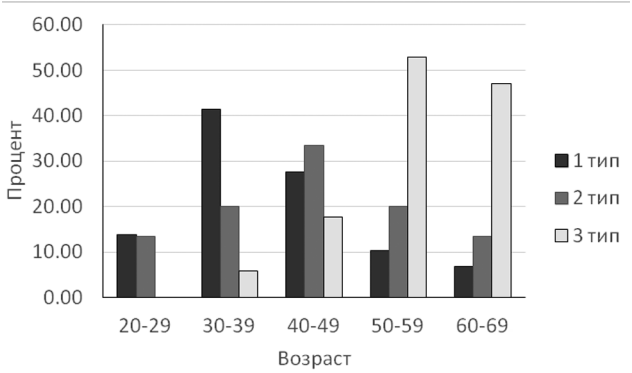


Рис. 1. Розподіл мінеральних типів сечових каменів в залежності від віку пацієнтів

При проведенні інфрачервоної спектроскопії, в складі сечових каменів був ідентифікований широкий спектр хімічних сполук, в якому найбільш часто ідентифікувався кальцію оксалат у вигляді моногідрату (л) або дигідрату (веделіт), кальцію фосфат у вигляді гідроксилапатиту і сечова кислота. В одиничних зразках були виявлені кальцію карбонат, арагоніт, струвіт, урат амонію, цистин. Отримані дані узгоджуються з раніше проведеними дослідженнями, згідно з якими до 80% виявлених каменів складаються з оксалату кальцію і / або гідроксиапатиту [16-18]. Кальцій-оксалатний уролітіаз – найпоширеніша форма сечокам'яної хвороби практично в усіх країнах світу. І ця тенденція зберігається протягом багатьох десятиліть [19].

Висновки. Мінеральний склад сечових каменів має особливості, залежно від статі і віку пацієнтів. Утворення оксалатно-кальцієвих сечових каменів найбільш характерно для чоловіків, пік захворюваності припадає на вік 40-49 років. Гендерних особливостей розподілу каменів, домінуючими компонентами яких є кальцію фосфат і сечова кислота виявлено не було. Частота виявлення каменів з сечової кислоти збільшується з віком, зворотна залежність характерна для вікового розподілу фосфатно-кальцієвих конкрементів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з детальним вивченням метаболічного статусу пацієнтів з сечокам'яною хворобою в різних вікових групах.

References

1. Edvardsson VO, Indridason OS, Haraldsson G, Kjartansson O, Palsson R. Temporal trends in the incidence of kidney stone disease. *Kidney Int*. 2013; 83: 146-52. PMID: 22992468. doi: 10.1038/ki.2012.320
2. Sorokin I, Mamoulakis C, Miyazawa K, Rodgers A, Talati J, Lotan Y. Epidemiology of stone disease across the world. *World J Urol.* 2017; 35(9): 1301-20. doi: 10.1007/s00345-017-2008-6
3. Kok DJ. The preventive treatment of recurrent stone-formation: how can we improve compliance in the treatment of patients with recurrent stone disease? *Urolithiasis*. 2016; 44(1): 83-90. doi: 10.1007/s00240-015-0842-9
4. Cho ST, Jung SI, Myung SC, Kim TH. Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition. *Int J Urol*. 2013 Feb; 20(2): 208-13. PMID: 23020870. doi: 10.1111/j.1442-2042.2012.03131.x
5. Marchini GS, Faria KVM, Torricelli FCM, Monga M, Srougi M, Nahas WC, et al. Sporadic primary hyperparathyroidism and stone disease: a comprehensive metabolic evaluation before and after parathyroidectomy. *BJU Int*. 2018; 121(2): 281-288. PMID: 29124877. doi: 10.1111/bju.14072
6. Daudon M, Letavernier E, Weil R, Vron E, Matzen G, Andry G, et al. Type 2 diabetes and uric acid stones: A powder neutron diffraction investigation. *Comptes Rendus Chimie*. 2016; 19(11-12): 1527-34. doi: 10.1016/j.crci.2015.04.006
7. Shih MT, Tang SH, Cha TL, Wu ST, Chiang JH, Chen WC. The Risk of Nephrolithiasis Among Patients With Ankylosing Spondylitis: a Population-Based Cohort Study. *Arch Rheumatol*. 2016 Aug 1; 31(4): 346-352. PMID: 30375555. PMCID: PMC6190970. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2016.5938
8. Turk C, Neisius A, Petřík A, Seitz C, Skolarikos A, Thomas K, et al. EAU *Guidelines on Urolithiasis 2020.* Edn presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020. ISBN 978-94-92671-07-3. Publisher: The European Association of Urology Guidelines Office. Arnhem Netherlands; 2020. Available from: https://uroweb.org/guideline/urolithiasis
9. Kravdal G, Helg D, Moe MK. Infrared spectroscopy is the gold standard for kidney stone analysis. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2015; 135: 313-4. doi: 10.4045/tidsskr.15.0056
10. Ansari MS, Gupta NP, Hemal AK, Dogra PN, Seth A, Aron M, et al. Spectrum of stone composition: structural analysis of 1050 upper urinary tract calculi from northern India. *Int J Urol.* 2005; 12(1): 12-6. PMID: 15661049. doi: 10.1111/j.1442-2042.2004.00990.x
11. Keshavarzi B, Yavar Ashayeri N, Moore F, Irani D, Asadi S, Zarasvandi A, et al. Mineralogical composition of urinary stones and their frequency in patients: relationship to gender and age. *Minerals*. 2016; 6(4): 131. doi: 10.3390/min6040131
12. Xu LHR, Adams-Huet B, Poindexter JR, Maalouf NM, Moe OW, Sakhaee K. Temporal changes in kidney stone composition and in risk factors predisposing to stone formation. *J Urol*. 2017; 197(6): 1465-1471. PMID: 28111301. PMCID: PMC5433898. doi: 10.1016/j.juro.2017.01.057

13. Alatab S, Pourmand G, El Howairis Mel F, Buchholz N, Najafi I, Pourmand MR, et al. National profiles of urinary calculi: a comparison between developing and developed worlds. *Iran J Kidney Dis*. 2016; 10(2): 51-61. PMID: 26921745
14. Seitz C, Fajkovic H. Epidemiological gender-specific aspects in urolithiasis. *World J Urol*. 2013 Oct; 31(5): 1087-92. PMID: 23942884. doi: 10.1007/s00345-013-1140-1
15. Popescu GS, Ionescu I, Grecu R, Preda A. The use of infrared spectroscopy in the investigation of urolithiasis. *Revista Romană de Medicină de Laborator*. 2010; 18(4/4): 6777.
16. Lieske JC, Rule AD, Krambeck AE, Williams JC, Bergstralh EJ, Mehta RA, et al. Stone composition as a function of age and sex. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014; 9(12): 2141-2146. doi: 10.2215/CJN.05660614
17. Wu W, Yang B, Ou L, Liang Y, Wan S, Li S, et al. Urinary stone analysis on 12,846 patients: a report from a single center in China. *Urolithiasis.* 2014; 42(1): 39-43. doi: 10.1007/s00240-013-0633-0
18. Muoz-Velez D, Garcia-Montes F, Costa-Bauza A, Grases F. Analysis of spontaneously passed urinary tract stones. *Urol Res*. 2010; 38(1): 35-9. doi: 10.1007/s00240-009-0230-4
19. Daudon M, Letavernier E, Frochot V, Haymann J-P, Bazin D, Jungers P. Respective influence of calcium and oxalate urine concentration on the formation of calcium oxalate monohydrate or dihydrate crystals. *Comptes Rendus Chimie*. 2016; 19(11-12): 1504-13. doi: 10.1016/j.crci.2016.08.009
20. Wang S, Zhang Y, Zhang X, Tang Y, Li J. Upper urinary tract stone compositions: the role of age and gender. *Int Braz J Urol*. 2020 Jan-Feb; 46(1): 70-80. doi: 10.1590/S1677-5538.IBJU.2019.0278

УДК 616.62–003.7–074:543.42–053-055

ГЕНДЕРНЫЕ И ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МИНЕРАЛЬНОГО СОСТАВА МОЧЕВЫХ КАМНЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНЬЮ

Колупаев С. М., Березняк Е. П.

Резюме. В работе представлены результаты изучения особенностей минерального состава мочевых камней, полученных в результате самостоятельного отхождения, а также применения малоинвазивных хирургических методик у 61 пациента с мочекаменной болезнью, в зависимости от пола и возраста обследуемых. В качестве метода оценки минерального состава камня была использована инфракрасная спектроскопия в спектральном диапазоне 4000 - 400 $см^{-1}$. Следующий этап исследования состоял в анализе встречаемости камней различного минерального типа в группах пациентов с различными гендерными и возрастными особенностями.

У большинства пациентов - 45 (73,77%) имел место смешанный состав камня, состоящий из двух и более минеральных компонентов. В зависимости от превалирующего компонента, составляющего более 50% об. образца, мочевые камни были классифицированы на 3 минеральных типа: 1 тип - оксалатно-кальциевые конкременты, превалирующий компонент которых представлен оксалатом кальция в виде моногидрата (вевеллит) либо дигидрата (ведделит); 2 тип - фосфатно-кальциевые, у которых более 50% об. представлено апатитом, гидроксилапатитом либо фторапатитом; 3 тип – камни, доминирующей субстанцией которых является мочевая кислота либо дигидрат мочевой кислоты. Большинство образцов мочевых камней было представлено камнями 1 типа, который достоверно чаще выявлялся у пациентов мужского пола. Гендерной зависимости в распространенности камней 2 и 3 типов, соответствующим данным минералам, выявлено не было. Мочевые камни 1 типа отмечались во всех возрастных категориях, с преобладанием у пациентов в возрасте 30-39 лет (41,38%).

Возрастное распределение камней 2 типа имело сходные характеристики, при этом максимальное количество больных с данным типом камня было отмечено в возрастном диапазоне 40-49 лет (40%), с последующим снижением данного показателя в старших возрастных группах. Минимальное количество случаев камнеобразования 3 типа было зарегистрировано среди пациентов в возрасте 30-39 лет (8,33%). В следующих возрастных периодах увеличивалось количественное присутствие данного типа камней с максимальным значением в возрастном диапазоне 50-59 лет (41,67%).

Ключевые слова: мочекаменная болезнь, минеральный состав камня, пол, возраст.

UDC 616.62–003.7–074:543.42–053-055

Gender and Age Characteristics of the Mineral Composition of Urinary Stones in Patients with Urolithiasis

Kolupayev S. M., Bereznyak E. P.

Abstract. The paper presents the results of studying the features of the mineral composition of urinary stones obtained after spontaneous passage, as well as the use of minimally invasive surgical techniques.

Material and methods. The study involved 61 patient with urolithiasis, depending who were examined depending on the sex and age of the patients. Infrared spectroscopy in the spectral range of 4000-400 cm^{-1} was

used as a method for assessing the mineral composition of the stone. The next stage of the study consisted of analyzing the occurrence of stones of various mineral types in groups of patients with different gender and age characteristics.

Results and discussion. Infrared spectroscopy identified a wide range of chemical compounds in urinary stones, in which calcium oxalate in the form of monohydrate (vevelite) or dihydrate (vedelite), calcium phosphate in the form of hydroxylapatite and uric acid were most often identified. Calcium carbonate, aragonite, struvite, ammonium urate, and cystine were detected in single samples. 45 patients (73.77%) had a mixed composition of the stone, consisting of two or more mineral components. Depending on the prevailing component, which is more than 50% vol. the sample, urinary stones were classified into 3 mineral types: type 1 – calcium oxalate calculi, the prevailing component of which is calcium oxalate in the form of monohydrate (vevellite) or dihydrate (veddelite); Type 2 – calcium phosphate, in which more than 50% vol. represented by apatite, hydroxylapatite or fluorapatite; Type 3 – stones, the dominant substance of which is uric acid or uric acid dihydrate. Most of the urinary stone samples were represented by type 1 stones, which were significantly more often detected in males.

The study of gender dependence in the prevalence of stones of types 2 and 3, corresponding to these minerals, was not identified. Type 1 urinary stones were observed in all age categories, with a predominance in patients aged 30-39 years (41.38%). The age distribution of stones of type 2 had similar characteristics, while the maximum number of patients with this type of stone was noted in the age range of 40-49 years (40%), followed by a decrease in this indicator in older age groups. The minimum number of cases of type 3 stone formation was registered among patients aged 30-39 years (8.33%). In the following age periods, the quantitative presence of this type of stones increased with a maximum value in the age range of 50-59 years (41.67%).

Conclusion. The mineral composition of urinary stones has features, depending on the sex and age of patients. The formation of oxalate-calcium urinary stones is most characteristic of men, the peak incidence occurs at the age of 40-49 years. Gender features of the distribution of stones, the dominant components of which are calcium phosphate and uric acid were not detected. The frequency of detection of uric acid stones increases with age, the inverse relationship is characteristic of the age distribution of phosphate-calcium stones.

Keywords: urolithiasis, mineral composition of the stone, gender, age.

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

Стаття надійшла 03.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.129
УДК 611.664-002-07: 618.14-002.5
Лазуренко В. В., Мєліхова Т. В.

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЇ ЕЛАСТОГРАФІЇ ЗСУВНОЇ ХВИЛІ В ДІАГНОСТИЦІ АДЕНОМІОЗА ТА/АБО ГІПЕРПЛАСТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ ЕНДОМЕТРІЯ

Харківський національний медичний університет, Україна
urology.kharkiv@gmail.com

На сьогодні, в клінічній практиці для діагностики аденоміоза найчастіше використовуються гістероскопія, ультразвукове дослідження і магнітно-резонансна томографія. Проте, висока частота діагностичних помилок (від 20 до 40%), залежність від досвіду оператора і апаратури, деталізації структури міометрія й параметрів УЗ-диференціювання аденоміоза, вимагає пошуку нових оптимальних методів діагностики.

Метою даного дослідження стало визначення параметрів ультразвукової еластографії зсувної хвилі у пацієнток з аденоміозом і/або гіперпластичними процесами ендометрія.

У дослідження було включено 128 пацієнток у віці від 27 до 53 років (в середньому 39,4±8,6). До першої групи було залучено 38 (29,6%) пацієнток з діагнозом аденоміоз I-II ступеня, до другої групі - 41 (32,1%) пацієнтка з поєднанням аденоміоза I-II ступеня з гіперпластичними процесами ендометрія і/або лейоміомою матки, до третьої групи – 39 (30,5%) жінок тільки з гіперпластичними процесами ендометрія. До контрольної четвертої групи увійшли 10 (7,8%) жінок без патології ендометрія, які звернулися в жіночу консультацію з приводу первинного безпліддя.

При виконанні еластографії зсувної хвилі виявлені достовірні відмінності за кольором картування міометрія між пацієнтками першої, третьої і контрольної груп ($p<0,001$).

Незмінений міометрій в групі контролю характеризувався достовірно меншими значеннями модуля Юнга – 25,2 (17,9-34,1 кПа), тоді як в групі аденоміоза середнє значення Emean досягало 71,8 (17,9-281,3 кПа), було максимально високим і достовірно відрізнялося як від показників групи контролю, так і від показників 3 групи пацієнток – 29,6 (13,5-58,9 кПа). Показники пацієнток другої групи, у яких аденоміоз I II ступеня поєднувався з гіперпластичними процесами ендометрія і/або лейоміомою матки – 54,7 (15,6-133,9 кПа) також були достовірно вищі за значення групи контролю і третьої групи.

Методика ультразвукової еластографії зсувної хвилі – малоінвазивний та доступний методом якісної передопераційної діагностики, необхідної для того, щоб уникнути гістеректомії та уточнити діагноз без хірургічного втручання, яку рекомендується використати в практичній діяльності з метою підвищення точності діагностики аденоміоза.

Ключові слова: ультразвукова еластографія зсувної хвилі, аденоміоз, ендометріоз, гіперпластичні процеси ендометрія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної НДР кафедри акушерства і гінекології №2 Харківського національного медичного університету «Оптимізація діагностики та лікування при захворюваннях репродуктивної системи жінок», № державної реєстрації 0118U000931.

Вступ. Нині аденоміоз головує серед патології жіночої репродуктивної системи разом з лейоміомою і запальними захворюваннями. Згідно з даними різних авторів, поширеність аденоміозу варіює від 10-15% до 60-70% залежно від кількості обстежених жінок і використаних методів діагностики [1, 2].

Генітальний ендометріоз і, зокрема, аденоміоз діагностують у 20-48% жінок з безпліддям. Поширеність аденоміоза серед жінок із синдромом хронічного тазового болю досягає 70% [3]. Також необхідно відзначити онкологічний потенціал цієї патології, оскільки зареєстровані декілька випадків злоякісних трансформація аденоміоза в аденокарциному ендометрія [4]. Після паліативного видалення патологічного осередку, захворювання рецидивує в 30-50%, тому аденоміоз цілком закономірно порівнюють з пухлинним процесом [5]. Задавнені випадки аденоміоза важко піддаються консервативній терапії і значно ускладнюють хірургічне лікування [6]. Тому раннє виявлення хвороби важливе для клінічної практики.

Збільшення матки, порушення менструального циклу, зокрема дисменорея, менорагія, дисфункціональна маткова кровотеча й болі в ділянці малого тазу вважаються типовими клінічними ознаками аденоміоза, проте ці симптоми співпадають з гістологічним діагнозом усього в 22-65% випадків [7]. Якісна передопераційна діагностика потрібна, щоб уникнути гістеректомії й уточнити діагноз без хірургічного втручання. Підґрунтям для відповідної діагностичної візуалізації є чітке

розуміння взаємозв'язку між результатами зображень і характерних структурних патологічних змін, а також діагностична точність цих результатів [8].

На сьогодні, в клінічній практиці для діагностики аденоміоза найчастіше використовуються гістероскопія, ультразвукове дослідження (УЗД) і магнітно-резонансна томографія (МРТ). Багатьма дослідниками доведена висока точність МРТ для діагностики аденоміоза щодо оцінювання сполучної зони, проте висока вартість обстеження обмежує використання методу для профілактичного огляду і ранньої діагностики захворювання [9]. Тому, незважаючи на значний успіх МРТ, ультразвукове дослідження залишається основним неінвазивним методом діагностики гінекологічної патології, зокрема аденоміоза. Безліч нових технічних розробок з успіхом доповнюють інформацію, що отримується при ультразвуковому дослідженні. Зокрема, поєднання В-режиму з кольоровим і спектральним допплерівським, створення 3D і 4D зображень при мультипараметричному УЗД [10]. Проте, висока частота діагностичних помилок (від 20 до 40%), залежність від досвіду оператора і апаратури, деталізації структури міометрія й параметрів УЗ-диференціювання аденоміоза, вимагає пошуку нових оптимальних методів діагностики.

Останніми роками в клінічній практиці використовуються два види ультразвукової еластографії – компресійна еластографія та еластографія зсувної хвилі [10], під час яких визначаються еластичні властивості (або пружність) нормальних і патологічно змінених тканин організму. При компресійній еластографії використовується технологія поліпшення візуалізації неоднорідності тканин на основі оцінки локальної деформації досліджуваного органу при дозованій компресії або вібрації. Методика еластографії зсувної хвилі дозволяє визначати кількісні показники еластичності тканин за швидкістю повернення поперечних хвиль. Кількісними показниками пружності тканин є значення модуля Юнга, що обчислюється у кПа, швидкість зсувної хвилі, індекси еластичності. Також показники можуть вимірюватися у числовому форматі швидкості хвилі (м/с), яка виникає від ультразвукового імпульсу на досліджуваний об'єкт. Еластографія зсувної хвилі стає усе більш популярною методикою діагностики різних органів і системних захворювань [11].

Метою даного **дослідження** стало визначення параметрів ультразвукової еластографії зсувної хвилі у пацієнток з аденоміозом і/або гіперпластичними процесами ендометрія.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було включено 128 пацієнток у віці від 27 до 53 років (в середньому 39,4±8,6), які знаходилися на обстеженні та лікуванні в КНП ХОС «ОКЛ» Харківський регіональний перинатальний центр» жіноча консультація, відділення оперативної гінекології з малоінвазивними технологіями. До першої групи було залучено 38 (29,6%) пацієнток з діагнозом аденоміоз I-II ступеня, до другої групі – 41 (32,1%) пацієнтка з поєднанням аденоміоза I-II ступеня з гіперпластичними процесами ендометрія і/або лейоміомою матки, до третьої групи – 39 (30,5%) жінок тільки з гіперпластичними процесами ендометрія. До контрольної четвертої групи увійшли 10 (7,8%) жінок без патології ендометрія, які звернулися в жіночу консультацію з приводу первинного безпліддя.

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 пацієнтки були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнток.

У всіх пацієнток збирали анамнез захворювання і симптомів, оцінювали тяжкість і перебіг хвороби. Виконували клініко-лабораторні та біохімічні дослідження. Візуальні методи включали ультразвукове дослідження, яке проводили за допомогою вагінального і абдомінального датчиків, а також ультразвукову еластографію, яку виконували на апараті ULTIMA PA (Україна) ГРИС.941217.015-01. Лапароскопію і гістероскопію виконували за стандартною методикою з лікувальною метою. Морфологічно досліджували фрагменти ендометрія з належним міометрієм, які були отримані при гістероскопічному оперативному втручанні.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету статистичного аналізу даних Statistica 10.0. Критичний урівень значущості p-value для усіх використовуваних процедур статистичного аналізу брали рівним 0,05. Були відображені кількісні дані, такі як медіана, 5-й і 95-й процентиль, а так само мінімальні і максимальне значення.

Результати дослідження. Результати клінічного обстеження пацієнток представлені у **таблиці 1**.

В ході дослідження не виявлено достовірної різниці у віці і тривалості менструального циклу (від 25 до 28 днів) у пацієнток трьох груп. Проте звертає на себе увагу достовірно підвищена кількість скарг пацієнток на прояви менорагії в групі аденоміоза (57,9%) в порівнянні з даними другої і третьої груп (43,9% і 43,6% відповідно) (<0,05).

Таблиця 1 – Клінічна характеристика пацієнток (n=128)

Досліджуваний параметр	1 група (n=38)	2 група (n=41)	3 група (n=39)	P
Середній вік, роки	38,4±8,9	39,7±7,4	39,1±8,2	>0,05
Середня тривалість менструального циклу, дні	25,7±1,6	26,1±1,4	26,6±1,8	>0,05
Менорагії	22 (57,9%)	18 (43,9%)	17 (43,6%)	<0,05
Дисменорея	27 (71,1%)	23 (56,1%)	19 (48,7%)	<0,05
Кровомазання до і після менструації	29 (76,3%)	15 (36,6%)	10 (25,6%)	<0,05
Кровомазання у середині менструального циклу	28 (73,7%)	18 (43,9%)	6 (15,4%)	<0,05
Анемія	25 (65,7%)	28 (68,3%)	28 (71,8%)	>0,05

У 76,3% пацієнток з аденоміозом достовірно частіше в порівнянні з пацієнтками другої і третьої груп відзначалося кровомазання до і після менструації (36,6% і 25,6%, відповідно) (<0,05), а також в середині менструального циклу 73,7% проти 43,9% і 15,4%, відповідно (<0,05). З клініко-лабораторного обстеження звертає на себе увагу зниження рівня гемоглобіну у 63,3% обстежених пацієнток, проте в третій досліджуваній групі цей показник перевищував дані пацієнток першої і другої досліджуваних груп – 71,8% проти 65,7% і 68,3% відповідно, що обумовлено наявністю менометрорагій у пацієнток цих груп.

Більшість пацієнток (78/60,9%) знаходилися в репродуктивному і пізньому репродуктивному періодах, відповідно у пременопаузі їх було 39,1%. У даних дослідженнях жодна з пацієнток не знаходилася в періоді менопаузи.

При виконанні соноеластографії обиралася так звана «зона інтересу» (колірне вікно - Q-Box) з подальшим очікуванням стабілізації зображення (регулювання параметрів В-режиму і колірної еластографії для отримання однорідного фарбування колірного вікна інтересу). Дослідження і виміри проводили в гінекологічному режимі, діапазоні шкали значень модуля Юнга 0-180 кПа без додаткової компресії при мінімізації можливих рухів датчиком. Виміри виконували у ділянці, що була найближчою від датчика до стінки тіла матки з оцінкою жорсткості тканин в трьох стандартних за формою і розмірам зонах інтересу (Q-Box) уздовж ходу м'язових волокон міометрія. Показники визначалися у режимі реального часу. Уся отримана інформація зберігалася в пам'яті апарату для подальшої обробки. Для аналізу використали середнє значення (Emean), максимальне значення (Emax) і стандартне відхилення (SD). Потім обчислювалося середнє значення для кожного показника (для Emean, Emax і SD).

Ґрунтуючись на отриманих результатах, у вікні інтересу формувалася колірна карта, яка накладалася на зображення у В-режимі. Жорсткіша тканина, що характеризується високими значеннями модуля Юнга, картирувалася червоною колірною гаммою. Менш жорсткіша тканина з низькими значеннями модуля Юнга відображалася синьою колірною гаммою. Середнього ступеня жорсткості тканини картирувалися зеленими і жовтими тонами.

Необхідно зазначити, що при еластографії колірна гамма «зони інтересу» за наявності аденоміоза характеризувалася переважанням червоного, зеленого і жовтого кольорів (неоднорідне фарбування на тлі підвищеної жорсткості), тоді як незмінений міометрій у всіх випадках картирувався синім кольором (однорідне фарбування на тлі нормативних значень модуля Юнга).

При виконанні еластографії зсувної хвилі виявлені достовірні відмінності за кольором картування міометрія між пацієнтками першої, третьої і контрольної груп (p<0,001).

Незмінений міометрій у всіх пацієнток контрольної групи був представлений відтінками синього кольору, при цьому фарбування було однорідним у 9 (90%) обстежених (**рис. 1**).

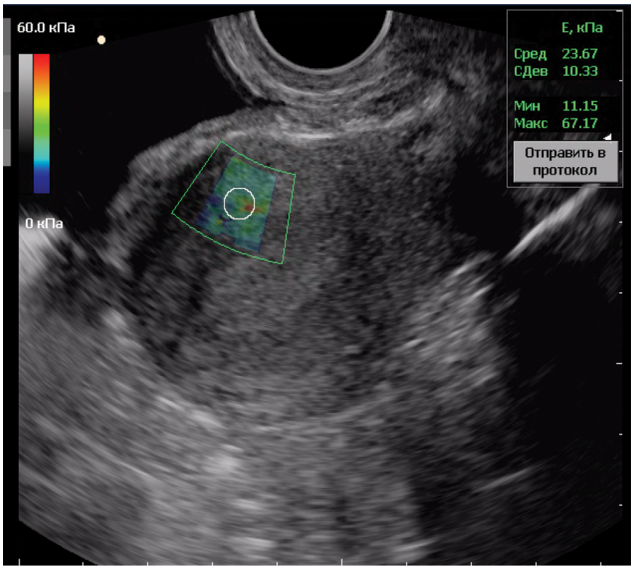


Рис. 1. Еластографія пацієнтки контрольної досліджуваної групи без патології ендо- і міометрія

У пацієнток першої групи міометрій забарвлювався відтінками червоного кольору в 31 (81,63%) випадку і відтінками жовтого кольору – в 3 (7,8%) випадків; у 23 (60,5%) випадках спостерігалося неоднорідне червоне фарбування і в 14 (36,8%) – фарбування було неоднорідним у відтінках червоно-жовто-світло-синього кольорів (**рис. 2**).

При виконанні еластографії пацієнткам другої групи в проекції міоматозного вузла частіше визначалося фарбування у відтінках червоного – в

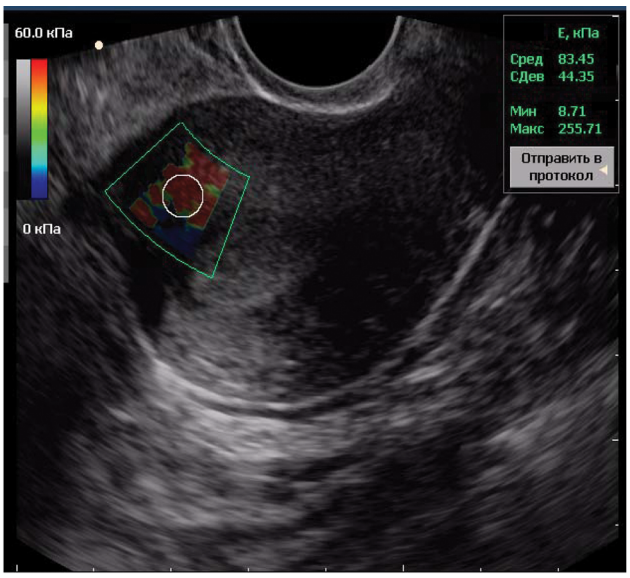


Рис. 2. Еластографія пацієнтки першої досліджуваної групи з діагнозом аденоміоз I-II ступеня

20(48,8%) випадках, жовтого - 6(14,6%) і світло-синього – в 3 (7,3%) випадках; у 28 (68,3%) випадках спостерігалося неоднорідне червоне фарбування і в 19 (46,3%) – фарбування було неоднорідним у відтінках червоно-жовто-світло-синього кольорів (**рис. 3**).

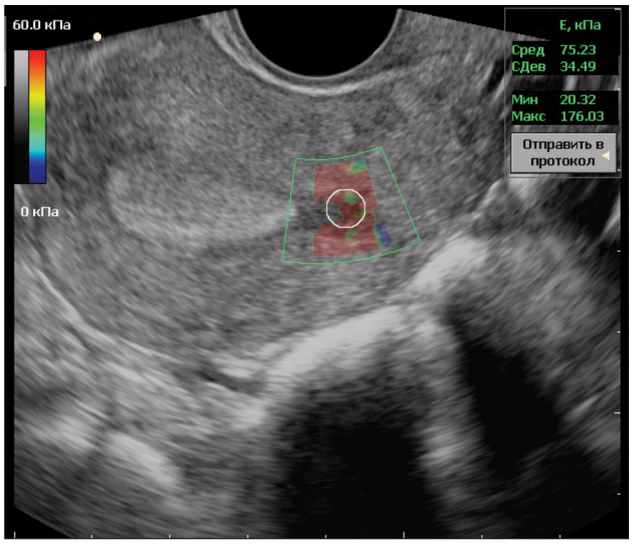


Рис. 3. Еластографія пацієнтки другої досліджуваної групи з діагнозом аденоміоз I-II ступеня у поєднанні з лейоміомою матки, гіперплазія ендометрія

У третій групі в проекції лейоматозного вузла частіше визначалося фарбування у відтінках червоного – в 22 (56,4%) випадках, жовтого - 8 (20,5%) і світло-синього – в 6 (15,4%) випадках, кольорів на тлі синього міометрія; неоднорідне фарбування міоматозних вузлів виявлене в 31 (79,5%), однорідне фарбування - в 7 (17,9%) випадків (**рис. 4**).

Установлено, що незмінений міометрій в групі контролю характеризувався достовірно меншими значеннями модуля Юнга – 25,2 (17,9-34,1 кПа),

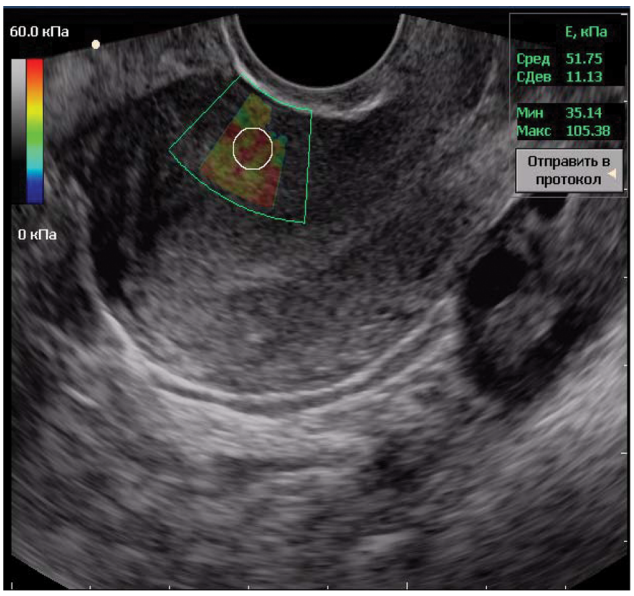


Рис. 4. Еластографія пацієнтки третьої досліджуваної групи з діагнозом лейоміома матки

тоді як в групі аденоміоза середнє значення Emean досягало 71,8 (17,9-281,3 кПа), було максимально високим і достовірно відрізнялося як від показників групи контролю, так і від показників 3 групи пацієнток – 29,6 (13,5-58,9 кПа). Показники пацієнток другої групи, у яких аденоміоз I-II ступеня поєднувався з гіперпластичними процесами ендометрія і/або лейоміомою матки – 54,7 (15,6-133,9 кПа) також були достовірно вищі за значення групи контролю і третьої групи **(табл. 2)**.

Таблиця 2 – Значення модуля Юнга в досліджуваних групах

Групи		Emean	Emax	SD
1 група (n=38)	Me	71,8*,†	93,4*,†	9,8*,†
	5-95 процентиль	19,7–281,3	28,7–300,0	2,4–27,5
2 група (n=41)	Me	54,7*,†	75,9*,†	6,3*,†
	5-95 процентиль	15,6-133,9	19,9-112,8	1,8-18,3
3 група (n=39)	Me	29,6	36,1	3,2*
	5-95 процентиль	13,5–58,9	16,4–83,2	1,3–15,9
4 група (контроль) (n=10)	Me	25,2	28,4	2,6
	5-95 процентиль	17,9–34,1	20,9–43,5	1,5–6,4

Примітки: * – достовірність результатів в порівнянні з контрольною групою (p<0,05); † – достовірність результатів в порівнянні з третьою групою(p<0,05)

Обговорення результатів дослідження. Для аденоміоза характерні зміни структури міометрія, а саме ріст вогнищ аденоміоза усередині міжфасціальних шарів сполучної тканини, між пучками гіпертрофованої гладкої мускулатури клітини. Вони супроводжуються гіперемією міометрія, лімфо-

стазом, набряком периваскулярної тканини міометрія і лейоміоматозом перифокальної гіперплазії міометрія навколо вогнищ аденоміоза [2, 4]. Усі ці порушення в ультраструктурі тканини супроводжуються зміною жорсткості міометрія, які можна виявити за допомогою ультразвукової еластографії.

Diomidova VN. та співавт. [9] при визначенні жорсткості незміненого міометрію отримали значення 22,3±1,7 кПа (8,4-40,5), що збігається з результатами даного дослідження 25,2 (17,9-34,1 кПа), але у Manchanda S. Et al. ці показники були значно більше - 40,24±8,59 кПа [10].

У дослідженні ex vivo Mitkov VV et al. [11] жорсткість міометрію при аденоміозі варіювала від його ступеня, зокрема найбільші значення модуля Юнга визначалися при дифузній формі аденоміоза III ступеня 260,57±22,68 кПа (156,09-280,70кПа), а при I-II ступеня – 70,02±9,20 кПа (48,49–93,74 кПа). У даному дослідженні у пацієнток першої групи були отримані тотожні значення - 71,8 (17,9-281,3 кПа).

Висновки. Методика ультразвукової еластографії зсувної хвилі – малоінвазивний та доступний методом якісної передопераційної діагностики, необхідної для того, щоб уникнути гістеректомії та уточнити діагноз без хірургічного втручання, яку рекомендується використати в практичній діяльності з метою підвищення точності діагностики аденоміоза.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується провести порівняльну оцінку даних ультразвукової еластографії зсувної хвилі у пацієнток з поєднанням аденоміоза I-II ступеня і гіперпластичних процесів ендометрія та/або лейоміоми матки з результатами морфологічного дослідження матеріалу, отриманого після гістероскопічного оперативного втручання.

References

1. Shklyar AA, Adamyan LV, Kogan EA, Paramonova NB, Kozachenko IF, Gavrilova TYu, et al. Trudnosti diagnostiki uzlovoy i diffuznoy form adenomioza [Difficulties in diagnosing nodular and diffuse forms of adenomyosis.] *Akusherstvo i ginekologiya*. 2015; 3: 67-72. [Russian]
2. Dzhamalutdinova KM, Kozachenko IF, Gus AI, Adamyan LV. Sovremennyye aspekty patogeneza i diagnostiki adenomioza [Modern aspects of the pathogenesis and diagnosis of adenomyosis]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2018; 1: 29-34. doi:10.18565/aig.2018.1.29-34
3. Guerriero S, Ajossa S, Orozco R, Perniciano M, Jurado M, Melis GB, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound for diagnosis of deep endometriosis in the recto-sigmoid: a meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2016; 47(3): 281-9. doi: 10.1002/uog.15662
4. Saiddanesh ShF, Chuprynin VD, Khilkevich EG, Buralkina NA, Pavlovich SV, Danilov AYu, et al. Sovremennyye metody diagnostiki rasprostranennykh form endometrioza [Modern diagnostic methods for common forms of endometriosis] *Akusherstvo i ginekologiya*. 2017; 5: 39-43. [Russian]
5. Kurjak A, Chervenak FA. *Donald school textbook of ultrasound in obstetrics and gynecology*. The Health Sciences Publisher; 2017. 1111 p.
6. Kogan EA, Paramonova NB, Shklyar AA, Fayzullina NM, Adamyan LV. Kliniko-morfologicheskiye osobennosti ochagovoy, uzlovoy i diffuznoy form adenomioza [Clinical and morphological features of focal. nodular and diffuse forms of adenomyosis]. *Arkhiv akusherstva i ginekologii im VF Snegireva*. 2016; 3(1): 18-22. [Russian]
7. Stoelinga B, Hehenkamp WJK, Brolmann HAM, Huirne JAF. Real-time elastography for assessment of uterine disorders. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2014; 43(2): 218-26. doi: 10.1002/uog.12519
8. Zhang M, Wasnik AP, Masch WR, Rubin JM, Carlos RC, Quint EH, et al. Transvaginal ultrasound shear wave elastography for the evaluation of benign uterine pathologies: A prospective pilot study. *J Ultrasound Med.* 2019; 38(1): 149-55. doi: 10.1002/jum.14676
9. Diomidova VN, Zakharova OV, Petrova OV. Elastografiya sdvigovoy volnoy v otsenke endometriya i miometriya u zdorovykh zhenshchin reproduktivnogo vozrasta [Shear wave elastography in the assessment of endometrium and myometrium in healthy women of reproductive age]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. 2015; 5: 51-6. [Russian]
10. Manchanda S, Vora Z, Sharma R, Hari S, Das CJ, Kumar S, et al. Quantitative sonoelastographic assessment of the normal uterus using shear wave elastography: An initial experience. *J Ultrasound Med.* 2019; 38(12): 3183-9. doi: 10.1002/jum.15019
11. Mitkov VV, Khuako SA, Tsyganov SE, Kirillova TA, Mitkova MD. Sravnitelnyy analiz dannykh elastografii sdvigovoy volnoy i rezultatov morfologicheskogo issledovaniya tela matki (predvaritelnyye rezultaty) [Comparative analysis of shear wave elastography data and the results of morphological examination of the uterine body (preliminary results)]. *Ultrazvukovaya i funktsionalnaya diagnostika*. 2013; 5: 99-114. [Russian]

УДК 611.664-002-07: 618.14-002.5

РОЛЬ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ЭЛАСТОГРАФИИ СДВИГОВОЙ ВОЛНЫ В ДИАГНОСТИКЕ АДЕНОМИОЗА И/ИЛИ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ

Лазуренко В. В., Мелихова Т. В

Резюме. В настоящее время в клинической практике для диагностики аденомиоза чаще всего используются гистероскопия, ультразвуковое исследование и магнитно-резонансная томография. Однако, высокая частота диагностических ошибок (от 20 до 40%), зависимость от опыта оператора и аппаратуры, детализации структуры миометрия и параметров УЗ-дифференцировки аденомиоза, требует поиска новых оптимальных методов диагностики.

Целью данного исследования стало определение параметров ультразвуковой эластографии сдвиговой волны у пациенток с аденомиозом и/или гиперпластическими процессами эндометрия.

В исследование было включено 128 пациенток в возрасте от 27 до 53 лет (в среднем 39,4 ± 8,6). В первую группу были включены 38 (29,6%) пациенток с диагнозом аденомиоз I-II степени, во вторую группу – 41 (32,1%) пациентка с сочетанием аденомиоза I-II степени с гиперпластическими процессами эндометрия и/или лейомиомой матки, в третью группу – 39 (30,5%) женщин только с гиперпластическими процессами эндометрия. В контрольную четвертую группу вошли 10 (7,8%) женщин без патологии эндометрия, обратившихся в женскую консультацию по поводу первичного бесплодия.

При выполнении эластографии сдвиговой волны выявлены достоверные различия по цвету картирования миометрия между пациентками первой, третьей и контрольной групп (p <0,001).

Неизмененный миометрий в группе контроля характеризовался достоверно меньшими значениями модуля Юнга – 25,2 (17,9-34,1 кПа), тогда как в группе аденомиоза среднее значение Emean достигало 71,8 (17,9-281,3 кПа), было максимально высоким и достоверно отличалось как от показателей группы контроля, так и от показателей 3 группы пациенток – 29,6 (13,5-58,9 кПа). Показатели пациенток второй группы, у которых аденомиоз I-II степени сочетался с гиперпластическими процессами эндометрия и/или лейомиомой матки – 54,7 (15,6-133,9 кПа) также были достоверно выше значения группы контроля и третьей группы.

Методика ультразвуковой эластографии сдвиговой волны - малоинвазивный и доступный метод качественной предоперационной диагностики, необходимой для того, чтобы избежать гистерэктомии и уточнить диагноз без хирургического вмешательства, которую рекомендуется использовать в практической деятельности с целью повышения точности диагностики аденомиоза.

Ключевые слова: ультразвуковая эластография сдвиговой волны, аденомиоз, эндометриоз, гиперпластические процессы эндометрия.

UDC 611.664-002-07: 618.14-002.5

The Role of Shear Wave Ultrasound Elastography in the Diagnosis of Adenomyosis and / or Hyperplastic Processes of the Endometrium

Lazurenko V. V., Melikhova T. V.

Abstract. Today, hysteroscopy, ultrasound and magnetic resonance imaging are most often used in clinical practice for the diagnosis of adenomyosis. However, the high frequency of diagnostic errors (from 20 to 40%), depending on the experience of the operator and equipment, detailing the structure of the myometrium and the parameters of ultrasound differentiation of adenomyosis, requires the search for new optimal diagnostic methods.

The purpose of our study was to determine the parameters of ultrasound elastography of the shear wave in patients with adenomyosis and / or hyperplastic processes of the endometrium.

Material and methods. The study included 128 patients aged from 27 to 53 years (mean 39.4 ± 8.6). The first group included 38 (29.6%) patients diagnosed with grade I-II adenomyosis, the second group had 41 (32.1%) patients with a combination of grade I-II adenomyosis with endometrial hyperplastic processes and / or uterine leiomyoma, the third group consisted of 39 (30.5%) women only with hyperplastic processes of the endometrium. The control fourth group included 10 (7.8%) women without endometrial pathology, who sought women's advice on primary infertility.

Results and discussion. When performing shear wave elastography, significant differences in the color of myometrial mapping were found between patients of the first, third and control groups (p <0.001).

Unchanged myometrium in all patients of the control group was represented by shades of blue, and the staining was uniform in 9 (90%) subjects. In patients of the first group, the myometrium was stained with shades of red in 31 (81.63%) cases and shades of yellow in 3 (7.8%) cases; in 23 (60.5%) cases there was inhomogeneous red staining and in 14 (36.8%) cases staining was inhomogeneous in shades of red-yellow-

light blue. When performing elastography in patients of the second group in the projection of the myoma was more often detected staining in shades of red in 20 (48.8%) cases, yellow in 6 (14.6%) and light blue in 3 (7.3%) cases; in 28 (68.3%) cases there was inhomogeneous red staining and in 19 (46.3%) cases staining was inhomogeneous in shades of red-yellow-light blue. In the third group in the projection of the leiomatous node was more often determined by staining in shades of red in 22 (56.4%) cases, yellow in 8 (20.5%) and light blue in 6 (15.4%) cases, colors on the background of the blue myometrium; inhomogeneous staining of myomatous nodes was detected in 31 (79.5%), and homogeneous staining was in 7 (17.9%) cases.

Unchanged myometrium in the control group was characterized by significantly lower values of the Young's modulus 25.2 (17.9-34.1 kPa), while in the group of adenomyosis the average value of Emean reached 71.8 (17.9-281.3 kPa), was maximally high and significantly different from the indicators of the control group and from the indicators of group 3 patients 29.6 (13.5-58.9 kPa). The rates of patients of the second group, in whom grade I-II adenomyosis was combined with endometrial hyperplastic processes and / or uterine leiomyoma 54.7 (15.6-133.9 kPa) were also significantly higher than the values of the control group and the third group.

Conclusion. Shear wave ultrasound is a minimally invasive and accessible method of high-quality preoperative diagnosis, necessary to avoid hysterectomy and clarify the diagnosis without surgery, which is recommended for use in practice to improve the accuracy of diagnosis of adenomyosis.

Keywords: ultrasonic elastography of shear wave, adenomyosis, endometriosis, endometrial hyperplastic processes.

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

Стаття надійшла 20.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.136
УДК 616.34-616.345
***Луцик А. П.*[1]*, Шоріков Є. І.*[2]**

ДІАГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНИХ ПАРАМЕТРІВ У ДІАГНОСТИЦІ НЕСПЕЦИФІЧНОГО ВИРАЗКОВОГО КОЛІТУ

[1]Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, Київ, Україна
[2]Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет», Чернівці, Україна

shorikova.dina@gmail.com

У статті наведено діагностичну цінність клінічних та лабораторних ознак за верифікації глибини ендоскопічного ураження у хворих з неспецифічним виразковим колітом.

Об'єкт та методи дослідження. Обстежено 68 хворих на виразковий коліт ВК (36 чоловіків та 32 жінки, середній вік – 38,0±4,5 років). Проведено клінічне, лабораторне, імунологічне дослідження, а також комп'ютерна томографія. Всім пацієнтам проводили колоноскопію. Активність захворювання визначали за класифікацією Truelove-Witts.

Результати дослідження. Доведено, що всі кишкові симптоми (частота випорожнення більше 4 разів на добу, біль в животі, тенезми, гематохезія) мали вірогідну діагностичну цінність ($p<0,05$) за наявності контактної ранимості та звиразкування слизової кишківника. Найбільша чутливість був характерною для болю в животі (94,1 [84,1-96,3]). Встановлено, що діагностична чутливість тахікардії та увеїту є невірогідною. Серед клінічних показників найбільшу діагностичну цінність встановлено для анемічного синдрому ($p<0,05$), серед додаткових ознак - для склерозуючого холангіту, $p<0,05$.

Відносно лабораторних показників діагностична цінність доведена для рівня гемоглобіну<90 г/л ($p<0,05$) та гіпопротеїнемії ($p<0,05$). Діагностичну концентрацію С-реактивного протеїну для прогнозування дефекту слизової встановлено на рівні більше 10 мг/л за чутливістю та специфічністю ($p<0,05$). Високочутливим та високоспецифічним був рівень фекального кальпротектину більше 200 мкг/г, ($p<0,05$).

Висновок. Верифіковано, що метод комп'ютерної томографії є високочутливим та високоспецифічним, з низькою вірогідністю хибнонегативного та хибнопозитивного результатів для діагностики виразкових дефектів слизової шлунково-кишкового тракту при неспецифічному виразковому коліті ($p<0,05$).

Ключові слова: неспецифічний виразковий коліт, С-реактивний протеїн, кальпротектин, діагностична цінність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової НДР кафедри хірургії №1 Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. «Удосконалення діагностики, лікування та реабілітації хворих із захворюваннями органів травлення», № державної реєстрації 0118U003918.

Вступ. Виразковий коліт (ВК) – це патологічний стан, при якому спостерігається запалення товстої кишки дифузного характер, що розпочинається у межах слизової оболонки, але часто уражує підслизовий і м'язовий шари стінки товстої кишки [1]. За поширеністю серед захворювань шлунково-кишкового тракту ВК поступається іншим нозологічними формами, але за кількістю ускладнень та за їх тяжкістю перебігу займає домінуючі позиції в усьому світі [2]. У Європі, Австралії, Північній Америці щороку виявляють від 8 до 15 нових випадків на 100000 тис. населення на рік [1]. Окрім того, спостерігається щорічне зростання показників превалесу ВК у всьому світі, особливо в індустріально розвинених регіонах [3]. Виняток становлять країни Південно-Східної Азії, Південної Америки, Японії [4].

Етіологія виразкового коліту досі невідома. У зв'язку з цим методи лікування і діагностики, що існують, не є повною мірою ефективними. Вважається, що ВК являється поліетіологічним захворюванням [5, 6]. Виявлені зміни гуморального імунітету підтверджуються високим титром антитіл до кишкових бактерій, що дозволяє віднести ВК до аутоімунної групи [3]. Епітеліальний бар'єр товстої кишки перешкоджає проникненню бактерій та токсичних речовин у внутрішнє середовище організму. Порушення його структури та функції може призводити до транслокації кишкової мікрофлори у внутрішнє середовище організму і розвитку запальних захворювань кишечника [7].

Кількість робіт, присвячених комплексній оцінці ролі клінічних, лабораторних та ендоскопічних чинників у формуванні несприятливих форм ВК недостатньо, а їх результати є неоднозначними.

Мета дослідження – визначити діагностичну цінність клінічних та лабораторних ознак відносно верифікації глибини ендоскопічного ураження у хворих з неспецифічним виразковим колітом.

Матеріал та методи дослідження. Обстежено 68 хворих на ВК (36 чоловіків та 32 жінки, середній вік – 38,0±4,5 років). Пацієнти обстежувались

на базі трьох лікувальних закладів: Київської міської клінічної лікарні №18 (м. Київ), Дорожньої лікарні №1 (м. Київ), Обласної клінічної лікарні (м. Чернівці). У дослідження включали дорослих пацієнтів з встановленим діагнозом ВК, всім проводили колоноскопію (відеоколоноскоп Olympus cv150, Olympus Corporation, Японія). Активність захворювання визначали за класифікацією Truelove-Witts. Рівень кальпротектину (КП) в зразках калу визначали в перші 3-5 днів імуноферментним методом (Buhlmann, Швейцарія). Комп'ютерну томографію проводили на апараті SIEMENS Somatom Emotions 16 slices за загальноприйнятою методикою.

Для статистичного аналізу використовували програмний пакет EpiInfo, версія 3.3.2. Визначення діагностичної цінності проводилось із підрахунком чутливості, специфічності, діагностичної цінності, 95% довірчих інтервалів (95% ДІ). При p<0,05 розбіжності вважали вірогідними.

Дослідження виконано з дотриманням основних біоетичних положень Конвекції Ради Європи з прав людини та біомедицини (від 04.04.1997 р.) Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участь людини (1964-2013 рр.). Розглянуто Комісією з питань біомедичної етики Національного медичного університету ім. О. О. Богомольця. 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. Порушень морально-правових норм при проведенні дослідження не виявлено.

Результати дослідження. Тривалість захворювання у пацієнтів становила від 1 до 60 місяців. Скарги на болі в животі за ходом кишечника виявлено у 54 хворих (79,4%). Наявність рідкого випорожнення мало місце у 64 осіб (94,1%), у 64 пацієнтів (94,1%) спостерігалося підвищення температури тіла. Болючість при пальпації живота відзначали у 60 осіб (88,2%). Маса тіла була нижчою за нормальну у 64 пацієнтів (94,1%). Легкий ступінь важкості виявлено у 20,6% (14 чол.), середній ступінь важкості – у 50,0% (34 чол.), важкий ступінь – у 29,4% (20 чол.).

Доведено, що всі кишкові симптоми (частота випорожнення більше 4 разів на добу, біль в животі, тенезми, гематохезія) мали вірогідну діагностичну цінність (p<0,05) за наявності контактної ранимості та звиразкування слизової кишківника. Найбільша чутливість був характерною для болю в животі (94,1 [84,1 – 96,3]).

Для позакишкових симптомів – лихоманки, зниження ваги, анемії, за наявності дефекту слизової оболонки товстого кишківника під час колоноскопії, було відмічено вірогідну діагностичну цінність за показниками чутливості, специфічності, відношення шансів (p<0,05) (**табл. 1**). Найбільшу діагностичну цінність встановлено для анемічного синдрому (чутливість – 82,4 [70,6-88,4], специфічність – 96,7 [79,5-97,0]; p<0,05).

Таблиця 1 – Діагностична цінність загальних позакишкових симптомів, що корелюють з ендоскопічними ознаками (контактна ранимість, виразкування)

Показник	Лихоманка	Тахікардія	Зниження ваги	Анемія
Чутливість	65,6 [53,0-75,3]*	50,0 [36,7-61,3]*	70,6 [58,3-79,2]*	82,4 [70,6-88,4]*
Специфічність	96,7 [79,6-97,0]*	66,7 [49,0-81,5]*	86,7 [67,9-91,2]*	96,7 [79,5-97,0]*
Вірогідність хибно-позитивного тесту	3,33 [3,2-12,4]*	33,3 [20,9-51,8]*	13,3 [7,86-32,1]*	3,33 [3,12-20,5]*
Вірогідність хибно-негативного тесту	34,4 [24,7-46,9]*	50,0 [36,7-61,3]*	29,4 [20,8-41,7]*	17,7 [11,6-29,4]*
Відношення шансів	55,4 [7,1-434,0]*	2,0 [0,6-6,5]*	15,6 [4,8-50,5]*	135,3* [16,8-209,7]
AUC ROC	81,1 [72,4-89,9]*	58,3 [44,8-71,9]*	78,6 [67,9-89,3]*	89,5 [82,2-96,8]*

Примітка: * – вірогідна діагностична цінність (p<0,05)

Додаткові позакишкові симптоми (артропатія, увеїт, склерозуючий холангіт) зустрічалися в 8 (артропатія), 6 (увеїт) та 12 (склерозуючий холангіт) випадках серед обстежених хворих. «Шанси» діагностичної цінності увеїту були невірогідними (p>0,05). Найбільшою діагностичною цінністю, за співставлення з наявністю контактної ранимості та виразок дистального відділу при ВК характеризувалось наявність склерозуючого холангіту, хоча чутливість цієї ознаки досягала 30,9 [20,0-43,1], проте її специфічність становила 96,7 [79,6-97,0]; p<0,05.

Серед загальноприйнятих лабораторних показників вивчалися наступні параметри – вміст гемоглобіну менше 90 г/л, швидкість зсідання еритроцитів (ШЗЕ) більше 20 мм/год., лейкоцитоз більше $9x10^9$/мл, вміст загальний білок менше 60 г/л (**табл. 2**). Найбільша діагностична цінність була доведена для рівня гемоглобіну<90 г/л (чутливість – 70,6 [58,3-79,2], специфічність – 96,7 [79,6-97,0], відношення шансів – 69,6 [8,9-146,1]; p<0,05) та гіпопротеїнемії (чутливість – 66,2 [53,9-75,5],

специфічність – 96,7 [83,3-99,4], відношення шансів – 56,7 [7,3-143,3]; p<0,05).

Стосовно прозапальних маркерів (С-реактивного протеїну (СРП) та фекального КП) були обрані межові значення більше 10 мг/л в плазмі крові для СРП та більше 200 мкг/г фекального КП у випорожненнях. Діагностичну цінність СРП встановлено на рівні 89,7 [78,7-93,5] за чутливістю, 96,7 [83,3-99,4] – за специфічністю, 252,7 [29,7-2151,0] – за відношенням шансів. Високочутливим та високоспецифічним був рівень фекального КП більше 200 мкг/г - (85,3 [73,7-90,5] та 96,7 [83,3-99,4]); p<0.05. Відношення шансів – 168,2 [20,5-1378,2] (**табл. 3**).

Було доведено можливість використання КТ для діагностики виразкових дефектів при ВК. Метод є високочутливим (95,6 [85,9-97,1]), високоспецифічним (96,7 [83,3-99,4]), з низькою вірогідністю хибнонегативного та хибнопозитивного результатів (p<0,05) (**табл. 3**).

Обговорення результатів дослідження. На сьогоднішній день існують значні складнощі у скринінговій діагностиці неспецифічного виразкового коліту та прогнозування важкості ендоскопічних уражень, про що свідчать дослідження багатьох авторів. Також немає специфічних лабораторних параметрів, які були б патогномонічними для ВК та надавали б можливість провести диференційну діагностику цього захворювання від інших запальних захворювань кишечника. Окрім того, відсутні лабораторні показники, які б дали можливість точно передбачити ймовірність розвитку ускладнень ВК [3, 5].

Вважається, що лабораторні тести проводяться для оцінки тяжкості захворювання. Більшість ознак, які виявляються ними, вважаються неспецифічними. Зокрема, за результатами загального аналізу крові виявляються лейкоцитоз, анемія або тромбоцитоз; комплексний метаболічний профіль характеризується порушеннями електролітного гомеостазу, що пов'язані із втратою рідини, та гіпоальбумінемією, яка виникає внаслідок розвитку синдрому мальабсорбції [1, 6]. Наведені ознаки практично не співставляються із важкістю ендоскопічного ураження, проте вони мають значну діагностичну цінність, що було доведено в нашому дослідженні.

Таблиця 2 – Діагностична цінність загальних лабораторних показників, що корелюють з ендоскопічними ознаками (контактна ранимість, виразкування)

Показник	Гемоглобін <90 г/л	ШОЕ >20 мм/г	Лейкоцитоз	Заг. білок <60 г/л
Чутливість	70,6 [58,3-79,2]*	88,2 [77,1-92,6]*	55,9 [44,1-66,6]*	66,2* [53,9-75,5]
Специфічність	96,7 [79,6-97,0]*	73,3 [54,4-83,8*]	96,7 [79,6-97,0]*	96,7* [83,3-99,4]
Вірогідність хибнопозитивного тесту	3,33 [3,12-20,5]*	26,7 [16,2-45,6]*	3,33 [3,12-20,5]*	3,33* [3,12-20,5]
Вірогідність хибнонегативного тесту	29,4 [20,8-41,7]*	11,8 [6,08-21,5]*	44,1 [33,4-55,9]*	33,8* [24,4-46,0]
Відношення шансів	69,6 [8,9-146,1]*	20,6 [6,9-61,7]*	36,7 [4,7-185,4]*	56,7* [7,3-143,3]
AUC ROC	83,6 [75,4-91,9]*	80,8 [69,2-92,3]*	76,3 [67,4-85,1]*	81,4* [72,9-89,9]

Примітка: * – вірогідна діагностична цінність (p<0,05)

Таблиця 3 – Діагностична цінність прозапальних маркерів та комп'ютерної томографії за оцінки ендоскопічних ознак (контактна ранимість, виразкування)

Показник	С-реактивний протеїн >10 мг/л	Фекальний кальпротектин >200 мкг/г	Комп'ютерна томографія
Чутливість	89,7 [78,7-93,5]*	85,3 [73,7-90,5]*	95,6 [85,9-97,1]*
Специфічність	96,7 [83,3-99,4]*	96,7 [83,3-99,4]*	96,7 [83,3-99,4]*
Вірогідність хибнопозитивного тесту	3,33 [3,12-20,5]*	3,33 [3,12-20,5]*	3,33 [3,12-20,5]*
Вірогідність хибнонегативного тесту	10,3 [6,42-21,2]*	14,7 [9,46-26,2]*	4,41 [2,88-14,0]*
Відношення шансів	252,7 [29,7-2151,0]*	168,2 [20,5-1378,2]*	628,3 [62,7-6299,2]*
AUC ROC	93,2 [86,8-99,5]*	91,0 [84,0-97,9]*	96,1 [90,8-100,0]*

Примітка: * – вірогідна діагностична цінність (p<0,05)

З іншого боку, визначення маркерів запалення – змін швидкості зсідання еритроцитів та вмісту сироваткового Среактивного протеїну можуть бути специфічними для оцінки активності захворювання у окремих пацієнтів, що вказується в роботах різних дослідників [2, 7, 8]. Також, рівень фекального кальпротектину позитивно корелює із клінічними, ендоскопічними та радіологічними показниками активності захворювання, а підвищення його вмісту може свідчити за рецидив захворювання, можливість подальшої тяжкості перебігу та вірогідності колектомії [7, 9].

Окрім того, вважається, що комп'ютерна томографія ефективна при виявленні екстралюмінальних причин ВК і таких ускладнень, як перфорація та абсцес, і її чутливість становить 80-88% [1]. В даній роботі встановлено доцільність комп'ютерного

томографічного дослідження у діагностиці уражень слизової оболонки товстого кишківника.

Висновки

1. Для позакишкових симптомів – лихоманки, зниження ваги, анемії, за наявності дефекту слизової оболонки товстого кишківника під час колоноскопії, було відмічено вірогідну діагностичну цінність за показниками чутливості, специфічності, відношення шансів (p<0.05). Найбільшу діагностичну цінність встановлено для анемічного синдрому (p<0,05), серед додаткових ознак - для склерозуючого холангіту, p<0.05.
2. Серед загальних лабораторних показників діагностична цінність доведена для рівня гемоглобіну<90 г/л (p<0,05) та гіпопротеїнемії (p<0,05). Діагностичну цінність концентрації С-реактивного протеїну для прогнозування дефекту слизової встановлено на рівні більше 10 мг/л (p<0,05). Високочутливим та високоспецифічним був рівень фекального кальпротектину більше 200 мкг/г (p<0,05).
3. Метод комп'ютерної томографії є високочутливим (95,6 [85,9-97,1]), високоспецифічним (96,7[83,3-99,4]), з низькою вірогідністю хибнонегативного та хибнопозитивного результатів (3,33 [3,12-20,5], 4,41 [2,88-14,0]) для діагностики дефектів слизової ШКТ при ВК.

Перспективи подальших досліджень полягають в дослідженні діагностичної цінності клініколабораторних ознак для оцінки ефективності специфічного медикаментозного лікування.

References

1. Kobayashi T, Siegmund B, Le Berre C, Wei SC, Ferrante M, Shen B, et al. Ulcerative colitis. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 74.
2. Rodríguez-Lago I, Zabana Y, Acosta MB. Diagnosis and natural history of preclinical and early inflammatory bowel disease. *Ann Gastroenterol*. 2020; 33(5): 443-452. doi: 10.20524/aog.2020.0508
3. Krzystek-Korpacka M, Kempiński R, Bromke M, Neubauer K. Biochemical Biomarkers of Mucosal Healing for Inflammatory Bowel Disease in Adults. *Diagnostics (Basel)*. 2020; 10(6): 367. doi: 10.3390/diagnostics10060367
4. Adam H, Alqassas M, Saadah OI, Mosli M. Extraintestinal Manifestations of Inflammatory Bowel Disease in Middle Eastern Patients. *J Epidemiol Glob Health*. 2020; 12: 6-12. doi: 10.2991/jegh.k.200330.001
5. Kostoff RN, Briggs MB, Shores DR. Treatment repurposing for inflammatory bowel disease using literature-related discovery and innovation. *World J Gastroenterol.* 2020; 26(33): 4889-4899. doi: 10.3748/wjg.v26.i33.4889
6. Ma R, Meng R, Zhang X, Sun Z, Lei Y. Correlation between fecal calprotectin, ulcerative colitis endoscopic index of severity and clinical outcome in patients with acute severe colitis. *Exp Ther Med*. 2020; 20(2): 1498-1504. doi: 10.3892/etm.2020.8861
7. Fagerberg UL. Fecal calprotectin levels in healthy children studied with an improved assay. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2003; 37: 468-472. doi: 10.1097/00005176-200310000-00013
8. Stevens TW, Gecse K, Turner JR. Diagnostic Accuracy of Fecal Calprotectin Concentration in Evaluating Therapeutic Outcomes of Patients With Ulcerative Colitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020; 20: 31128-9. doi: 10.1016/j.cgh.2020.08.019
9. Khaki-Khatibi F, Qujeq D, Kashifard M, Moein S. Calprotectin in inflammatory bowel disease. *Clin Chim Acta*. 2020; 510: 556-565. doi: 10.1016/j.cca.2020.08.025

УДК 616.34-616.345

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЦЕННОСТЬ КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫХ ПАРАМЕТРОВ В ДИАГНОСТИКЕ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ЯЗВЕННОГО КОЛИТА

Луцик А. П., Шориков Е. И.

Резюме. В статье представлена диагностическая ценность клиническо-лабораторных признаков к глубине эндоскопического поражения у больных с неспецифическим язвенным колитом.

Объект и методы исследования. Обследовано 68 больных язвенным колитом ВК (36 мужчин и 32 женщины, средний возраст - 38,0±4,5 лет). Проведено клиническое, лабораторное, иммунологическое исследование, а также компьютерная томография. Всем пациентам проводили колоноскопию. Активность заболевания определяли за классификацией Truelove-Witts.

Результаты исследования. Доказано, что все кишечные симптомы (частота стула более 4 раз в сутки, боль в животе, тенезмы, гематохезия) имели достоверную диагностическую ценность (p <0,05) при наличии контактной ранимости и изъязвления слизистой кишечника. Наибольшая чувствительность был характерной для боли в животе (94,1 [84,1-96,3]). Установлено, что диагностическая чувствительность тахикардии и увеита является недостоверной. Среди клинических показателей наибольшую диагностическую ценность установлено для анемического синдрома (p <0,05), среди дополнительных признаков - для склерозирующего холангита, p <0,05.

Относительно лабораторных показателей диагностическая ценность доказана для уровня гемоглобина <90 г/л (p <0,05) и гипопротеинемии (p <0,05). Диагностическая концентрация С-реактивного протеина для прогнозирования дефекта слизистой определена на уровне более 10 мг/л по чувствительности и специфичности (p <0,05). Высокочувствительным и высокоспецифичным был уровень фекального кальпротектина более 200 мкг/г (p <0,05).

Вывод. Верифицировано, что метод компьютерной томографии является высокочувствительным и высокоспецифичным, с низкой вероятностью ложноотрицательных и ложноположительных результатов для диагностики язвенных дефектов слизистой желудочно-кишечного тракта при неспецифическом язвенном колите (p <0,05).

Ключевые слова: неспецифический язвенный колит, С-реактивный протеин, кальпротектин, диагностическая ценность.

UDC 616.34-616.345

Diagnostic Value of Clinical and Laboratory Parameters in the Diagnosis of Non-Specific Ulcer Colitis

Lutsyk A. P., Shorikov E. I.

Abstract. The etiology of ulcerative colitis is still unknown. The number of works dealing with a comprehensive assessment of the role of clinical, laboratory, endoscopic, as well as immunological and genetic factors in the formation of unfavorable forms of ulcerative colitis is extremely small, and their results seem ambiguous.

The purpose of the study was to determine the diagnostic value of clinical and laboratory signs in relation to verification of the depth of endoscopic lesion in patients with ulcerative colitis.

Material and methods. 68 patients with ulcerative colitis (36 men and 32 women) were examined. The average age was 38.0±4.5 years. All patients were inspected with colonoscopy. Clinical, laboratory, immunological research, as well as computed tomography were carried out. Disease activity was determined according to the Truelove-Witts classification.

Results and discussion. The obtained results showed that all intestinal symptoms (stool frequency more than 4 times a day, abdominal pain, tenesmus, hematochezia) had a reliable diagnostic value (p<0.05) in the presence of contact vulnerability and ulceration of the intestinal mucosa. The greatest sensitivity was characteristic of abdominal pain (94.1 [84.1-96.3]). It was found that the diagnostic sensitivity of tachycardia and uveitis is unreliable. Among the clinical indicators, the greatest diagnostic value was established for anemic syndrome (p<0.05), among additional signs was for sclerosing cholangitis (p<0.05).

With regard to laboratory parameters, the diagnostic value was proven for hemoglobin levels <90 g/l (p<0.05) and hypoproteinemia (p<0.05). The diagnostic concentration of C-reactive protein for predicting a mucosal defect was determined at a level of more than 10 mg/L in terms of sensitivity and specificity (p<0.05). The level of fecal calprotectin more than 200 μg/g (p<0.05) was highly sensitive and highly specific.

Conclusion. The study showed the possibilities of computed tomography for verifying of ulcerative defects. The method is highly sensitive in ulcerative colitis (sensitivity is 95.6 [85.9-97.1], specificity is (96.7 [83.3-99.4]), with a low probability of false-negative and false-positive results (p<0.05).

Keywords: ulcerative colitis, intestinal symptoms, hemoglobin, sclerosing cholangitis, C-reactive protein, calprotectin, diagnostic value.

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

Стаття надійшла 31.08.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.141
УДК 616.895.4-052:616.89-008.47-008.46-06
Марута Н. О.[1], Ярославцев С. О.[2]

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК КОГНІТИВНИХ ДИСФУНКЦІЙ З ПРОВІДНИМИ СИМПТОМОКОМПЛЕКСАМИ ПРИ БІПОЛЯРНИХ АФЕКТИВНИХ РОЗЛАДАХ

[1]ДУ «Інститут неврології, психіатрії та наркології НАМН України», Харків, Україна
[2]КНП «Херсонський обласний заклад з надання психіатричної допомоги», Україна
kalenskaya_galina@ukr.net

Метою дослідження стало визначення взаємозв'язку між клініко-психопатологічними особливостями провідних симптомокомплексів та особливостями когнітивних дисфункцій у пацієнтів з біполярними афективними розладами.

У дослідженні взяли участь 141 пацієнтів з біполярними афективними розладами. Вивчення клініко-психопатологічних особливостей депресивних розладів включало в себе аналіз провідних симптомокомплексів та клінічних проявів депресії у пацієнтів з біполярними афективними розладами. Вивчення особливостей когнітивних дисфункцій при депресивних розладах включало в себе аналіз виразності когнітивних порушень і особливостей пізнавальних процесів (розумової, мнестичної, процесу уваги, сприйняття), виконавчих функцій та специфіки соціального функціонування у пацієнтів з біполярними афективними розладами. У більшості пацієнтів було зафіксоване переважання астено-анергетичного, апатико-адинамічного та меланхолійного симптомокомплексів.

У результаті проведення кореляційного аналізу було встановлено, що апатико-адинамічний симптомокомплекс був асоційований з низькою ефективністю роботи, зниженням інтересу, труднощами в прийнятті рішень, вираженими порушеннями виконавчих функцій та вербальної продуктивності, румінаціями, помірними порушеннями зорово-моторної координації, зниженням концентрації, переключення та стійкості уваги, значними порушеннями у сферах суспільно корисної діяльності, особистісної та соціальної взаємодії та самообслуговування. Астено-анергетичний симптомокомплекс був пов'язаний з виснаженістю психічної діяльності, зниженим рівнем відстроченого відтворення, труднощами в прийнятті рішень, низькою ефективністю роботи, низьким рівнем працездатності, зниженням рівню короткострокової пам'яті, помірними порушеннями в сфері суспільно корисної діяльності і самообслуговуванні. Меланхолійний симптомокомплекс корелював з самозвинуваченням, катастрофізацією, помірними порушеннями виконавчих функцій, зниженням рівню переключення уваги, низьким рівнем працездатності, середньою вибірковістю ваги на негативні стимули, вираженими порушеннями виконавчих функцій та вербальної продуктивності. Дисфоричний симптомокомлекс був асоційований зі звинуваченням інших, підвищеною чутливістю до критики, зниженням концентрації та стійкості уваги, середньою вибірковістю уваги на негативні стимули та значними агресивними патернами поведінки.

Ключові слова: когнітивні порушення, депресивні розлади, клініко-психопатологічні особливості, симптомокомплекс, біполярний афективний розлад

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом НДР «Спадкові та соціально стресові фактори в ґенезі та розвитку рекурентних депресій», НАМН.СФ.1Ф.20.

Вступ. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я на лютий 2017 року, депресією страждало понад 300 мільйонів чоловік по всьому світу [1]. Простежується явна тенденція до неухильного зростання числа хворих, що пов'язано зі складною взаємодією соціальних, психологічних і біологічних чинників, що лежать в основі депресії [2, 3]. Захворюваність у всіх вікових групах населення, за даними різних авторів, становить від 5 до 17%, а ризик розвитку депресії протягом життя досягає 16-17% [1, 4]. Варто відзначити, що часто депресії супроводжуються порушеннями не тільки емоційних, а й вегетативних, рухових і ряду когнітивних функцій, що веде до зниження працездатності (до інвалідизації), професійної та соціальної дезадаптації пацієнтів, а також має несприятливі соціально-психологічні та економічні наслідки [2, 5, 6]. Доведено, що наявність нейрокогнітивних порушень, їх структура і ступінь вираженості дозволяють досить надійно прогнозувати особливості динаміки захворювання, характер соціальної і професійної дезадаптації, ефективність лікування в цілому, рівень комплаєнтності, а також ризик суїцидальної поведінки [3, 7, 8]. Вважається, що у хворих з БАР спостерігаються обмеження обсягу робочої пам'яті, порушення стійкості уваги, процесів запам'ятовування і вербального навчання,

виконавчих функцій, що зберігаються також в період інтермісії [9, 10]. Лонгітюдні дослідження виявили факт наявності когнітивних порушень (КП) як при першому епізоді, так і у віддалених періодах захворювання [4, 11]. В цілому, серед пацієнтів з БАР майже 75% пацієнтів мають не менше одного показника зниження когнітивного функціонування по одному з чотирьох стандартних тестів, як мінімум, в легкій формі [3, 6, 8, 12]. Порушення когнітивних функцій у пацієнтів з БАР вимагають подальшого вивчення в зв'язку з тим, що їх кількісна та якісна оцінка є об'єктивним критерієм прогнозу і ефективності терапії БАР [1, 5, 13]. Слід підкреслити, що проблема діагностики і терапії КП у пацієнтів з БАР, незважаючи на певну кількість досліджень, не є повністю вирішеною. Більш того, у вітчизняній науковій медичній літературі практично відсутні роботи, пов'язані з вивченням взаємозв'язку провідних клініко-психопатологічних симптомокомплексів з когнітивним функціонуванням у пацієнтів з БАР [13]. Розуміння взаємозв'язку між клініко-психопатологічними особливостями депресивних проявів та особливостями когнітивних дисфункцій у пацієнтів з БАР сприятиме покращенню диференціальної діагностики та створенню психокорекційних заходів, спрямованих на редукцію КП при ДР.

Мета дослідження – визначити взаємозв'язок між клініко-психопатологічними особливостями провідних симптомокомплексів та особливостями когнітивних дисфункцій у пацієнтів з біполярними афективними розладами (БАР).

Методи та об'єкт дослідження. На базі КНП «Херсонський обласний заклад з надання психіатричної допомоги» проведене суцільне обстеження 141 пацієнтів з когнітивними порушеннями при БАР: 76 чоловіків (53,90±2,61)% та 65 жінок (46,10±2,42)%.

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

У дослідженні був використаний комплексний підхід, що полягав у використанні клініко-психопатологічного, психометричного (шкала особистісного та соціального функціонування), психодіагностичного (Монреальська шкала оцінки когнітивних функцій; модифікована Адденбрукська когнітивна шкала; «Заучування десяти слів» (А. Р. Лурія); коректурна проба; таблиці Шульте; тест Мюнстерберга; тест зв'язку символів; тест вербальної швидкості; опитувальник когнітивної регуляції емоцій) та статистичного методів дослідження.

Статистична обробка даних застосовувалась для визначення середніх величин кількісних параметрів, їхніх стандартних помилок, достовірності взаємозв'язків (кореляційний аналіз). Статистична обробка результатів проводилась за допомогою Excel-2010 та STATISTICA 6.1.

Вивчення клініко-психопатологічних особливостей ДР включало в себе аналіз провідних симптомокомплексів та клінічних проявів депресії у пацієнтів з БАР. Вивчення особливостей КП при ДР включало в себе аналіз виразності КП і особливостей пізнавальних процесів (розумової, мнестичної, процесу уваги, сприйняття), виконавчих функцій та специфіки соціального функціонування у пацієнтів з БАР. За результатами досліджень був проведений кореляційний аналіз, який дозволив визначити поєднання клініко-психопатологічної симптоматики з особливостями когнітивного функціонування пацієнтів з БАР.

Результати дослідження та їх обговорення. Ретельний аналіз клініко-психопатологічних особливостей ДР дозволив визначити, що у більшості пацієнтів з БАР було зафіксоване переважання астено-анергетичного (25,53±1,57)%, апатико-адинамічного (24,82±1,54)% та меланхолійного (17,02±1,11)% симптомокомплексів. Суттєво менше питому вагу мали сенесто-іпохондричний (6,38±0,44)%, ажитований (7,80±0,54)%, обсесивно-депресивний (8,51±0,58)% та дисфоричний (9,93±0,67)% симптомокомплекси.

У клінічній картині пацієнтів з БАР спостерігалось переважання наступних клінічних ознак депресії: депресивний настрій (3,69 балів), суб'єктивні ознаки пригніченості (5,74 балів), суїцидальні думки (5,09 балів), збудженість (2,69 балів), відчуття напруженості (3,62 балів), сомато-вегетативні симптоми (запори (68,09%), зниження апетиту (63,12%), зниження ваги (53,90%), порушення сну (47,52%), сексуальні порушення (51,77%)), сенсорні прояви (гіпестезія (61,70%), сенестопатія (31,91%), анестезія (31,21%) та розлади схеми тіла (22,70%)), психо-моторні прояви (загальмованість (58,87%), гипомімія (64,54%) та м'язова адинамія (79,30%)) та емоційні прояви (гипотимія (90,07%), незадоволеність (89,36%), ангедонія (65,96%), апатія (56,03%), емоційна холодність (46,10%), відчуття туги (56,03%) та досади (56,03%)).

Був проведений кореляційний аналіз поєднання когнітивних порушень та синдромальними варіантами БАР, результати якого представлені в **таблиці 1**.

Так, апатико-адинамічний симптомокомплекс був асоційований з низькою ефективністю роботи

Таблиця 1 – Взаємозв'язок між когнітивними особливостями пацієнтів з БАР та синдромальними варіантами перебігу депресії (r)

Найменування показників		Симптомокомплекси			
		апатико-адинамічний	астено-анергетичний	меланхолійний	дисфоричний
Мислення	зниження інтересу	0,769	0,546	0,483	
	підвищена чутливість до критики у свій бік				0,721
	труднощі в прийнятті рішень	0,761	0,755		
	ідеї малоцінності			0,587	
	виснаженість психічної діяльності	0,587	0,886		
Пам'ять	зниження рівню короткострокової пам'яті	0,511	0,645		
	середній рівень відстроченого відтворення	0,639			0,576
	знижений рівень відстроченого відтворення		0,784		
Виконавчі функції	помірні порушення зорово-моторної координації	0,645	0,587		0,465
	помірні порушення виконавчих функцій		0,788	0,683	
	виражені порушення виконавчих функцій	0,768			
	помірні порушення вербальної продуктивності			0,675	
	виражені порушення вербальної продуктивності	0,879	0,611		
Увага	зниження концентрації уваги	0,675	0,641		0,702
	знижений рівень переключення уваги	0,704		0,745	
	низька ефективність роботи	0,833	0,745	0,622	
	знижена стійкість уваги	0,684			0,845
	знижений рівень працездатності	0,679			
	низький рівень працездатності		0,744	0,769	
Сприйняття	знижена вибірковість уваги на нейтральні стимули				
	середня вибірковість уваги на негативні стимули			0,785	0,654
Соціальне функціонування	самозвинувачення			0,898	
	катастрофізація		0,432	0,785	0,677
	звинувачення інших				0,879
	румінації	0,768		0,647	
	помірні порушення в сфері суспільно корисної діяльності		0,622	0,658	0,543
	значні порушення в сфері суспільно корисної діяльності	0,738			
	значні порушення особистісної та соціальної взаємодії	0,687		0,577	0,587
	помірні порушення в самообслуговуванні		0,765		
	значні порушення в самообслуговуванні	0,576			
	значні агресивні патерни поведінки				0,689

(r =0,833), зниженням інтересу (r =0,769), труднощами в прийнятті рішень (r =0,761), вираженими порушеннями виконавчих функцій та вербальної продуктивності (r =0,768 та r =0,879 відповідно), румінаціями (r =0,768), помірними порушеннями зорово-моторної координації (r =0,645), зниженням концентрації, переключення та стійкості уваги (r =0,675, r =0,704 та r =0,684 відповідно), зниженим рівнем працездатності (r =0,679), середнім рівнем відстроченого відтворення (r =0,639), виснаженістю психічної діяльності (r =0,587), зниженням рівню короткострокової пам'яті (r =0,511), значними порушеннями у сферах суспільно корисної діяльності, особистісної та соціальної взаємодії та самообслуговування (r =0,738, r =0,687 та r =0,576 відповідно).

Астено-анергетичний симптомокомплекс був пов'язаний з виснаженістю психічної діяльності (r =0,886), зниженим рівнем відстроченого відтворення (r =0,784), труднощами в прийнятті рішень

(r =0,755), низькою ефективністю роботи (r =0,745), низьким рівнем працездатності (r =0,744), зниженням рівню короткострокової пам'яті (r =0,645), зниженням концентрації уваги (r =0,641), зниженням інтересу (r =0,546), помірними порушеннями зорово-моторної координації та виконавчих функцій (r =0,587 та r =0,788 відповідно), вираженими порушеннями вербальної продуктивності (r =0,611), катастрофізацією (r =0,432), помірними порушеннями в сфері суспільно корисної діяльності і самообслуговуванні (r =0,622 та r =0,765 відповідно).

Меланхолійний симптомокомплекс корелював з самозвинуваченням (r =0,898), катастрофізацією (r =0,785), помірними порушеннями виконавчих функцій (r =0,734), зниженням рівню переключення уваги (r =0,745), низьким рівнем працездатності (r =0,769), середньою вибірковістю уваги на негативні стимули (r =0,785), вираженими порушеннями виконавчих функцій та вербальної продуктивності (r =0,683 та r =0,675 відповідно), низькою ефективністю роботи (r =0,622), румінаціями (r =0,647), ідеями малоцінності (r =0,587), зниженням інтересу (r =0,483), а також з помірними порушеннями в сфері суспільно корисної діяльності (r =0,658) та значними порушеннями особистісної та соціальної взаємодії (r =0,577).

Дисфоричний симптомокомплекс був асоційований зі звинуваченням інших (r =0,879), підвищеною чутливістю до критики (r =0,721), зниженням концентрації та стійкості уваги (r =0,702 та r =0,845 відповідно), середньою вибірковістю уваги на негативні стимули (r =0,654), катастрофізацією (r =0,677), помірними порушеннями в сфері суспільно корисної діяльності (r =0,543), середнім рівнем відстроченого відтворення (r =0,576), помірними порушеннями зорово-моторної координації (r =0,465), значними порушеннями особистісної та соціальної взаємодії (r =0,587) та значними агресивними патернами поведінки (r =0,689).

Для більш детального розуміння поєднання провідних симптомів депресії з провідними когнітивними порушеннями при БАР був проведений кореляційний аналіз та визначені взаємозв'язки між когнітивними особливостями пацієнтів з БАР та клінічними проявами депресії (**табл. 2**). Так, загальмованість при БАР була пов'язана з труднощами в прийнятті рішень (r =0,884), зниженням рівнів переключення уваги та відстроченого відтворення (r =0,874 та r =0,865 відповідно), вираженими порушеннями виконавчих функцій (r = 0,867), виснаженістю психічної діяльності (r = 0,798), низьким рівнем працездатності (r = 0,784), вираженими порушеннями вербальної продуктивності (r =0,767), зниженням вибірковості уваги на нейтральні стимули (r =0,744), зниженням інтересу (r =0,768), помірними порушеннями зорово-моторної координації (r =0,653), зниженням концентрації уваги (r =0,665), низькою ефективністю роботи (r =0,609), зниженням рівню короткострокової пам'яті (r =0,478), самозвинуваченням (r =0,545), катастрофізацією (r =0,487), значними порушеннями в сфері суспільно корисної діяльності (r =0,786) та помірними порушеннями в самообслуговуванні (r =0,834).

Апатія при БАР була асоційована з зниженням інтересу (r =0,978), низькою ефективністю роботи (r =0,978), зниженою стійкістю уваги (r =0,877), зниженням вибірковості уваги на нейтральні стимули (r =0,856), зниженням концентрації уваги (r =0,745), зниженим рівнем працездатності (r =0,779), труднощами в прийнятті рішень (r =0,756), виснаженістю психічної діяльності (r =0,755), середнім рівнем відстроченого відтворення (r =0,745), помірними порушеннями виконавчих функцій (r =0,687), румінаціями (r =0,576), помірними порушеннями в сфері суспільно корисної діяльності (r =0,876) та значними порушеннями особистісної та соціальної взаємодії (r =0,564).

Збудженість корелювала зі зниженням стійкості уваги (r =0,818), катастрофізацією (r =0,884), підвищеною чутливістю до критики (r =0,756), помірними порушеннями виконавчих функцій (r =0,709), низькою ефективністю роботи (r =0,744), виснаженістю психічної діяльності (r =0,659), ідеями малоцінності (r =0,543), зниженим рівнем відстроченого відтворення (r =0,544), помірними порушеннями зорово-моторної координації (r =0,614), звинуваченням інших (r =0,576), а також з помірними порушеннями в сфері суспільно корисної діяльності (r =0,611), значними порушеннями особистісної та соціальної взаємодії (r =0,709) та помірними агресивними патернами поведінки (r =0,795).

Відчуття туги при БАР поєднувалось з підвищеною чутливістю до критики (r =0,883), труднощами в прийнятті рішень (r =0,698), ідеями малоцінності (r =0,883), вираженими порушеннями виконавчих функцій (r =0,566), зниженням рівню переключення уваги (r =0,768), низьким рівнем працездатності (r =0,675), зниженням вибірковості уваги на нейтральні стимули (r =0,744), середньою вибірковістю уваги на негативні стимули (r =0,798), самозвинуваченням (r =0,657), катастрофізацією (r =0,766), румінаціями (r =0,845), значними порушеннями особистісної та соціальної взаємодії (r =0,632).

Гипотимія була пов'язана зі зниженням вибірковості уваги на нейтральні стимули (r =0,812) та середньою вибірковістю уваги на негативні стимули (r =0,834), з самозвинуваченням (r =0,749), зниженням інтересу (r =0,745), середнім рівнем відстроченого відтворення (r =0,756), низькою ефективністю роботи (r =0,688), зниженим рівнем

Таблиця 2 – Взаємозв'язок між когнітивними дисфункціями пацієнтів з БАР та клінічними проявами депресії (r)

Найменування показників		загальмованість	апатія	збудженість	відчуття туги	гипотимія	порушення сну	суїцидальні думки	незадоволеність	м'язова адинамія	сексуальні порушення
Мислення	зниження інтересу	0,768	0,978			0,745					0,898
	підвищена чутливість до критики у свій бік			0,756	0,883				0,843		
	труднощі в прийнятті рішень	0,884	0,756		0,698		0,798				
	ідеї малоцінності			0,543	0,883		0,498	0,879			
	виснаженість психічної діяльності	0,798	0,755	0,659		0,551	0,843			0,711	
Пам'ять	зниження рівню короткострокової пам'яті	0,478					0,576		0,509		
	середній рівень відстроченого відтворення		0,745			0,756					
	знижений рівень відстроченого відтворення	0,865		0,544			0,843				
Виконавчі функції	помірні порушення зорово-моторної координації	0,653		0,614		0,498	0,745				
	помірні порушення виконавчих функцій		0,687	0,709							0,591
	виражені порушення виконавчих функцій	0,867			0,566		0,685	0,678	0,755	0,498	
	виражені порушення вербальної продуктивності	0,767									
Увага	зниження концентрації уваги	0,665	0,745			0,598	0,833				
	знижений рівень переключення уваги	0,874			0,768			0,844	0,854		0,756
	низька ефективність роботи	0,609	0,978	0,744		0,688	0,822				
	знижена стійкість уваги		0,877	0,818							
	знижений рівень працездатності		0,779			0,634			0,598		
	низький рівень працездатності	0,784			0,675		0,741				
Сприйняття	знижена вибірковість уваги на нейтральні стимули	0,744	0,856		0,744	0,812			0,833		0,765
	середня вибірковість уваги на негативні стимули				0,798	0,834		0,687	0,687		0,811
Соціальне функціонування	самозвинувачення	0,545			0,657	0,749		0,879			
	катастрофізація	0,487		0,884	0,766		0,665	0,834	0,897		0,732
	звинувачення інших			0,576					0,713		
	румінації		0,576		0,845	0,633	0,859	0,799			0,745
	помірні порушення в сфері суспільно корисної діяльності		0,876	0,611						0,674	
	значні порушення в сфері суспільно корисної діяльності	0,786									
	значні порушення особистісної та соціальної взаємодії		0,564	0,709	0,632	0,447			0,798		0,811
	помірні порушення в самообслуговуванні	0,834				0,498				0,511	
	помірні агресивні патерни поведінки			0,795			0,785		0,978		

працездатності (r =0,634), румінаціями (r =0,633), виснаженістю психічної діяльності (r =0,551), помірними порушеннями зорово-моторної координації (r =0,498), зниженням концентрації уваги (r =0,598), значними порушеннями особистісної та соціальної взаємодії (r =0,447) та помірними порушеннями в самообслуговуванні (r =0,498).

Порушення сну поєднувались з виснаженістю психічної діяльності (r =0,843), зниженим рівнем відстроченого відтворення (r =0,843), зниженням концентрації уваги (r =0,833), низькою ефективністю роботи (r =0,822), низьким рівнем працездатності (r =0,741), труднощами в прийнятті рішень (r =0,798), помірними порушеннями зорово-моторної координації (r =0,745), вираженими порушеннями виконавчих функцій (r =0,685), ідеями малоцінності (r =0,498), зниженням рівню короткострокової пам'яті (r =0,576), а також з катастрофізацією (r =0,665), румінаціями (r =0,859) та помірними агресивними патернами поведінки (r =0,785).

Суїцидальні думки при БАР були асоційовані з виснаженістю психічної діяльності (r =0,879), зниженням рівню переключення уваги (r =0,844), середньою вибірковістю уваги на негативні стимули (r =0,687), вираженими порушеннями виконавчих функцій (r =0,678) та з когнітивними засобами регулювання емоцій: самозвинуваченням (r =0,879), катастрофізацією (r =0,834) та румінаціями (r =0,799).

Незадоволеність корелювала з помірними агресивними патернами поведінки (r =0,978), катастрофізацією (r =0,897), підвищеною чутливістю до критики (r =0,843), зниженням рівню переключення уваги (r =0,854), зниженням вибірковості уваги на нейтральні стимули (r =0,833), середньою вибірковістю уваги на позитивні стимули (r =0,734), вираженими порушеннями виконавчих функцій (r =0,755), звинуваченням інших (r =0,713), значними порушеннями особистісної та соціальної взаємодії (r =0,798), середньою вибірковістю уваги на негативні стимули (r =0,687), зниженим рівнем працездатності (r =0,598) та зниженням рівню короткострокової пам'яті (r =0,509).

М'язова адинамія при БАР була пов'язана з виснаженістю психічної діяльності (r =0,711), помірними порушеннями в сферах суспільно корисної діяльності і самообслуговування (r =0,734 та r =0,734 відповідно) та вираженими порушеннями виконавчих функцій (r =0,498).

Сексуальні порушення асоціювались з зниженням інтересу (r =0,898), значними порушеннями особистісної та соціальної взаємодії (r =0,811), вираженими порушеннями виконавчих функцій (r =0,734), зниженням рівню переключення уваги (r =0,756), середньою вибірковістю уваги на негативні стимули (r =0,811), зниженням вибірковості уваги на нейтральні стимули (r =0,765), катастрофізацією (r =0,732), румінаціями (r =0,745) та помірними порушеннями виконавчих функцій (r =0,591).

Отримані дані співвідносяться з дослідженнями сучасних авторів, які вказують на поліморфність симптомів та вираженості коморбідних розладів при БАР [2,3,6,9,14-16].

Отримані дані співвідносяться з даними, що були отримані в дослідженні Підкоритова В. С. зі співав. (2019), за результатами якого було визначено, що когнітивні порушення у пацієнтів з БАР виявляються незалежно від типу афективної симптоматики у вигляді широкого спектру психопатологічних феноменів та проявляється у вигляді більш виразного погіршення вербальної пам'яті, швидкості обробки інформації; більш виражених порушень просторових уявлень, погіршення зорової пам'яті, вербальної асоціативної продуктивності та виконавчих функцій; зменшення обсягу уваги та порушення її розподілу [6]. Також в результаті попередніх досліджень Марути Н. О. (2017) було визначено, що когнітивні порушення у пацієнтів з БАР реєструються у вигляді ригідності мислення; порушення концентрації уваги та виконавчої функції (порушення планування та прийняття рішень) та доведено, що загальною рисою для всіх фаз БАР є наявність порушень виконавчої функції (планування та прийняття рішень) [15].

Колягін В. В. (2015) доводить, що для БАР більш характерні голотимний афект, який є первинним проявом тужливого афекту, який виникає аутохтонно в дебюті депресивної фази та наростає в процесі перебігу депресії та визначає її структуру [16]. При цьому автор підкреслює, що коли депресія формується в регістрі розладів соматопсихічної сфери, то серед клінічних проявів провідне місце займають інсомнія, розлади апетиту, коливання добового ритму, зниження лібідо, зниження ваги, тривожні думки щодо здоров'я. Ці дані співвідносяться з результатами нашого дослідження.

Проведене дослідження співвідноситься з результатами досліджень інших авторів та доводить значний вклад депресивної складової у формуванні когнітивних порушень при БАР.

Висновки. Отримані дані щодо взаємозв'язку провідних симптомокомплексів у пацієнтів з БАР та їх провідними КП. У більшості пацієнтів було зафіксоване переважання астено-анергетичного (25,53%), апатико-адинамічного (24,82%) та меланхолійного (17,02%) симптомокомплексів.

Апатико-адинамічний симптомокомплекс був асоційований з низькою ефективністю роботи, зниженням інтересу, труднощами в прийнятті рішень, вираженими порушеннями виконавчих функцій та вербальної продуктивності, румінаціями, помірними

порушеннями зорово-моторної координації, зниженням концентрації, переключення та стійкості уваги, значними порушеннями у сферах суспільно корисної діяльності, особистісної та соціальної взаємодії та самообслуговування.

Астено-анергетичний симптомокомплекс був пов'язаний з виснаженістю психічної діяльності, зниженим рівнем відстроченого відтворення, труднощами в прийнятті рішень, низькою ефективністю роботи, низьким рівнем працездатності, зниженням рівню короткострокової пам'яті, помірними порушеннями в сфері суспільно корисної діяльності і самообслуговуванні.

Меланхолійний симптомокомплекс корелював з самозвинуваченням, катастрофізацією, помірними порушеннями виконавчих функцій, зниженням рівню переключення уваги, низьким рівнем працездатності, середньою вибірковістю уваги на негативні стимули, вираженими порушеннями виконавчих функцій та вербальної продуктивності.

Дисфоричний симптомокомлекс був асоційований зі звинуваченням інших, підвищеною чутливістю до критики, зниженням концентрації та стійкості уваги, середньою вибірковістю уваги на негативні стимули та значними агресивними патернами поведінки.

Перспективи подальших досліджень. В результаті дослідження був визначений взаємозв'язок між клініко-психопатологічними особливостями депресивних проявів та особливостями когнітивних дисфункцій у пацієнтів з БАР, який слід враховувати при проведенні диференціальної діагностики та при створенні психокорекційних заходів, спрямованих на редукцію КП при ДР.

References

1. Osnovnye svedeniya o depressii: informatsionnyy byulleten VOZ [Key facts about depression: WHO fact sheet]. 2017. [Russian] Available from: http://www.who. int/mediacentre/factsheets/fs369/ru/
2. Kozhevnikova IS, Gribanov AV, Pankov MN, Startseva LF, Tikhonova EV. Neyrofiziologicheskie korrelyaty depressivnykh rasstroystv (obzor literatury) [Neurophysiological correlates of depressive disorders (literature review)]. *Ekologiya cheloveka*. 2017; 12: 26-32. [Russian] doi: 10.33396/1728-0869-2017-12-26-32
3. Verbenko GN. Osobennosti kognitivnykh narusheniy u patsientov s bipolyarnym affektivnym rasstroystvom [Features of cognitive impairment in patients with bipolar disorder]. *Tavricheskiy zhurnal psikhiatrii*. 2014; 1(66): 18-23. [Russian]
4. Shmukler AB. Kognitivnye narusheniya v strukture depressivnogo sindroma [Cognitive impairments in the structure of depressive syndrome]. *Sotsialnaya I klinicheskaya psikhiatriya*. 2016; 26(1): 72-76. [Russian]
5. Sole B, Martinez-Aran A, Torrent C. Are bipolar II patients cognitive impairment? A systematic review. *Psychol Med*. 2011; 41(9): 1791-1803. doi: 10.1017/S0033291711000018
6. Pidkoritov VS, Syerikova OI, Skrinnik OV, Ukrainskiy SO, Serikova OS. Kohnitivni funktsiyi pri zmishanomu epizodi bipolyarnoho afektivnoho rozladu [Cognitive functions in case of a small episode of bipolar affective breakdown]. *Psikhiatriya, nevrolohiya ta medichna psikholohiya* . 2019; 12: 8-16. [Ukrainian] doi: 10.26565/2312-5675-2019-12-01
7. Serna E, Vila M, Sanchez-Gistau V. Neuropsychological characteristics of child and adolescent off spring of patients with bipolar disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2016; 65: 54-9. doi: 10.1016/j.pnpbp.2015.08.014
8. Bora E, Pantelis C. Meta-analysis of Cognitive Impairment in First-Episode Bipolar Disorder: Comparison With First-Episode Schizophrenia and Healthy Controls. *Schizophrenia Bulletin*. 2015; 41(5): 1095-104. doi: 10.1093/schbul/sbu198
9. Shmukler AB. Kognitivnye narusheniya v strukture depressivnogo sindroma [Cognitive impairments in the structure of depressive syndrome]. *Sotsialnaya i klinicheskaya psikhiatrii*. 2016; 26(1): 72-76. [Russian]
10. Samame C, Martino DJ, Strejilevich SA. Longitudinal course of cognitive deficits in bipolar disorder: a meta-analytic study. *Journal of Aff ective Disorders.* 2014; 164: 130-38. doi: 10.1016/j.jad.2014.04.028
11. Ershov BB, Tagiltseva AV, Petrov MV. Sovremennye issledovaniya kognitivnogo defitsita pri affektivnykh rasstroystvakh: neyropsikhologicheskiy podkhod (obzor literatury) [Modern research on cognitive deficits in affective disorders: a neuropsychological approach (literature review)]. *Vestnik Yuzhno-Uralskogo gosudarstvennogo universiteta. Seriya: Psikhologiya*. 2015; 8(3): 65-76. [Russian]
12. Halvorsen M, Hoifodt RS, Myrbakk IN. Cognitive function in unipolar major depression: a comparison of currently depressed, previously depressed, and never depressed individuals. *J Clin Exp Neurops*. 2012; 34(70): 782-90. doi: 10.1080/13803395.2012.683853
13. Krasnov VN, Alfimova VM, Melnikova TS. Vzaimosvyazi kognitivnykh i emotsionalnykh narusheniy pri depressiyakh (obzor literatury) [The relationship between cognitive and emotional disorders in depression (literature review)]. *Doktor.Ru*. 2013; 5(83): 70-76. [Russian]
14. Antonyuk T. Novi pidkhodi do kuratsiyi bipolyarnogo rozladu [New approaches to the treatment of bipolar disorder]. Za materialami shchorichnoyi naukovo-praktichnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Ukrayinska

psikhiatriya v sviti, shcho shvidko zminyuyetsya» (25–27 kvitnya 2018 r., Kiyiv, Ukrayina). *Нейронews*. 2018; 4-5(97): 24-26. [Ukrainian]
15. Maruta NO, Verbenko GM. Kognitivni porushennya u khvorikh na bipolyarniy afektivniy rozlad [Cognitive disorders in patients with bipolar disorder]. *Nevrologiya, Psikhiatriya, Psikhoterapiya* . 2017; 3 (42): 32-34. [Ukrainian]
16. Kolyagin VV. Bipolyarnoe affektivnoe rasstroystvo: posobie dlya vrachey [Bipolar Affective Disorder: A Guide for Physicians]. V 2 ch. Part 1. Irkutsk: RIOGBOU DPOIGMAPO; 2015. 56 c. [Russian]

УДК 616.895.4-052:616.89-008.47-008.46-06

ВЗАИМОСВЯЗЬ КОГНИТИВНЫХ ДИСФУНКЦИЙ И ВЕДУЩИХ СИМПТОМОКОМПЛЕКСОВ ПРИ БИПОЛЯРНЫХ АФФЕКТИВНЫХ РАССТРОЙСТВАХ

Марута Н. А., Ярославцев С. А.

Резюме. *Целью* исследования стало определение взаимосвязи между клинико-психопатологическими особенностями ведущих симптомокомплексов и особенностями когнитивных дисфункций у пациентов с биполярными аффективными расстройствами.

В исследовании приняло участие 141 пациентов с биполярными аффективными расстройствами. Изучение клинико-психопатологических особенностей депрессивных расстройств включало в себя анализ ведущих симптомокомплексов и клинических проявлений депрессии у пациентов с биполярными аффективными расстройствами. Изучение особенностей когнитивных дисфункций при депрессивных расстройствах включало в себя анализ выраженности когнитивных нарушений и особенностей познавательных процессов (умственной, мнестической, процесса внимания, восприятия), исполнительных функций и специфики социального функционирования у пациентов с биполярными аффективными расстройствами.

У большинства пациентов было зафиксировано преобладание астено-анергетического, апатико-адинамического и меланхолического симптомокомплексов. В результате проведения корреляционного анализа было установлено, что астено-анергетический симптомокомплекс был связан с истощаемостью психической деятельности, пониженным уровнем отсроченного воспроизведения, трудностями в принятии решений, низкой эффективностью работы, низким уровнем работоспособности, снижением уровня краткосрочной памяти, умеренными нарушениями в сфере общественно полезной деятельности и самообслуживании.

Меланхолический симптомокомплекс коррелировал с самообвинением, катастрофизацией, умеренными нарушениями исполнительных функций, снижением уровня переключения внимания, низким уровнем работоспособности, средней избирательностью внимания на негативные стимулы, выраженными нарушениями исполнительных функций и вербальной продуктивности. Дисфорический симптомокомплекс был ассоциирован с обвинением других, повышенной чувствительностью к критике, снижением концентрации и устойчивости внимания, средней избирательностью внимания на негативные стимулы и значительными агрессивными паттернами поведения.

Ключевые слова: когнитивные нарушения, депрессивные расстройства, клинико-психопатологические особенности, симптомокомплекс, биполярное аффективное расстройство.

UDC 616.895.4-052:616.89-008.47-008.46-06

Relationship of Cognitive Dysfunctions and Leading Symptomocomplexes in Bipolar Affective Disorders

Maruta N. O., Iaroslavtsev S. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the relationship between clinical and psychopathological features of the leading symptom complexes and features of cognitive dysfunction in patients with bipolar affective disorder.

Material and methods. The study involved 141 patients with bipolar affective disorder. The study of clinical and psychopathological features of depressive disorders included the analysis of the leading symptom complexes and clinical manifestations of depression in patients with bipolar affective disorder. The study of the features of cognitive dysfunctions in depressive disorders included an analysis of the severity of cognitive disorders and features of cognitive processes (mental, mnestic, attention, perception), executive functions and the specifics of social functioning in patients with bipolar affective disorder.

Results and discussion. The study result showed that majority of patients had a predominance of asthenic-energetic, apathetic-adynamic and melancholic symptom complexes. According to the results of the research, a correlation analysis was performed, which allowed to determine the combination of clinical and psychopathological symptoms with the peculiarities of the cognitive functioning of patients with bipolar

affective disorder. As a result of correlation analysis it was found that the apathic-adynamic symptom complex was associated with low work efficiency, decreased interest, difficulties in decision-making, severe impairment of executive functions and verbal productivity, rumination, moderate impairment of visual-motor coordination, decreased concentration, switching and attention stability, significant impairments in the areas of socially useful activities, personal and social interaction and self-service. The astheno-energetic symptom complex was associated with exhaustion of mental activity, a decreased level of delayed reproduction, difficulties in decision-making, low work efficiency, a low level of performance, a decrease in the level of short-term memory, moderate impairments in socially useful activities and self-care.

Conclusion. The melancholic symptom complex correlated with self-accusation, catastrophization, moderate impairment of executive functions, a decrease in the level of attention switching, a low level of efficiency, an average selectivity of attention to negative stimuli, pronounced impairments of executive functions and verbal productivity. Dysphoric symptom complex was associated with blaming others, increased sensitivity to criticism, decreased concentration and stability of attention, average selectivity of attention to negative stimuli, and significant aggressive patterns of behavior.

Keywords: cognitive impairment, depressive disorders, clinical and psychopathological features, symptom complex, bipolar affective disorder.

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

Стаття надійшла 08.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.150
УДК 616.24-007.271-036.12:616.008-078:[616.131-008.331.1+616.124.2-005.8-036.8]-08
Ніколаєва К. Л.

ДИНАМІКА МАРКЕРІВ ЗАПАЛЕННЯ У ПАЦІЄНТІВ З ЛЕГЕНЕВОЮ ГІПЕРТЕНЗІЄЮ НА ФОНІ ХОЗЛ У ПОЄДНАННІ З ГІПЕРТОНІЧНОЮ ХВОРОБОЮ ПІД ВПЛИВОМ ЛІКУВАННЯ

Державний заклад «Запорізька медична академія післядипломної освіти Міністерства охорони здоров'я України», Україна
ekaterina-mileyko@ukr.net

Хронічне обструктивне захворювання легенів значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості хворих і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. У даний час, проблема коморбідності для пацієнтів з хронічним обструктивним захворюванням легенів вельми актуальна, найбільш часто у хворих цієї категорії зустрічається гіпертонічна хвороба. На сьогодні встановлено, що порушення в імунній системі визначаються при дуже великій групі захворювань, в тому числі, як при хронічному обструктивному захворюванні легенів так і при гіпертонічній хворобі.

Мета дослідження – оцінити динаміку маркерів запалення у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування.

Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з хронічним обструктивним захворюванням легенів, з яких 123 мали легеневу гіпертензію (з яких 87 мали гіпертонічну хворобу II стадії і 36 були без гіпертонічної хвороби) та 47 осіб були без легеневої гіпертензії. Вибірка пацієнтів проводилася у період з 2015 по 2018 рр. на базі Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради.

Результати цього дослідження вказують на роль запалення, а точніше рівнів ВЧ С-РБ та ІЛ-6, в патогенезі легеневої гіпертензії у хворих на хронічне обструктивне захворювання легенів. Рівень ВЧ С-РБ у групі хворих легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів склав 10,46 [6,24 ; 15,30] мг/л і був достовірно вище, як проти значення в групі хворих хронічним обструктивним захворюванням легенів без легеневої гіпертензії, так і в порівнянні з групою здорових осіб. Підвищення рівня ІЛ-6 було в групі хворих легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів достовірно вище на 57 % у порівнянні зі значенням у групі хронічного обструктивного захворювання легенів без легеневої гіпертензії та в 7,4 раза значення у групі здорових осіб, ($p < 0,05$). Порівнюючи підгрупи хворих в залежності від варіанту загострення хронічного обструктивного захворювання легенів рівень ВЧ С-РБ та ІЛ-6 були достовірно вищим в підгрупі з інфекційним типом загострення у порівняно з підгрупою неінфекційного типу загострення хронічного обструктивного захворювання легенів. Через 12 місяців лікування при додаванні до базисної терапії рофлуміласту було виявлено статистично значуще розходження рівнів ІЛ-6, ВЧ-СРБ та ІЛ -10 у плазмі хворих з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів у поєднанні з гіпертонічною хворобою.

Ключові слова: маркери запалення, легенева гіпертензія, хронічне обструктивне захворювання легенів, гіпертонічна хвороба.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках науково-дослідної роботи «Обґрунтування впливу прозапальних факторів, оксидативного стресу та ендотеліальної функції на прогресування легеневої гіпертензії в фазі загострення хронічного обструктивного захворювання легенів та підходи до медикаментозної корекції» (№ держреєстрації 0115 U 001798) кафедри терапії, клінічної фармакології та ендокринології ДЗ «ЗМАПО МОЗ України». У рамках зазначеної теми автором проведено визначення маркерів ендотеліальної дисфункції у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легенів.

Вступ. Хронічне обструктивне захворювання легенів (ХОЗЛ) значно впливає на якість життя, істотно обмежуючи фізичні можливості страждаючих ним людей. Поширеність ХОЗЛ у всьому світі становить близько 7,6 %, і є однією з головних причин захворюваності та смертності в сучасному суспільстві. Рівень смертності істотно збільшується з віком після 45 років, за даними ВООЗ це четверта причина смерті у світі, при цьому 5,6 % всіх смертей обумовлене саме ХОЗЛ. На думку експертів GOLD (Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease), смертність від ХОЗЛ до 2030 переміститься на третє місце серед усіх причин смерті [1, 2].

У даний час вельми актуальна проблема коморбідності для пацієнтів з ХОЗЛ, найбільш часто у хворих цієї категорії зустрічається гіпертонічна хвороба (ГХ). На сьогодні встановлено, що порушення в імунній системи визначаються при дуже великій групі захворювань, і це в повній мірі відноситься, як до ХОЗЛ так і до ГХ. Обидва захворювання характеризуються розвитком системного запалення, при якому імунні механізми беруть участь у формуванні даних патологій, а також в їх прогресуванні. Однак імунологічні характеристики хворих на ХОЗЛ у констеляції з ГХ, залишаються ще мало вивченими. Механізми взаємного впливу цих захворювань вельми суперечливі про що свідчать неоднозначні дані дослідників [3, 4, 5].

Актуальною медико-соціальною проблемою сучасності є розвиток легеневої гіпертензії (ЛГ) у пацієнтів які мають ХОЗЛ. В Україні даних про поширеність і смертність від ЛГ та її різних форм немає, що пов'язано з відсутністю єдиного методично-консультативного центру та реєстру цих пацієнтів [6, 7].

Механізми формування ЛГ при ХОЗЛ у поєднанні з ГХ залишаються маловивченими і, ймовірно, обумовлені мультифакторним впливом. Одним з факторів є запалення. Процеси запалення і ремоделювання судинної стінки нероздільні, вони доповнюють один одного і беруть участь у формуванні ЛГ. Дослідники задаються питанням, яка роль запальних механізмів у розвитку ЛГ, і чи можливо використовувати лабораторні маркери запалення в якості критеріїв ефективності лікування у хворих з ЛГ на тлі ХОЗЛ? Визначення біомаркерів системної запальної відповіді може бути корисним напрямком у визначенні ефективності лікування пацієнтів зазначеної категорії [8].

Системне запалення на сучасному етапі розглядають як одну з основних причин прогресування порушень з боку серцево-судинної системи при ХОЗЛ. У зв'язку з цим головною метою лікування хворих з ХОЗЛ є зниження вираженості запального процесу. Нові перспективи протизапальної терапії цього захворювання дослідники пов'язують з препаратами з класу інгібіторів фосфодіестерази-4. Інгібітори фосфодіестерази-4 на сьогодні включені у оновлені рекомендації GOLD, що базуються на принципах доказової медицини в якості нового класу препаратів для лікування хворих з ХОЗЛ. У керівництві зазначається, що його дія зменшення запального процесу, який клінічно проявляється у пацієнтів з ХОЗЛ [9, 10].

Рофлуміласт є селективним ІФДЕ-4, який має протизапальну дію, зменшує запалення, яке лежить у основі ХОЗЛ. Він є відносно новим агентом, що використовується у пацієнтів з ХОЗЛ, тому вельми цікавим є визначення його ефективності при коморбідних станах, що визначило мету даного дослідження.

Мета дослідження – оцінити динаміку маркерів запалення у пацієнтів з легеневою гіпертензією на фоні хронічного обструктивного захворювання легень у поєднанні з гіпертонічною хворобою під впливом лікування.

Матеріал та методи дослідження. Результати дослідження ґрунтуються на даних комплексного обстеження 170 хворих у віці від 40 до 65 років з ХОЗЛ, з яких 123 мали ЛГ (з яких 87 мали ГХ II стадії і 36 були без ГХ) та 47 осіб були без ЛГ. У період 2015-2018 років проводили обстеження пацієнтів, які знаходилися на стаціонарному лікуванні у пульмонологічному відділенні Комунальної установи «Запорізька обласна клінічна лікарня» Запорізької обласної ради. Практичну здорову 31 особу обстежили в амбулаторних умовах.

Критеріями включення у дослідження були: пацієнти чоловічої і жіночої статі від 40 до 65 років; відома тривалість ХОЗЛ більше 1 року; інформована згода пацієнта для участі у дослідженні.

Критеріями виключення із дослідження були: не контрольована артеріальна гіпертензія; гіпертонічна хвороба III стадії; наявність декомпенсованого цукрового діабету; наявність інфаркту міокарда в анамнезі; хронічна серцева недостатність IIБ-III стадії; онкологічні захворювання; наявність протипоказань щодо призначення препаратів та їх компонентів; наркоманія, алкогольна залежність, наявність психічних розладів; відмова хворого від участі в дослідженні.

Після підписання «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні» досліджуваним були проведені загальноклінічні, інструментальні та лабораторні обстеження з метою верифікації діагнозу та визначення супутньої патології. Методи дослідження були обрані згідно наказів МОЗ України № 555 від 27.06.13 року та № 614 від 21.06.2016 року з урахуванням рекомендацій GOLD (2016). На групи пацієнтів розподіляли після встановлення відповідності їх щодо критеріїв включення / виключення дослідження залежно від наявності легеневої гіпертензії:

- у першу групу увійшли 123 хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ (медіана віку склала 59,0 [51,0 ; 65,0] років);
- другу - 47 пацієнтів з ХОЗЛ без ЛГ (медіана віку склала 58,0 [50,0 ; 65,0] років);
- третю групу склала 31 практично здорова особа (медіана віку склала 56,0 [54,0 ; 58,0] років).

Характеристика хворих залучених у дослідження. У групі хворих на ЛГ на фоні ХОЗЛ 24 (19, %) хворих мали II ступень GOLD і 99 (80,5 %) – III ступень GOLD, у групі хворих на ХОЗЛ без ЛГ було 11 (23,4 %) осіб мали II ступень GOLD і 36

(76,6 %) – III ступень GOLD. Групи хворих були зіставні за ступень GOLD (p > 0,05).

У групі ЛГ на фоні ХОЗЛ медіана середнього тиску в легеневій артерії склала (СТЛА) 31,00 [29,00 ;42,00] мм рт. ст. З I ступенем ЛГ було 84 (68,3 %) пацієнта і 39 (31,7 %) хворих мали II ступінь ЛГ.

Визначення ВЧ С-РБ, ІЛ-6, ІЛ-10 проводили у плазмі крові методом ІФА за допомогою стандартних наборів: «ВЧ С-РБ-ІФА-Бест», «ІЛ-6-ІФА-Бест», «ІЛ-10-ІФА-Бест» згідно з доданою інструкцією. Оптичну щільність оцінювали за допомогою спектрофотометрії при довжині хвилі I = 450 нм. Величину екстенції визначали за допомогою напівавтоматичного планшетного аналізатора «SUNRISE TS» (Австрія). Вміст ВЧ С-РБ у плазмі крові виражали у мг/л, інтерлейкіну-6 (інтерлейкіну-10) – визначали в пг/мл.

Лікування пацієнтів. Пацієнтам рекомендували припинити паління, підтримувати фізичну активність. У якості базисної терапії призначали комбінацію селективного агоніста β_2-адренорецепторів формотерол («Adamed», Польща) 12 мкг 1 інгаляція 2 рази на добу та М-холіноблокатор тривалої дії у вигляді тиотропія броміду («Спірива респімат», Німеччина) 2,5 мкг 2 дози 1 раз на добу. З метою контроль артеріального тиску пацієнти застосовували валсартан 160 мг на добу у поєднанні з амлодипіном 5 мг на добу. Методом адаптованої рандомізації пацієнтам з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з гіпертонічною хворобою II стадії призначали інгібітор фосфодіестерази-4 – рофлуміласт (Даксас, Takeda, Німеччина) 500 мг 1 раз на добу. Було сформовано дві підгрупи: перша – базисної терапії (n = 43) і друга з рофлуміластом (n = 44). Термін спостереження склав 12 місяців.

Статистична обробка отриманих результатів. Проводили визначення розподілу даних використанням критерію Шапіро-Уїлка, далі використовували метод описової статистики з розрахунком медіани та міжквартильного розмаху Me [25 ; 75], вказували обсяг аналізованої групи (n). У разі порівняння більше двох незалежних змінних застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA), з подальшими post-hoc аналізом. У разі розподілу даних, відмінних від нормального використовували непараметричний аналог ANOVA – метод Kruskal-Wallis.

Порівняння двох груп з параметричним розподілом проводили за допомогою критерія Стьюдента (t-тест): непарний – для порівняння незалежних вибірок і парний – при вивченні динаміки показників у середині груп. При розподілі, відмінному від нормального, аналізували за допомогою непараметричних тестів: при порівнянні двох незалежних вибірок – метод Манна-Уітні (U-тест), а при оцінці динамічних змін усередині груп – метод Вілкоксона (W-тест). За рівень статистичної значущості (p) приймали рекомендований для медико-біологічних досліджень нижче 0,05. Оцінку динаміки показників під впливом терапії проводили з розрахунком Δ% індивідуально для кожного пацієнта. У подальшому обчислювали Me [25 ; 75] для Δ% по вибірці за допомогою описової статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Оцінювали рівні маркерів системної запальної відповіді в обстежених осіб. Результати представлені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 - Маркери запалення в обстежених осіб (Me [25 ; 75], n = 201)

Показник, одиниця вимірювання	ЛГ на фоні ХОЗЛ (n = 123)	ХОЗЛ без ЛГ (n = 47)	Здорові особи (n = 31)
	1	2	3
ВЧ С-РБ, мг/л	10,46 [6,24 ; 15,30]	7,30 [6,22 ; 9,18]	1,08 [0,96 ; 1,41]
p-рівень	p_{1-2} = 0,02	p_{2-3} <0,001	p_{1-3} = <0,001
ІЛ-6, пг/мл	8,90 [7,76 ; 9,93]	5,67 [4,44 ; 6,98]	1,20 [0,95 ; 1,57]
p-рівень	p_{1-2} = <0,001	p_{1-2} = <0,001	p_{1-3} = <0,001
ІЛ-10, пг/мл	4,81 [4,29 ; 5,21]	4,87 [4,43 ; 5,28]	5,35 [4,97 ; 6,86]
p-рівень	p_{1-2} = 1,0	p_{1-2} = <0,01	p_{1-3} = <0,001
ІЛ-6 / ІЛ-10	1,84 [1,62 ; 2,07]	1,26 [0,95 ; 1,41]	0,21 [0,20 ; 0,25]
p-рівень	p_{1-2} = <0,001	p_{2-3} <0,001	p_{1-3} = <0,001

Рівень ВЧ С-РБ у групі хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ склав 10,46 [6,24 ; 15,30] мг/л і був достовірно вище, як проти значення 7,30 [6,22 ; 9,18] мг/л в групі хворих ХОЗЛ без ЛГ (p <0,05), так і в порівнянні з групою здорових осіб, де цей показник був 1,08 [0,96 ; 1,41] мг/л, (p <0,05). Достовірно рівень ВЧ С-РБ в групі ЛГ на фоні ХОЗЛ був вище на 43,3 % у порівнянні з групою хворих ХОЗЛ без ЛГ та в 9,7 рази перевищував медіану даного показника в групі здорових осіб, (p <0,05).

Підвищення рівня ІЛ-6 було в групі хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ достовірно вище на 57 % у порівнянні зі значенням 5,67 [4,44 ; 6,98] пг/мл, (p <0,05) у групі ХОЗЛ без ЛГ і склав 8,90 [7,76 ; 9,93] пг/мл, та перевищує в 7,4 рази значення 1,20 [0,95 ; 1,57] пг/мл у групі здорових осіб, (p <0,05). Рівень ІЛ-6 також був достовірно вище в групі ХОЗЛ без ЛГ 5,67 [4,44 ; 6,98] пг/мл проти значення 1,20 [0,95 ; 1,57] пг/мл у здорових осіб, (p <0,05).

Медіана рівня ІЛ-10 була достовірно вищою в групі здорових осіб на 11,2 % та 10 % у порівнянні з групами хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ

без ЛГ відповідно і склала 5,35 [4,97 ; 6,86] пг/мл, (p <0,05). Між групами хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ без ЛГ достовірних відмінностей не виявлено, (p > 0,05).

Співвідношення ІЛ-6 / ІЛ-10 у хворих ЛГ на фоні ХОЗЛ склало 1,84 [1,62 ; 2,07] і достовірно перевищувало на 46 % медіану цього показника в групі ХОЗЛ без ЛГ, де цей показник склав 1,26 [0,95 ; 1,41], (p <0,05). У групах хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ та ХОЗЛ без ЛГ відзначалося достовірне збільшення цього показника в 8,8 та 6 рази проти рівня 0,21 [0,20 ; 0,25] у групі здорових осіб, (p <0,05).

Далі проводи кореляційний аналіз. Були визначені достовірні взаємозв'язки між наступними показниками: СТЛА і ВЧ С-РБ (R = +0,64, p = 0,001) ; СТЛА і ІЛ-6 (R = +0,67, p = 0,001) ; СТЛА і ІЛ-6 / ІЛ-10 (R = +0,42, p = 0,001).

Розподіляли рівнів маркерів запалення на підгрупи у залежності від неінфекційного і інфекційного загострення ХОЗЛ. Отримані результати представлені у **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Рівнів маркерів запалення пацієнтів з ЛГ у залежності від загострення ХОЗЛ (Me [25 ; 75], n = 123)

Показник, одиниця вимірювання	Загострення ХОЗЛ	
	Неінфекційне (n = 53)	Інфекційне (n = 70)
ВЧ С-РБ, мг/л	6,14 [4,94 ; 11,19]	13,24 [9,47 ; 17,13]
p-рівень	p <0,001	
ІЛ-6, пг/мл	7,78 [6,48 ; 9,05]	9,28 [8,56 ; 10,27]
p-рівень	p <0,001	
ІЛ-10, пг/мл	4,90 [4,38 ; 5,66]	4,77 [4,26 ; 5,07]
p-рівень	p = 0,02	
ІЛ-6 / ІЛ-10	1,61 [1,46 ; 1,74]	1,97 [1,84 ; 2,18]
p-рівень	p <0,001	

Порівнюючи підгрупи хворих в залежності від варіанту загострення ХОЗЛ рівень ВЧ С-РБ був достовірно вищим в підгрупі з інфекційним типом загострення у 2 рази порівняно з підгрупою неінфекційного типу загострення ХОЗЛ й склав 13,24 [9,47 ; 17,13] мг/л проти 6,14 [4,94 ; 11,19] мг/л відповідно, (p <0,05). Рівень ІЛ-6 склав 9,28 [8,56 ; 10,27] пг/мл в підгрупі з інфекційним типом загострення ХОЗЛ та був достовірно вищим на 19,3 % у порівнянні з підгрупою неінфекційного типу загострення ХОЗЛ, де цей показник був 7,78 [6,48 ; 9,05] пг/мл, (p <0,05).

Медіана показника ІЛ-10 підгрупи неінфекційного типу загострення ХОЗЛ склала 4,90 [4,38 ; 5,66] пг/мл і достовірно перевищувала цей показник в підгрупі з інфекційним типом загострення ХОЗЛ де рівень склав 4,77 [4,26 ; 5,07] пг/мл, (p <0,05). Співвідношення рівнів ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно було вище в підгрупі з інфекційним типом загострення ХОЗЛ - 1,97 [1,84 ; 2,18] у порівнянні з підгрупою неінфекційного типу загострення ХОЗЛ - 1,61 [1,46 ; 1,74] на 22,4 %, (p <0,05).

Маркерів запалення у хворих основної групи були проаналізовані в залежності від наявності ГХ. Отримані дані представлені у **таблиці 3**.

Таблиця 3 – Рівні маркерів запалення пацієнтів з ЛГ у залежності від наявності ГХ (Me [25 ; 75], n = 123)

Показник, одиниця вимірювання	Наявність ГХ	
	Пацієнти без ГХ (n = 36)	Пацієнти з ГХ (n = 87)
ВЧ С-РБ, мг/л	10,44 [6,46 ; 14,68]	10,51 [6,18 ; 15,42]
p-рівень	p = 0,83	
ІЛ-6, пг/мл	8,82 [7,76 ; 9,94]	9,00 [7,76 ; 9,90]
p-рівень	p = 0,87	
ІЛ-10, пг/мл	4,85 [4,51 ; 5,15]	4,80 [4,24 ; 5,26]
p-рівень	p = 0,59	
ІЛ-6 / ІЛ-10	1,84 [1,58 ; 1,98]	1,84 [1,64 ; 2,13]
p-рівень	p = 0,60	

Аналіз маркерів запалення пацієнтів з ЛГ у залежності від наявності ГХ не виявив достовірних відмінностей показників ВЧ С-РБ, ІЛ-6, ІЛ-10 та співвідношення ІЛ-6 / ІЛ-10 між підгрупами хворих без ГХ та з ГХ (p > 0,05). Далі аналізували динаміку рівнів маркерів запалення на тлі терапії через 12 місяців. Отримані результати представлені в **таблиці 4**.

Рівень ВЧ С-РБ при скринінгу хворих склав 10,53 [6,18 ; 17,04] мг/л в першій підгрупі і був порівняний зі значенням 9,51 [6,11 ; 14,82] мг/л другої підгрупи (p > 0,05). Через 12 місяців було виявлено статистично значуще зниження на Δ_1% = -43,14 % даного показника до 6,69 [4,57 ; 10,56] мг/л в першій підгрупі і Δ_2% = -71,90 % до 5,49 [3,81 ; 8,36] мг/л у другій підгрупі. Значення ВЧ С-РБ через 12 місяців лікування статистично достовірно було нижче в підгрупі рофлуміласту 5,49 [3,81 ; 8,36] мг/л проти 6,69 [4,57 ; 10,56] мг/л в підгрупі базисної терапії (p <0,05).

На початку лікування рівень ІЛ-6 був порівняний між обома підгрупами – 9,00 [7,88 ; 10,14] пг/мл у першій і 8,69 [7,60 ; 9,83] пг/мл у другій (p > 0,05). У першій підгрупі через 12 місяців лікування зниження даного показника було до 5,34 [4,93 ; 6,51] пг/мл і склало Δ_1% = -55,73 %, у другій підгрупі зниження було більш вираженим й склало Δ_2% = -73,85 %. Було виявлено статистично значуще розходження рівнів ІЛ-6 між підгрупами через 12 місяців лікування і склало 5,34 [4,93 ; 6,51] пг/мл в підгрупі базисної терапії проти 5,01 [4,28 ; 5,63] пг/мл в підгрупі рофлуміласту (p <0,05).

В обох підгрупах на початку спостереження були співставні значення ІЛ-10 - 4,82 [4,31 ; 5,26] пг/мл і 4,58 [4,21 ; 5,22] пг/мл в підгрупі базисної терапії і рофлуміласту відповідно (p > 0,05). Більш вираже-

не збільшення даного показника через 12 місяців лікування відзначалося в підгрупі рофлуміласту Δ_2% = 11,25 %, ніж у підгрупі базисної терапії Δ_1% = 5,03 %, і при цьому досягалося статистично значуща відмінність між його рівнями 5,27 [4,83 ; 5,64] пг/мл проти 5,00 [4,65 ; 5,48] пг/мл відповідно, (p <0,05).

При скринінгу хворих не було статистично значущих відмінностей між підгрупами по рівню співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10, так у першій підгрупі 1,85 [1,66 ; 2,11] проти 1,83 [1,61 ; 2,14] у другій, (p > 0,05). Через 12 місяців терапії в обох підгрупах рівень ІЛ-6/ІЛ-10 достовірно зменшився відповідно до 1,09 [0,92 ; 1,34], на Δ_1% = -67,90 % у підгрупі базисної терапії проти 0,91 [0,79 ; 1,10], на Δ_2% = -96,63 % в підгрупі рофлуміласту й було досягнуто статистично значуще розходження рівнів співвідношення ІЛ-6/ІЛ-10 між підгрупами через 12 місяців лікування, (p <0,05).

Таблиця 4 – Динаміка рівнів маркерів запалення під впливом терапії (Me [25 ; 75], n = 87)

Показник, одиниця вимірювання	Підгрупи спостереження				p-рівень
	Перша (базисної терапії) (n = 43)		Друга (Рофлуміласту) (n = 44)		
	при скринінгу	через 12 місяців	при скринінгу	через 12 місяців	
	1	2	3	4	
ВЧ С-РБ, мг/л	10,53 [6,18 ; 17,04]	6,69 [4,57 ; 10,56]	9,51 [6,11 ; 14,82]	5,49 [3,81 ; 8,36]	p_{1-3} = 0,66 p_{1-2} <0,001 p_{3-4} <0,001 p_{2-4} = 0,02
	Δ_1 % = -43,14 [-61,71 ; -28,47]		Δ_2 % = -71,90 [-89,06 ; -56,35]		
ІЛ-6, пг/мл	9,00 [7,88 ; 10,14]	5,34 [4,93 ; 6,51]	8,69 [7,60 ; 9,83]	5,01 [4,28 ; 5,63]	p_{1-3} = 0,64 p_{1-2} <0,001 p_{3-4} <0,001 p_{2-4} = 0,01
	Δ_1 % = -55,73 [-71,58 ; -42,42]		Δ_2 % = -73,85 [-86,98 ; -56,70]		
ІЛ-10, пг/мл	4,82 [4,31 ; 5,26]	5,00 [4,65 ; 5,48]	4,58 [4,21 ; 5,22]	5,27 [4,83 ; 5,64]	p_{1-3} = 0,98 p_{1-2} <0,001 p_{3-4} <0,001 p_{2-4} = 0,03
	Δ_1 % = 5,03 [-0,19 ; 9,18]		Δ_2 % = 11,25 [6,93 ; 17,18]		
ІЛ-6 / ІЛ-10	1,85 [1,66 ; 2,11]	1,09 [0,92 ; 1,34]	1,83 [1,61 ; 2,14]	0,91 [0,79 ; 1,10]	p_{1-3} = 0,86 p_{1-2} <0,001 p_{3-4} <0,001 p_{2-4} <0,001
	Δ_1 % = -67,90 [-87,41 ; -47,19]		Δ_2 % = -96,63 [-115,43 ; -75,93]		

Останнім часом з'являється все більше робіт, в яких встановлено, що у хворих на ХОЗЛ у спостерігається зростання прозапальних медіаторів, які сприяють розвитку системного субклінічного запалення, це відбувається за рахунок залучення в процес запальних клітин з кровотоку, розвитку системної запальної відповіді. Синдром системної запальної відповіді – це типовий патологічний процес, що характеризується загальною запальною реактивністю ендотеліоцитів, плазматичних і клітинних факторів крові, сполучної тканини, а в завершальних стадіях мікроциркуляторними порушеннями в життєво важливих органах і тканинах. Крім того, він проявляється підвищенням концентрації циркулюючих цитокінів і активацією численних запальних клітин, що синтезують власні медіатори [11].

Отримані дані корелюють з результатами інших досліджень, які свідчать про те, що середня концентрація СРБ у хворих на ХОЗЛ підвищена, особливо у курців. У своєму дослідженні P. Joppa et al. встановлено, що рівень СРБ у хворих на ХОЗЛ був достовірно вище при поєднанні з легеневою гіпертензією [12, 13].

Системне запалення в даний час визнано одним з компонентів ХОЗЛ. Результати цього дослідження вказують на роль запалення, а точніше ІЛ-6, в патогенезі ЛГ у хворих на ХОЗЛ. У пацієнтів з ХОЗЛ рівень ІЛ-6 корелював з МПАП. Отримані дані узгоджуються з даними, отриманими A. Chaouat і співавт., які встановили, що циркулюючі рівні прозапального цитокіну IL-6 були вищими у хворих на ХОЗЛ, ніж у контрольній групі [14].

Формування субклінічного персистуючого запалення відбувається не тільки локально, в бронхолегеневій системі, але і призводить до розвитку системних ефектів, обумовлених порушенням балансу цитокінів в крові. У ряді досліджень було встановлено, що інтерлейкін-6 негативно впливає на кількість і функцію ендотеліальних клітин, які мобілізуються з кісткового мозку і беруть участь у васкулогенезі. На думку ряду дослідників, що займаються цією проблемою, підвищений вміст таких прозапальних цитокінів сприяє розвитку ендотеліальної дисфункції [15].

Висновки

1. У хворих на ХОЗЛ при загостренні підвищується рівень маркерів системної запальної відповіді, що характеризується підвищенням концентрації ВЧ-СРБ, ІЛ-6 і зниженням рівня протизапального інтерлейкіну-10 у плазмі крові.
2. При виникненні легеневої гіпертензії у хворих на ХОЗЛ у поєднанні з ГХ відбувається подальше підвищення рівня інтерлейкіну-6 і ВЧ-СРБ в плазмі крові.
3. Базисна терапія ефективно знижує маркери запалення у плазмі крові хворих.

4. При додаванні до базисної терапії рофлуміласту достовірно більш виражене зменшення концентрації ВЧ-СРБ, ІЛ-6 та збільшення інтерлейкіну-10 у плазмі крові хворих з ЛГ на фоні ХОЗЛ у поєднанні з ГХ.

Перспективи подальших досліджень. Імунна система реагує на загострення ХОЗЛ і бере участь у розвитку коморбідної патології. Зміни цитокінового профілю вносять дуже великий внесок у розвиток патологічних змін в бронхолегеневій системі. Однак механізми розвитку дисбалансу цих реакцій, а також їх значення в процесі ремоделювання серцево-судинної системи залишаються маловивченими.

References

1. Dury R. COPD and emotional distress: not always noticed and therefore untreated. *British journal of community nursing*. 2016; 21(3): 138-141. doi: 10.12968/bjcn.2016.21.3.138
2. Rodriguez-Roisin R, Rabe KF, Vestbo J, Vogelmeier C, Agustí A. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) 20th anniversary: a brief history of time. *European Respiratory Journal*. 2017; 50: 1700671. doi: 10.1183/13993003.00671-2017
3. Akramova EG. Problemy diagnostiki komorbidnykh form khronicheskoy obstruktivnoy bolezni legkikh. Nauchnoye obozreniye [Problems of diagnostics of comorbid forms of chronic obstructive pulmonary disease. Scientific Review]. *Meditsinskiye nauki*. 2016; 3: 5-22. [Russian]
4. Chazova IE, Lazareva NV, Oshchepkova EV. Arterial hypertension and chronic obstructive pulmonary disease: clinical characteristics and treatment efficasy (according to the national register of arterial hypertension). *Therapeutic archive*. 2019; 91(3): 4-10. doi: 10.26442/00403660.2019.03.000110
5. Kochuyeva MM, Tymchenko HA, Zaikina YUO. Osoblyvosti protsesiv zapalennya pry kardiopul'monal'niy polimorbidnosti [Features of inflammatory processes in cardiopulmonary polymorbidity]. *Mizhnarodnyy medychnyy zhurnal*. 2019; 1(97): 5-9. [Ukrainian]
6. Tanabe N, Taniguchi H, Tsujino I, Sakamaki F, Emoto N, Kimura H, et al. Multi-institutional retrospective cohort study of patients with severe pulmonary hypertension associated with respiratory diseases. *Respirology.* 2015; 20(5): 805-812. doi: 10.1111/resp.12530
7. Sirenko YuM, Zhyvylo IO, Radchenko HD. Stvorennia zahalnoderzhavnoho reiestru khvorykh iz lehenevoiu hipertenziieiu - vymoha suchasnosti? [Creating a national registry of patients with pulmonary hypertension - a modern requirement?]. *Ukrainskyi kardiolohichnyi zhurnal.* 2016; 1: 41-46. [Ukrainian]
8. Zuo H, Xie X, Peng J, Wang L, Zhu R. Predictive value of novel inflammation-based biomarkers for pulmonary hypertension in the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Analytical Cellular Pathology*. 2019; 2019: 5189165. doi: 10.1155/2019/5189165
9. Chong J, Leung B, Poole P. Phosphodiesterase 4 inhibitors for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2017; 9: CD002309. doi: 10.1002/14651858.CD002309.pub5
10. Cazzola M, Rogliani P, Puxeddu E, Ora J, Matera MG. An overview of the current management of chronic obstructive pulmonary disease: can we go beyond the GOLD recommendations? *Expert review of respiratory medicine*. 2018; 12(1): 43-54. doi: 10.1080/17476348.2018.1398086
11. Morello Gearhart A, Cavallazzi R, Peyrani P, Wiemken TL, Furmanek S, Reyes-Vega A, et al. Lung Cytokines and Systemic Inflammation in Patients with COPD. *The University of Louisville Journal of Respiratory Infections*. 2017; 1(4): 1-4. doi: 10.18297/jri/vol1/iss4/4
12. Ardestani ME, Zaerin O. Role of serum interleukin 6, albumin and C-reactive protein in COPD patients. *Tanaffos*. 2015; 14(2): 134.
13. Joppa P, Petrasova D, Stancak B, Tkacova R. Systemic inflammation in patients with COPD and pulmonary hypertension. *Chest*. 2006; 130(2): 326-333. doi: 10.1378/chest.130.2.326
14. Chaouat A, Savale L, Chouaid C, Tu L, Sztrymf B, Canuet M, et al. Role for interleukin-6 in COPD-related pulmonary hypertension. *Chest.* 2009; 136(3): 678-687. doi: 10.1378/chest.08-2420
15. MacNee W. Systemic inflammatory biomarkers and co-morbidities of chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of medicine*. 2013; 45(3): 291-300. doi: 10.3109/07853890.2012.732703

УДК 616.24-007.271-036.12:616.008-078:[616.131-008.331.1+616.124.2-005.8-036.8]-08

ДИНАМИКА МАРКЕРОВ ВОСПАЛЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ НА ФОНЕ ХОБЛ В СОЧЕТАНИИ С ГИПЕРТОНИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ

Николаева Е. Л.

Резюме. Хроническое обструктивное заболевание легких значительно влияет на качество жизни, существенно ограничивая физические возможности больных и является одной из главных причин заболеваемости и смертности в современном обществе. В настоящее время, проблема коморбидности

для пациентов с хроническим обструктивным заболеванием легких весьма актуальна, наиболее часто у больных этой категории встречается гипертоническая болезнь. На сегодня установлено, что нарушения в иммунной системе определяются при очень большой группе заболеваний, в том числе, как при хроническом обструктивном заболевании легких, так и при гипертонической болезни.

Цель исследования – оценить динамику маркеров воспаления у пациентов с легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких в сочетании с гипертонической болезнью под влиянием лечения.

Результаты исследования основаны на данных комплексного обследования 170 больных в возрасте от 40 до 65 лет с хроническим обструктивным заболеванием легких, из которых 123 имели легочную гипертензию (из которых 87 имели гипертоническую болезнь II стадии и 36 были без гипертонической болезни) и 47 человек были без легочной гипертензии. Выборка пациентов проводилась в период с 2015 по 2018 гг. на базе Коммунального учреждения «Запорожская областная клиническая больница» Запорожского областного совета.

Результаты этого исследования указывают на роль воспаления, а точнее уровней ВЧ С-РБ и ИЛ-6, в патогенезе легочной гипертензии у больных хроническим обструктивным заболеванием легких. Уровень ВЧ С-РБ в группе больных легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких составил 10,46 [6,24 ; 15,30] мг / л и был достоверно выше, как против значения в группе больных хроническим обструктивным заболеванием легких без легочной гипертензии, так и по сравнению с группой здоровых лиц. Повышение уровня ИЛ-6, в группе больных легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких достоверно выше на 57% по сравнению со значением в группе хронического обструктивного заболевания легких без легочной гипертензии и в 7,4 раза значение в группе здоровых лиц (p <0,05). Сравнивая подгруппы больных, в зависимости от варианта обострения хронического обструктивного заболевания легких уровень ВЧ С-РБ и ИЛ-6 были достоверно выше в подгруппе с инфекционным типом обострения в сравнении с подгруппой неинфекционного типа обострения хронического обструктивного заболевания легких. Через 12 месяцев лечения при добавлении к базисной терапии рофлумиласта было выявлено статистически значимое различие уровней ИЛ-6, ВЧ-СРБ и ИЛ -10 в плазме больных с легочной гипертензией на фоне хронического обструктивного заболевания легких в сочетании с гипертонической болезнью.

Ключевые слова: маркеры воспаления, легочная гипертензия, хроническое обструктивное заболевание легких, гипертоническая болезнь.

UDC 616.24-007.271-036.12:616.008-078:[616.131-008.331.1+616.124.2-005.8-036.8]-08

Dynamics of Inflammatory Markers in Patients with Pulmonary Hypertension on the Background of COPD combined with Hypertension under the Influence of Treatment

Nikolaieva K. L.

Abstract. Chronic obstructive pulmonary disease significantly affects the quality of life, considerably limiting the physical capabilities of patients and is one of the main causes of morbidity and mortality in modern society. Currently, the problem of the comorbidity for the patients with chronic obstructive pulmonary disease is very relevant. The most common in patients of this category is hypertension. Today, it has been established that disorders in the immune system are detected in a very large group of diseases, including both chronic obstructive pulmonary disease and hypertension.

The purpose of the study was to evaluate the dynamics of inflammatory markers in the patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease in combination with hypertension under the influence of treatment.

Material and methods. The results of the study are based on data from a comprehensive survey of 170 patients aged 40 to 65 years with chronic obstructive pulmonary disease, of which 123 had pulmonary hypertension (of which 87 had stage II hypertension and 36 were without hypertension) and 47 people were without pulmonary hypertension. The patients were chosen in the period from 2015 to 2018 on the basis of the municipal institution “Zaporizhzhia regional clinical hospital” of the Zaporizhzhia regional council.

Results and discussion. The results of this study indicate the role of inflammation, or rather the levels of hs-CRP and IL-6, in the pathogenesis of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. The level of hs-CRP among the patients with pulmonary hypertension on a background of chronic obstructive pulmonary disease made up 10.46 [6,24 ; 15,30] mg/l and was significantly higher as against the values in the group of patients with chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension and compared with group of healthy persons. The increase in the level of IL-6 in the group of patients having

pulmonary hypertension with chronic obstructive pulmonary disease is significantly higher by 57 % compared to the value in the group of chronic obstructive pulmonary disease without pulmonary hypertension and by 7.4 times the value in the group of healthy individuals ($p < 0.05$). Comparing the subgroups of patients, and depending on the variant of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, the level of hs-CRP and IL-6 was considerably higher in the subgroup with the infectious type of exacerbation compared with the subgroup of the non-infectious type of exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease.

Conclusion. After 12 months of treatment, when roflumilast was added to the basic therapy, we revealed a statistically significant difference in the levels of IL-6, hs-CRP and IL-10 in the plasma of patients with pulmonary hypertension on the background of chronic obstructive pulmonary disease **combined** with hypertension.

Keywords: markers of inflammation, pulmonary hypertension, chronic obstructive pulmonary disease, hypertension.

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

Стаття надійшла 07.09.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.158
УДК 616.248-053.2-036.66-085.235
Сажин С. І.

ОСОБЛИВОСТІ ПРИЗНАЧЕННЯ МУКОЛІТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ДІТЕЙ У ПОСТНАПАДНОМУ ПЕРІОДІ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ

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

sazhyn.sergij@bsmu.edu.ua

Бронхіальна астма є найпоширенішою хронічною патологією дитячого віку. Хронічне запалення дихальних шляхів формує гіперреактивність бронхів, що проявляється характерними клінічними симптомами. Перебіг бронхіальної астми складається з періодів загострення та ремісії. Поява вологого кашлю в постнападний період зумовлює призначення лікарями муколітичних препаратів для розрідження в'язкого мокротиння, більш швидкого його виведення, особливо це стосується дитячої популяції. В даних літератури трапляються різні підходи до призначення муколітичних лікарських засобів при загостренні симптомів бронхіальної астми.

Метою дослідження було оцінити ефективність муколітичної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму, для оптимізації лікування її загострень.

Проведений аналіз 102 медичних карт стаціонарного хворого пацієнтів, які лікувалися з приводу загострення бронхіальної астми. За випадками призначення муколітичних препаратів визначені чотири клінічні групи, які були зіставлені за статтю, місцем проживання, проте середній вік пацієнтів, яким призначався карбоцистеїн, був вірогідно меншим, ніж у дітей інших груп спостереження.

Встановлено, що ацетилцистеїн та карбоцистеїн призначався дітям у день появи вологого кашлю. Натомість пацієнтам IV клінічної групи амброксол призначався в середньому на 1,6 дня раніше появи продуктивного кашлю в дітей. Установлено, що середня тривалість госпіталізації у пацієнтів, які отримували амброксол, була на 1,5 доби меншою, ніж у дітей, які отримували ацетил- або карбоцистеїн. Дана різниця була вірогідною. Натомість, не набула статистичної вірогідності тривалість лікування в стаціонарі дітей I групи порівняно з пацієнтами, які в комплексній терапії загострення бронхіальної астми, отримували препарати із муколітичною дією.

Не зважаючи, що ацетилцистеїн і карбоцистеїн вірогідно частіше призначають при більш тяжкому варіанті бронхіальної астми та більш вираженому загостренні хвороби, зниження відносного та абсолютного ризиків більш тривалої госпіталізації спостерігалося у пацієнтів на тлі прийому карбоцистеїну.

Ключові слова: діти, бронхіальна астма, муколітики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова праця є фрагментом науково-дослідної роботи «Оптимізація діагностики, лікування та прогнозування соціально-значимих захворювань респіраторної системи у дітей різного віку», № державної реєстрації 0117U002358.

Вступ. Бронхіальна астма (БА) залишається найпоширенішою хронічною патологією дитячого віку впродовж останніх десятиліть [1]. Діагноз та визначення «бронхіальної астми» є, перш за все, клінічно-анамнестичним. Наразі, БА розглядають як запальне захворювання дихальних шляхів, у розвитку якого беруть участь клітини і медіатори запалення. Хронічне запалення зумовлює гіперреактивність бронхів, що проявляється рецидивними симптомами свистячого дихання, ядухи, відчуттям скутості у грудній клітині, кашлю, особливо вночі та рано вранці. Ці епізоди звичайно пов`язані з розповсюдженою, але варіабельною (мінливою) бронхообструкцією, яка зворотна спонтанно або під впливом терапії [2].

Як будь-якому хронічному захворюванню, БА притаманні періоди загострення (напад) та ремісії.

Вектор лікування під час загострень спрямований на призначення бронхолітичних (β2-агоністи швидкої та короткої дії, М-холінолітики), стероїдних протизапальних препаратів, які дозволяють швидко усунути основні симптоми, за винятком кашлю. Трансформація сухого кашлю у вологий у постнападний період зумовлює призначення лікарями муколітичних препаратів для розрідження в'язкого мокротиння, більш швидкого його виведення та, відповідно, полегшення та зменшення тривалості кашлю.

Вітчизняні документи, що регламентують діагностику та лікування БА у дітей, підкреслюють, що немає жодних доказів доцільності використання муколітиків у лікуванні загострення БА у дитячому віці [3]. Водночас, наукові статті містять інформацію про ефективність даної групи лікарських

засобів у лікуванні станів, що супроводжуються бронхообструктивним синдромом (БОС), у тому числі, при БА [4, 5]. Натомість, деякі науковці стверджують, що тяжке загострення хвороби є протипоказанням до призначення муколітичних лікарських засобів [6]. Проте дані роботи носять реферативний характер.

Згідно даних Кокранівської бібліотеки, у світі проведені 38 досліджень, які визначали ефективність муколітиків при хронічних захворюваннях органів дихання, проте дані вивчалися лише у дорослій популяції [7].

Таким чином, у джерелах наукової літератури трапляються контраверсійні відомості щодо ефективності муколітичних лікарських засобів при БОС, який є провідним для загострень БА в дітей. Це свідчить про те, що питання призначення муколітиків і мукорегуляторів у комплексному лікуванні БОС є доволі актуальним.

Мета роботи – оцінити клінічну ефективність муколітичної терапії у дітей, хворих на бронхіальну астму, для оптимізації лікування її загострень.

Матеріал та методи дослідження. Ретроспективно, методом простої вибірки проаналізовано 102 медичні карти стаціонарного хворого пульмонологічного відділення комунальної медичної установи «Обласна дитяча клінічна лікарня» (м. Чернівці), які лікувалися з приводу загострення БА.

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

Критеріями входження у дослідження вважали: вік дитини від 2 до 17 років, діагностована БА, нападний період БА.

Критеріями невходження слугували: вік до 2 та старше 18 років, активне куріння більше десяти цигарок на день, тривалість захворювання менше трьох місяців, діти-сироти, наявність уроджених вад розвитку бронхів та легень, а також інших захворювань, що супроводжуються синдромом бронхообструкції.

Групоформувальною ознакою вважали застосування муколітичних препаратів: ацетилцистеїну, карбоцистеїну, амброксолу гідрохлориду. Першу (I) клінічну групу сформував 31 пацієнт, який не отримував у постнападному періоді бронхіальної астми муколітичну терапію, до другої (II) – увійшли 28 дітей, яким призначався ацетилцистеїн, третьої (III) – 24 пацієнта, що отримували карбоцистеїн, четвертої (IV) – 19 пацієнтів, які приймали амброксол.

Загальна характеристика груп порівняння наведена у **таблиці**.

Таблиця – Загальна клінічна характеристика груп порівняння (P±m)

	Кількість пацієнтів	Вік, роки	Стать, хлопчики	Міські мешканці
I група	31	9,6±1,3	71,0±7,4	48,4±9,6
II група	28	9,0±1,4	75,0±7,3	35,7±9,1
III група	24	6,8±1,6	58,3±9,8	50,0±9,9
IV група	19	9,9±1,8	63,1±9,2	47,4±9,8
P, Pφ		III:I, II, IV < 0,05	>0,05	

Групи були зіставлені за статтю, місцем проживання, проте середній вік пацієнтів, яким призначався карбоцистеїн, був вірогідно меншим, ніж у дітей інших груп спостереження.

Статистична обробка виконувалася за допомогою програми Statsoft з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки ефективності лікування визначали зниження абсолютного (ЗАР) та відносного ризиків (ЗВР), мінімальну кількість хворих, яких необхідно пролікувати для отримання одного позитивного результату (МКХ) [8].

Результати дослідження та їх обговорення. Незважаючи на те, що пацієнти, які отримували муколітичну терапію у вигляді ацетилцистеїну або карбоцистеїну, перебували на стаціонарному лікуванні більш тривало, частота тяжкого перебігу БА у пацієнтів II та III клінічних груп була вірогідно вищою порівняно з пацієнтами, які отримували амброксол (**рис. 1**).

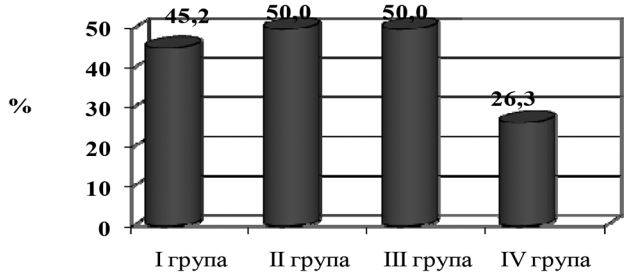


Рис. 1. Частота тяжкого варіанту бронхіальної астми в групах спостереження

Пацієнти усіх клінічних груп отримували полегшувальне лікування згідно нормативних документів, проте середня тривалість прийому системних глюкокортикостероїдів, що свідчить про тяжкість нападу [9], була вірогідно вищою в когорті пацієнтів, яким призначався карбоцистеїн порівняно з дітьми, що отримували амброксол (**рис. 2**).

При аналізі призначення муколітичних засобів, встановлено, що ацетилцистеїн та карбоцистеїн призначався дітям у день появи вологого кашлю, що відповідає загальним рекомендаціям для застосування цієї групи лікарських засобів [11].

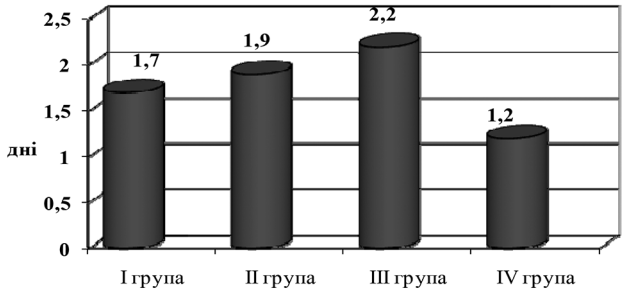


Рис. 2. Середня тривалість застосування системних глюкокортикостероїдів пацієнтами груп порівняння

Натомість пацієнтам IV клінічної групи муколітик призначався в середньому на 1,6 дня раніше появи продуктивного кашлю в дітей (**рис. 3**). Ймовірно, такий підхід пояснюється додатковими ефектами препарату.

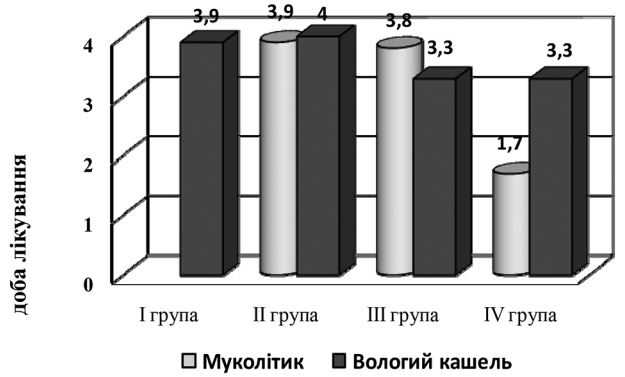


Рис. 3. День початку прийому муколітичних засобів у дітей груп спостереження

Установлено, що середня тривалість госпіталізації у пацієнтів, які отримували амброксол, була на 1,5 доби меншою, ніж у дітей, які отримували ацетил- або карбоцистеїн. Дана різниця була вірогідною. Натомість, не набула статистичної вірогідності тривалість лікування в стаціонарі дітей I групи порівняно з пацієнтами, які в комплексній терапії загострення БА, отримували препарати із муколітичною дією (**рис. 4**).

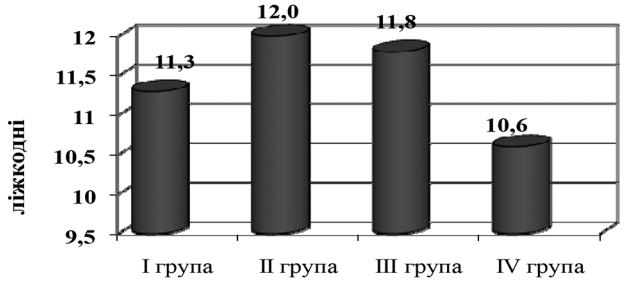


Рис. 4. Середня тривалість госпіталізації у пацієнтів груп спостереження

Виявлені особливості пояснювалися тяжчим перебігом БА у нападному (III група) періоді та у періоді ремісії (II і III групи).

При оцінці ефективності муколітичної терапії встановлено, що ЗАР тривалої госпіталізації (більше 12 днів) у пацієнтів, які застосовували карбоцистеїн порівняно з хворими I клінічної групи становило 3,5%, ЗВР – 7,7 (з 95% довірчим інтервалом 3,3-14,9) при МКХ – 12,9 (95% довірчий інтервал 7,0-21,2) особи.

ЗАР перебування в стаціонарі більше 12 днів у дітей, що приймали карбоцистеїн порівняно з пацієнтами, яким призначався ацетилцистеїн, дорівнювало 19,0%, ЗВР – 31,4 (при 95% довірчому інтервалі 22,4-41,5), МКХ – 3,2 (95% довірчий інтервал 0,7-8,9) хворих. Згідно даних літератури, ацетилцистеїн є більш ефективним та безпечним у дітей молодшої вікової групи [4, 12], натомість у загальній дитячій популяції такої переваги не спостерігається.

ЗАР більш тривалої госпіталізації у хворих, які отримували амброксол порівняно з пацієнтами I групи становило 24,1%, ЗВР – 53,4 (при 95% довірчому інтервалі 43,1-63,5) при МКХ – 1,9 (95% довірчий інтервал 0,1-7,2) пацієнта. Подібна ефективність призначення амброксолу в комплексній терапії загострень астми наведена в інших клінічних дослідженнях [13].

Виявлено, що ЗАР тривалішої госпіталізації у пацієнтів IV групи порівняно з дітьми, яким призначався ацетилцистеїн, сягало 39,7%, ЗВР – 65,3 (з 95% довірчим інтервалом від 55,1 до 74,6) та МКХ – 1,5 (95% довірчий інтервал 0,1-6,3) особи.

ЗАР перебування в стаціонарі більше 12 днів у дітей, які отримували амброксол, порівняно з пацієнтами III групи становило 20,6%, ЗВР – 49,5 (при 95% довірчому інтервалі 39,3-59,7) при МКХ – 2,0 (95% довірчий інтервал 0,3-7,1) пацієнта.

Згідно представлених даних, застосування ацетилцистеїну не зменшувало ризиків тривалого перебування у лікувально-профілактичному закладу порівняно з пацієнтами, які не отримували муколітичної терапії.

Висновки. Не зважаючи, що ацетилцистеїн і карбоцистеїн вірогідно частіше призначають при більш тяжкому варіанті бронхіальної астми та більш вираженому загостренні хвороби, зниження відносного та абсолютного ризиків більш тривалої госпіталізації відзначалося у дітей III клінічної групи (19,0% та 31,4 відповідно) на тлі прийому карбоцистеїну.

Призначення ацетилцистеїну, карбоцистеїну співпадає зі зміною характеру кашлю, натомість амброксол призначають, в середньому, на 1,6 дня раніше появи вологого кашлю, що загалом призводить до зниження ризиків більш тривалого перебування в стаціонарі.

Перспективи подальших досліджень полягають у комплексній оцінці лабораторно-інструментальних показників у дітей у постанападному періоді бронхіальної астми на тлі прийому муколітичних лікарських засобів, що дозволить оцінити ефективність та дасть можливість до прогнозування тяжкості та тривалості загострення хвороби.

References

1. Chronic Respiratory Disease. [Internet] *World Health Organisation*. 2018. Available from: https://www.who.int/respiratory/asthma/en/
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. [Internet]. *Global Initiative for Asthma*. 2020. Available from: https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2020/04/GINA-2020-full-report_-final-_wms.pdf
3. *Order of the Ministry of Health of Ukraine of October, 08, 2013 № 868*. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekhnologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medychnoyi dopomogy pry bronkhialniy astmi [On the approval and implementation of medical and technological documents for standardization of medical care in bronchial asthma]. [Internet] Available from: https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0868282-13#Text
4. Nikolayenko VB. Mukoregulyator, antyoksydant, pnevmoprotektor — suchasne uyavlennya pro mistse atsetyltsysteyinu v terapiyi zakhvoryuvan respiratornoyi systemy [Mucoregulator, antioxidant, pneumoprotector – a modern conception of the role of acetylcysteine in treatment of respiratory system diseaseas]. *Ukrayinskyy medychnyy chasopys*. 2019; 1(1): 69-74. [Ukrainian]. doi: 10.32471/umj.1680-3051.129.136819
5. Okhotnikova EN. Syndrom obstruktsyy dykhatelnykh putey u detey: trudnye voprosy – vernye reshenyya [Airway obstruction syndrome in children: the difficult questions — the right decisions]. *Zdorove rebenka*. 2016; 1(69): 88-96. [Russian]
6. Kramarov SO. Kashel u ditey. Mozhlyvosti likuvannya [Cough in children: treatment options]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018: 4(92): 98-104. [Ukrainian]. doi 10.15574/SP.2018.92.98
7. Poole P, Sathananthan K, Fortescue R. Mucolytic agents versus placebo for chronic bronchitis or chronic obstructive pulmonary. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2019; 5 (CD001287). doi: 10.1002/14651858.CD001287.pub6
8. Fletcher R, Fletcher S, Vagner E, Bashchinskiy SE. *Klinicheskaya epidemiologiya. Osnovy dokazatel'noy meditsiny* [Clinical epidemiology. Basics of Evidence-Based Medicine]. M: Media Sfera; 2004. 352 p. [Russian]
9. Papadopoulos NG, Čustović A, Cabana MD, Dell SD, Deschildre A, Hedlin G, et al. Pediatric asthma: An unmet need for more effective, focused treatments. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019; 30: 7-16. doi: 10.1111/pai.12990
10. Kvashnina LV. Mukolitychna terapiya u dytyachomu vitsi: mozhlyvosti, efektyvnist, bezpeka [Mukolitic therapy in childhood: opportunities, efficacy, safety]. *Sovremennaya pediatriya*. 2017; 5(85): 41-7. [Ukrainian]. doi: 0.15574/SP.2017.85.41
11. Okhotnikova OM. Pomylky nadannya nevidkladnoyi dopomogy ta intensyvnoyi terapiyi dityam z bronkhialnoyu astmoyu [Mistakes of management principles of pathogenetic therapy of urgent condition in children with bronchial asthma]. *Klinichna imunologiya. Alergologiya. Infektologiya*. 2017; 2 (99): 6-17. [Ukrainian]
12. Rechkina OO. Mistse mukolitykiv u pediatrychniy praktytsi [Place of mucolytics in paediatric practice]. *Sovremennaya pediatriya*. 2018; 5(93): 94-8. doi: 0.15574/SP.2017.85.41 [Ukrainian]
13. Du X, Zhao C, Liu S, Su S. Value of ambroxol in the treatment of asthmatic bronchitis. *Pak J Med Sci.* 2020; 36(3): 501-4. doi: 10.12669/pjms.36.3.1607

УДК 616.248-053.2-036.66-085.235

ОСОБЕННОСТИ НАЗНАЧЕНИЯ МУКОЛИТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ У ДЕТЕЙ В ПОСТПРИСТУПНОМ ПЕРИОДЕ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ

Сажин С. И.

Резюме. Бронхиальная астма является самой распространенной хронической патологией детского возраста. Хроническое воспаление дыхательных путей формирует гиперреактивность бронхов, что, в свою очередь, проявляется характерными клиническими симптомами. Течение бронхиальной астмы состоит из периодов обострения и ремиссии. Появление влажного кашля в постприступный период обуславливает назначение врачами муколитических препаратов для разжижения вязкой мокроты, более быстрого ее вывода, особенно это касается детской популяции. В данных литературы существуют разные подходы к назначению муколитических лекарственных средств во время обострения симптомов бронхиальной астмы.

Целью исследования было оценить клиническую эффективность муколитической терапии у детей, больных бронхиальной астмой, для оптимизации лечения ее обострений.

Проведенный анализ 102 медицинских карт стационарного больного пациентов, лечившихся по поводу обострения бронхиальной астмы. Зависимо от назначения муколитических препаратов, сформированы четыре клинические группы, которые были сопоставлены по полу, месту проживания, однако средний возраст пациентов, которым назначался карбоцистеин, был достоверно меньше, чем у детей других групп наблюдения.

Определено, что ацетилцистеин и карбоцистеин назначался детям в день появления влажного кашля. В свою очередь, пациентам IV клинической группы, амброксол назначался в среднем на 1,6 дня

раньше появления продуктивного кашля. Установлено, что средняя продолжительность госпитализации у пациентов, получавших амброксол, была на 1,5 суток меньше, чем у детей, получавших ацетил- или карбоцистеин. Данное отличие носило достоверный характер. Однако, не получила статистической достоверности продолжительность лечения в стационаре детей I группы по сравнению с пациентами, которые в комплексной терапии обострения бронхиальной астмы, не получали препаратов с муколитическим действием. Несмотря, что ацетилцистеин и карбоцистеин достоверно чаще назначают при более тяжелом варианте бронхиальной астмы и более выраженном обострении болезни, снижение относительного и абсолютного рисков более длительной госпитализации наблюдалось у пациентов на фоне приема карбоцистеина.

Ключевые слова: дети, бронхиальная астма, муколитики.

UDC 616.248-053.2-036.66-085.235

Peculiarities of Prescribing Mucolytic Therapy to Children in Post-Attack Period of Bronchial Asthma

Sazhyn S. I.

Abstract. Bronchial asthma is the most common chronic pathology in childhood. Chronic inflammatory process of the respiratory tract forms bronchial hyperreactivity which is manifested by typical clinical symptoms. Like any other chronic disorder, the course of bronchial asthma consists of periods of exacerbation and remission. A productive cough in the post-attack period determines the prescription of mucolytic drugs by doctors to liquefy viscous sputum, to remove it more quickly, especially among the paediatric population. There are different approaches to prescribing mucolytic drugs during exacerbation of symptoms of bronchial asthma in scientific publications.

The purpose of the study was to evaluate the clinical effectiveness of mucolytic therapy in children with bronchial asthma to optimize the treatment of disease exacerbations.

Material and methods. One hundred two medical records of patients treated for asthma exacerbation in pulmonological department of the Chernivtsi Regional Children Clinical Hospital were analyzed. Four clinical groups were formed depending on the prescription of mucolytic drugs. There were not any significant differences by sex, place of residence, however the average age of patients who were prescribed carbocisteine. It was significantly less than in children of other clinical groups.

Results and discussion. It was determined that acetylcysteine and carbocysteine were prescribed to patients on the first day of the productive cough onset. Instead to children of the IV clinical group where ambroxol was prescribed on average 1.6 days before the wet cough onset. The study results showed that the average duration of hospitalization in patients receiving ambroxol was 1.5 days less than in children taking acetylcysteine or carbocysteine. The difference was significant. However, the duration of hospitalization for children of I clinical group was not significant longer in comparison with patients received drugs with mucolytic effect in the complex therapy of asthma exacerbation.

Conclusion. Despite the fact that acetylcysteine and carbocysteine were significantly more often prescribed for more severe and pronounced asthma exacerbation a decrease in the relative and absolute risks of longer hospitalization was observed in patients taking carbocysteine.

Keywords: children, bronchial asthma, mucolytics.

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

Стаття надійшла 29.09.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.163
УДК 616.37:615.355
Сірчак Є. С., Барані В. Є.

ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАМІСНОЇ ФЕРМЕНТНОЇ ТЕРАПІЇ ЗОВНІШНЬОСЕКРЕТОРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ХВОРИХ НА ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ ТА ХРОНІЧНИЙ ПАНКРЕАТИТ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», медичний факультет, Україна
sirchakliza777@gmail.com

Особливий інтерес представляє дослідження поєднаного перебігу хронічного панкреатиту та цукрового діабету.

Мета дослідження – визначити ефективність корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 та 2 типів із використанням різних форм та доз поліферментних препаратів.

Обстежено 126 хворих на цукровий діабет та хронічний панкреатит. Хворих розподілено на 2 групи: в І групу увійшло 62 хворих на цукровий діабет 1 типу, а ІІ груп склали 64 пацієнти на цукровий діабет 2 типу. Усім обстеженим пацієнтам проведено загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Хворі обох груп розподілено на підгрупи залежно від методу корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, а саме 1.1 та 2.1 підгрупи в якості замісної ферментної терапії отримували таблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 10000 ОД, а 1.2 та 2.2 підгрупи – міні-таблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД.

Використання міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД за результатами C^{13}-змішаного тригліцеридного та C^{13}-амілазного дихальних тестів є ефективним засобом для корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози, як у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 типу, так і 2 типу. При цьому, встановили статистично достовірне підвищення максимальної концентрації $^{13}CO_2$ між 150 і 210 хвилинами дослідження (до 9,2±0,4 % 1.2 підгрупи та до 9,7±0,5 % у хворих 2.2 підгрупи), а також сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хвилини дослідження (до 19,7±0,6% та до 27,3±1,1 %) за результатами C^{13}-змішаного тригліцеридного дихального тесту - $p<0,05$.

Використання міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД є більш ефективним методом корекції зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 й 2 типів, ніж призначення таблетованого поліферментного препарату в дозі 20000 ОД на основний прийом їжі. Використання C^{13}-змішаного тригліцеридного та C^{13}-амілазного дихальних тестів є високоінформативними методами для оцінки ефективності замісної ферментної терапії при зовнішньосекреторної недостатності підшлункової залози у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 й 2 типів. Призначення міні-таблетованого поліферментного препарату у хворих на хронічний панкреатит та цукровий діабет 1 й 2 типів є ефективним засобом для нормалізації проявів малябсорбції за показником кліренсу α_1-антитрипсину.

Ключові слова: цукровий діабет, хронічний панкреатит, зовнішньосекреторна недостатність підшлункової залози, дихальні тести, лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукове дослідження є фрагментом держбюджетної теми кафедри хірургічних хвороб та кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб медичного факультету ДВНЗ «УжНУ» № 851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та підшлункової залози, методи їх лікування та профілактики», № державної реєстрації 0115U001103; а також наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції, № державної реєстрації 0118U004365.

Вступ. Зовнішньосекреторна недостатність (ЗСН) підшлункової залози (ПЗ) - важлива причина порушення травлення і мальабсорбції, що є результатом первинних захворювань підшлункової залози або вторинного порушення її функції. Окрім муковісцидозу та хронічного панкреатиту (ХП), до частих етіологічних чинників, що призводять до формування ЗСН ПЗ відносять рак підшлункової залози, целіакію, неспецифічні запальні захворювання кишечника, порушення гормональної стимуляції екзокринної секреції ПЗ холецистокініном, а також метаболічні захворювання, такі як цукровий діабет (ЦД) [1].

Цукровий діабет – особливе захворювання, на фоні якого в останні роки відзначається зростання коморбідних патологій. При ЦД порушуються

всі види обміну речовин, в результаті чого в тому чи іншому ступені уражуються всі органи і системи організму, в тому числі і система органів травлення (стравохід, шлунок, кишечник, печінка, підшлункова залоза) [2]. При цьому особливий інтерес представляє дослідження поєднаного перебігу хронічного панкреатиту (ХП) та ЦД, коли одночасно страждають дві кардинально різні функції одного й того ж органу [3, 4].

Дослідження функціонального стану ПЗ є однією з найбільш складних проблем сучасної гастроентерології. Це пов'язано з особливостями її клінічних ознак, латентний період до появи яких може тривати 20-30 років [1]. Незважаючи на велику кількість лабораторних та інструментальних тестів, до цього часу існують труднощі отримання чистого панкреатичного соку для проведення біохімічних досліджень, існуючі методи недостатньо специфічні та чутливі, пов'язані з певним ризиком для хворого [5, 6]. Це утруднює ранню діагностику ЗСН ПЗ, що відповідно, впливає і на подальшу тактику ведення даних пацієнтів і призначення ефективних, адекватних доз замісної ферментної терапії. Поряд з цим, слід зазначити, на даний час не існує єдиної стандартизованої дози щодо призначення замісної ферментної терапії (ЗФТ) у хворих із ЗСН ПЗ, підхід має бути індивідуальним для кожного конкретного пацієнта. Також, обговорюється можливість використання різних форм ЗФТ, залежно від переважання клінічних проявів ЗСН ПЗ [7].

Отже, використання сучасних неінвазивних високоінформативних методів дослідження функціонального стану ПЗ є актуальною проблемою, особливо у пацієнтів з коморбідною патологією для визначення тактики подальшого лікування та підбору оптимальних форм і доз замісної ферментної терапії при порушенні ЗСН ПЗ.

Мета дослідження – визначити ефективність корекції зовнішньосекреторної недостатності ПЗ у хворих на ХП та ЦД 1 та 2 типів із використанням різних форм та доз поліферментних препаратів.

Матеріал та методи дослідження. Під нашим спостереженням знаходилося 126 хворих на ХП та ЦД, які перебували на стаціонарному лікуванні в ендокринологічному та гастроентерологічному відділеннях КНП «ЗОКЛ ім. А. Новака» ЗОД, та хворі, які знаходились на амбулаторно-диспансерному спостереженні у дільничного сімейного лікаря по місцю проживання.

Хворих на ХП розподілено на дві групи: в І групу увійшло 62 хворих на ЦД 1 типу, а ІІ груп склали 64 пацієнтів на ЦД 2 типу. Серед обстежених І групи чоловіків було 32 (51,6 %), жінок – 30 (48,4 %). Середній вік становив 43,8±7,1 років. Серед обстежених ІІ групи чоловіків було 34 (53,1 %), жінок – 30 (46,9 %). Середній вік становив 49,7±5,3 років. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0%), 9 жінок (45,0%). Середній вік складав 45,2±5,1 років. У контрольну групу ввійшло 20 практично здорових осіб (11 чоловіків (55,0%), 9 жінок (45,0%). Середній вік складав 45,2±5,1 років.

Усі дослідження виконувались за згодою пацієнтів, а методика їх проведення відповідала Гельсінській декларації прав людини 1975 р. та її перегляду 1983 р., Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину та законодавству 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.

Усім хворим до і після лікування були виконані загальноклінічні, антропометричні, інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для верифікації діагнозу звертали увагу на характер скарг, анамнез захворювання. Усім пацієнтам виконано ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини (ОЧП) за загальноприйнятою методикою. У сироватці крові проведено стандартні загальні та біохімічні дослідження з акцентом на показники вуглеводного обміну (глюкози, інсуліну, глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %).

Надання медичної допомоги хворим на ЦД 1 та 2 типів проводили згідно з клінічними протоколами лікування МОЗ України та локальних протоколів. Діагноз ЦД 1 типу встановили згідно критеріїв ВООЗ (1999 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 29.12.2014 № 1021) [8]. Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями IDF (2005 р.), а також із урахуванням критеріїв уніфікованого клінічного протоколу (наказ МОЗ України від 21.12.2012 № 1118) [9]. Ступінь важкості ЦД 2 типу оцінювали за рівнем HbA1c (норма – до 6,0 %).

Діагноз ХП виставляли відповідно до марсельсько-римських критеріїв (1989 р.) з доповненнями Я.С. Циммермана (1995 р.) та уточненнями МКХ-10. Для вивчення ЗСН ПЗ проводилось копрологічне дослідження, визначався рівень амілази сироватки крові. Також всім хворим до та після лікування виконували C^{13}-змішаний тригліцеридний (C^{13}-ЗТДТ) та C^{13}-амілазний (C^{13}-АДТ) дихальні тести. Дихальні проби аналізували на інфрачервоному спектроскопі IRIS (фірми IZINTA, Угорщина). Діагностична цінність C^{13}-ЗТДТ полягає у тому, що за допомогою даного тесту визначають кількість ліпази, яка знаходиться у просвіті дванадцятипалої кишки, встановлюють кількість ферментів, необхідних конкретному хворому для усунення ЗСН, а також дозволяє розмежувати панкреатичну

стеаторею від кишкової. Під час проведення тесту отримали 13 дихальних проб: вихідну, до прийому тестового сніданку (100 г білого хліба та вершкового масла (із розрахунку 0,25 г/кг ваги тіла), в яке додавали суміш тригліцеридів (жирні кислоти, мічені нерадіоактивним ізотопом вуглецю – C^{13} з розрахунку 4 мг/кг ваги тіла) та ще 12 проб протягом 6 годин (по одній кожні 30 хв.). При екзокринній недостатності ПЗ кількість ліпази, що виробляється, зменшується або вона взагалі відсутня, у зв'язку з чим тригліцериди розщеплюються менш інтенсивно, і менше виділяється $^{13}CO_2$. У залежності від концентрації $^{13}CO_2$ в різних пробах будується крива, характер якої відображає наявність і ступінь екзокринної недостатності ПЗ. Екзокринну недостатність ПЗ, яка супроводжується дефіцитом ліпази, виявляли шляхом аналізу кривої, яка відображає концентрацію $^{13}CO_2$ в дихальних пробах (максимальна концентрація між 150 і 210 хв. дослідження та сумарна концентрація після 360 хв. дослідження). В нормі максимальна концентрація $^{13}CO_2$ між 150 и 210 хв. дослідження складає більше 8%, а сумарна концентрація на 360 хв. дослідження - 30-35% $^{13}CO^2$. При екзокринній недостатності ПЗ спостерігається зниження активності інтрадуоденальної панкреатичної ліпази при максимальній концентрації між 150 і 210 хв. дослідження менше 8% $^{13}CO_2$ і сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хв. – менше 23% [10].

Також проводили C^{13}-АДТ. Даний дихальний тест є більш дешевим методом для оцінки функції ПЗ, порівняно із C^{13}-ЗТДТ. Методика проведення аналогічна із методикою C^{13}-ЗТДТ, тільки в якості пробного сніданку використовували кукурудзяні пластівці (200 г) із 200 мл знежиреного молока. Першу дихальну пробу отримали до прийому сніданку, після цього протягом 6 годин збирали ще 12 дихальних проб (з інтервалом у 30 хв.). При нормальній активності панкреатичної амілази, сумарна концентрація $^{13}CO_2$ до кінця тесту (360 хв.) повинна становити більше 10%, якщо показник менший за 10% - це свідчить про зниження активності панкреатичної амілази і вказує на хронічне ураження ПЗ [10].

Також обстеженим пацієнтам методом імуноферментного аналізу проведено визначення у сироватці крові та в калі рівня α_1-антитрипсину за допомогою тест-системи фірми «Immundiagnostic AG» (Німеччина). Но основі отриманих даних розраховано кліренс α_1-антитрипсину.

Обстежених хворих I та II груп поділили на підгрупи в залежності від призначеної замісної ферментної терапії. 1.1 підгрупа (n=30) хворих на ХП та ЦД 1 типу та 2.1 підгрупа (n=32) хворих на ХП та ЦД 2 типу приймали ферментний таблетований препарат Мезим форте 10000 («Берлін-Хемі», Німеччина) по 2 таблетки 3 рази на добу під час прийому їжі. Одна таблетка Мезим форте 10000 містить свинний панкреатин з мінімальною активністю ліпази - 10000 ОД Є.Ф., амілази - 7500 ОД Є.Ф., протеази – 375 ОД Є.Ф.

1.2 підгрупа (n=32) хворих на ХП та ЦД 1 типу та 2.2 підгрупа (n=32) хворих на ХП та ЦД 2 типу приймали ферментний препарат (міні-таблетки) Пангрол 25000 («Берлін-Хемі», Німеччина) по 1 капсулі 3 рази на добу під час прийому їжі. Одна капсула Пангрол 25000 містить панкреатин (порошок з підшлункових залоз свиней), що має мінімальну ліполітичну активність 25000 ОД Є.Ф., мінімальну амілолітичну активність 22500 ОД Є.Ф., мінімальну протеолітичну активність 1250 ОД - 356,1 мг.

Ефективність лікування оцінювали наприкінці першого місяця терапії ферментними препаратами за допомогою дихальних тестів (C^{13}-ЗТДТ та C^{13}-АДТ).

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoft Inc, USA) з використанням параметричних та непараметричних методів оцінки отриманих результатів.

Результати дослідження. На фоні прийому замісної ферментної терапії у хворих на ХП як з ЦД 1 типу так і 2 типу вже наприкінці другого тижня лікування визначали покращення клінічної симптоматики (**табл. 1**).

Прийом таблетованого поліферментного препарату у обстежених на ХП та ЦД призводило до зменшення больового синдрому у хворих обох підгруп (1.1 та 2.1 підгрупи), але більш виражена позитивна динаміка вже наприкінці 2-го тижня лікування встановлено у пацієнтів на фоні прийому міні-таблетованого поліферментного препарату (1.2 та 2.2 підгрупи). У хворих 1.1 та 2.1 підгруп з 56,7 % та 65,6 % болі зменшились лише до 33,3% ($p < 0,01$) та до 43,3 % ($p < 0,05$), тоді як у хворих на фоні прийому міні-таблетованого поліферментного препарату прояви больового синдрому зменшились до 25,0 % та 28,1 % відповідно ($p < 0,01$) в кінці комплексного лікування.

Прояви кишкової диспепсії (схильністю до проносів, поліфекалія, стеаторея, здуття живота) також зменшились переважно в групі хворих на фоні прийому міні-таблетованого поліферментного препарату. В 1.2 та 2.2 підгрупах обстежених пацієнтів порушення випорожнення в кінці 4-го тижня лікування мали лише 28,1 % та 21,9 % обстежених хворих ($p < 0,01$).

Диспептичні прояви (нудота, блювота, гіркота у роті) до лікування частіше визначали серед на ХП та ЦД 2 типу. Після лікування із використанням міні-таблетованого поліферментного препарату

з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД дані симптоми зменшились до 12, 5% (p <0,01) та 15,6 % (p <0,01) в кінці 4-го тижня лікування. На фоні прийому таблетованого поліферментного препарату (з активністю ліпази на основний прийом їжі у 20000 ОД) диспептичні прояви зменшились до 20,0 % та 31,3 % (p <0,01).

Ефективність проведеної замісної ферментної терапії в кінці 4-го тижня лікування у хворих на ХП ЦД оцінювали за допомогою C^{13}-ЗТДТ та C^{13}-АДТ (**табл. 2**).

До проведеної комплексної терапії у всіх обстежених хворих на ХП ЦД 1 та 2 типів встановили ЗСН ПЗ за результатами ^{13}C-ЗТДТ (зниження максимальної концентрації $^{13}CO_2$ між 150 і 210 хвилинами дослідження менше 8% та зниження сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хвилини дослідження менше 23%) та ^{13}C-АДТ (зниження сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хвилини дослідження нижче 10%) (**табл. 2**).

Проведена замісна ферментна терапія за результатами ДТ виявилась найбільш ефективною в підгрупах хворих на ХП та ЦД, які отримували міні-таблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД. При цьому, встановили статистично достовірне підвищення максимальної концентрації $^{13}CO_2$ між 150 і 210 хвилинами дослідження (до 9,2±0,4 % 1.2 підгрупи та до 9,7±0,5 % у хворих 2.2 підгрупи), а також сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хвилини дослідження (до 19,7±0,6% та до 27,3±1,1 %) за результатами C^{13}-ЗТДТ - p<0,05. В підгрупах хворих, які отримували таблетований поліферментний препарат з мінімальною активністю ліпази на один прийом 20000 ОД (2 таблетки), спостерігали тенденцію до нормалізації показників C^{13}-ЗТДТ – p>0,05.

Таблиця 1 – Динаміка клінічних проявів ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД на фоні замісної ферментної терапії

Хворі на ХП та ЦД		Клінічні прояви		
		больовий синдром	**порушення випорожнення**	**диспептичні прояви**
1.1 підгрупа (n=30)	до лікування	56,7 %	70,0 %	46,7 %
	2-й тиждень лікування	50,0 %	63,3 %	30,0 % *
	4-й тиждень лікування	33,3 % **	50,0 % *	20,0 % **
1.2 підгрупа (n=32)	до лікування	53,1 %	65,6 %	43,3 %
	2-й тиждень лікування	43,3 % *	46,9 %	21,9 % **
	4-й тиждень лікування	25,0 % **	28,1 % **, ^	12,5 % **
2.1 підгрупа (n=32)	до лікування	65,6 %	68,8 %	61,6 %
	2-й тиждень лікування	56,3 %	59,4 %	53,1 %
	4-й тиждень лікування	43,3 % *	43,8 % *	31,3 % **
2.2 підгрупа (n=32)	до лікування	59,4 %	65,6 %	61,6 %
	2-й тиждень лікування	43,8 % *	43,8 % *	43,8 % *
	4-й тиждень лікування	28,1 % **, ++	21,9 % **, ++	15,6 % **, +

Примітки: показники до та після лікування в межах групи достовірні: * – p <0,05; ** – p <0,01; показники у хворих 1.1 та 1.2 підгрупи після лікування достовірні: ^ – p <0,05; показники у хворих 2.1 та 2.2 підгрупи після лікування достовірні: + – p <0,05; ++ – p <0,01

При характеристиці результатів C^{13}-АДТ отримали ідентичні результати, як і при оцінці показників C^{13}-ЗТДТ, а саме – максимальну позитивну динаміку сумарної концентрації $^{13}CO_2$ в кінці 360 хвилини у 1.2 та 2.2 підгрупах обстежених хворих (підвищення до 9,7±0,9 % та до 12,6±0,7 %) - p<0,05).

Таблиця 2 – Динаміка показників ^{13}C-дихальних тестів у обстежених

Обстежені		Дихальні тести		
		C^{13}-ЗТДТ		**C^{13}-АДТ**
		максимальна концентрація $^{13}CO_2$ між 150 і 210 хв. дослідження	**сумарна концентрація $^{13}CO_2$ в кінці дослідження (360 хв.)**	**сумарна концентрація $^{13}CO_2$ в кінці дослідження (360 хв.)**
Контрольна група		15,1±1,7 %	33,7±2,9 %	14,6±1,7 %
1.1 підгрупа (n=30)	до лікування	7,4±0,8 %	14,5±0,6 %	6,7±0,5 %
	4-й тиждень лікування	8,3±0,5 %	17,8±0,8 %	8,1±0,8 %
1.2 підгрупа (n=32)	до лікування	6,9±1,0 %	14,9±1,1 %	6,9±0,7 %
	4-й тиждень лікування	9,2±0,4 %*	19,7±0,6 %*	9,7±0,9 %*
2.1 підгрупа (n=32)	до лікування	7,9±0,7 %	22,0±1,4 %	7,9±0,4 %
	4-й тиждень лікування	8,7±0,6 %	24,1±1,1 %	8,9±0,4 %
2.2 підгрупа (n=32)	до лікування	7,6±1,0 %	21,7±0,8 %	8,2±0,7 %
	4-й тиждень лікування	9,7±0,5 %*	27,3±1,1 %*	12,6±0,7 %*

До проведеного лікування у всіх хворих на ХП та ЦД 1 та 2 типів встановлено підвищення рівня α_1-антитрипсину (інгібітора протеолітичних ферментів) у сироватці крові та у калі, що вказує на активацію запального процесу в підшлунковій залозі у даних пацієнтів. До того ж, збільшення кліренсу α_1-антитрипсину є підтвердженням порушення проникливості слизової оболонки кишечника внаслідок малябсорбції при порушенні зовнішньосекреторної функції ПЗ у хворих на ЦД 1 та 2 типів (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Динаміка показників α_1-антитрипсину у сироватці крові та в калі, і його кліренс у обстежених

Обстежені		Показник		
		рівень α_1-антитрипсину (мг/дл)		кліренс α_1-антитрипсину (мл/доба)
		у сироватці крові	в калі	
Контрольна група		122,11±0,75	15,24±0,19	19,12±0,14
1.1 підгрупа (n=30)	до лікування	612,26±2,17	24,26±0,43	163,12±2,09
	4-й тиждень лікування	553,17±4,29*	21,18±0,17	144,27±2,25
1.2 підгрупа (n=32)	до лікування	622,45±3,26	25,03±0,43	155,08±3,12
	4-й тиждень лікування	413,28±5,43**	18,73±0,21	71,13±2,36**
2.1 підгрупа (n=32)	до лікування	447,32±5,27	20,25±0,44	121,15±4,24
	4-й тиждень лікування	368,19±4,76*	19,27±0,82	112,71±3,67
2.2 підгрупа (n=32)	до лікування	486,27±6,12	21,99±0,56	130,23±6,28
	4-й тиждень лікування	271,37±4,11**	17,30±0,77	62,14±1,58**

Примітки: показники до та після лікування достовірно відрізняються: * – p <0,05; ** – p <0,01

Призначення ферментних препаратів у обстежених хворих на ХП та ЦД 1 та 2 типів сприяло зниженню рівня α_1-антитрипсину у сироватці крові як при використанні таблетованого ферментного препарату в дозі 20000 ОД, так і міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД на основний прийом їжі. Поряд з цим, як у хворих на ХП та ЦД 1 типу, так і 2 типу статистично достовірне зниження кліренсу α_1-антитрипсину встановлено лише при використанні міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД. У хворих 1.2 та 2.2 підгруп кліренс α_1-антитрипсину зменшилось наприкінці курсу терапії у 2,2-2,1 рази (p <0,01), тоді як у хворих 1.1 та 2.1 підгруп – лише у 1,1 рази.

Обговорення отриманих результатів. Лікування хворих на ХП у поєднанні з ЦД є складною проблемою сучасної медицини і вимагає багатопрофільного втручання зі збоку діабетолога-ендокринолога, дієтолога, гастроентеролога, лікаря загальної практики – сімейної медицини, так як на даний час не є конкретних діючих міжнародних рекомендацій щодо лікування та подальшого диспансерного спостереження даних пацієнтів. Вирішальне значення в ефективності терапії має модифікація образу життя у поєднанні з медикаментозною терапією, що спрямовано на підтримку нормоглікемії та контролю симптомів малябсорбції [8].

Як вказують отримані наші результати, лікування хворих на ХП та ЦД із використанням таблетованого ферментного препарату в дозі 20000 ОД, а також міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД на основний прийом їжі є ефективними засобом для зменшення клінічної симптоматики. Поряд з цим, тільки використання міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД за результатами C^{13} - ЗТДТ та C^{13} – АДТ є ефективним методом для корекції ЗСН ПЗ, як у хворих на ХП та ЦД 1 типу, так і 2 типу. Отже, використання дихальних тестів у хворих на ХП та ЦД є високоінформативним методам не тільки для визначення ЗСН ПЗ (її ліпазної та амілазної недостатності), а також дозволяє підбирати дозу замісної ферментної терапії та контролювати ефективність проведеного лікування у даних пацієнтів.

Слід зауважити, що нормалізація клінічної симптоматики, що досягнути на фоні прийому таблетованого ферментного препарату в дозі 20000 ОД не дає очікуваного клінічного ефекту на зниження вираженості проявів малябсорбції за показниками кліренсу α_1-антитрипсину. Призначення міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД для нормалізації ЗСН ПЗ є більш ефективним засобом також для зниження вираженості порушення проникливості слизової оболонки кишечника, що слід враховувати для профілактики нутритивних порушень у хворих на ХП та ЦД.

Висновки

1. Використання міні-таблетованого поліферментного препарату з мінімальною активністю ліпази 25000 ОД є більш ефективним методом корекції ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД 1 й 2 типів, ніж призначення таблетованого поліферментного препарату в дозі 20000 ОД на основний прийом їжі.

2. Використання C^{13} - ЗТДТ та C^{13} – АДТ є високоінформативними методами для оцінки ефективності замісної ферментної терапії при ЗСН ПЗ у хворих на ХП та ЦД 1 й 2 типів.
3. Призначення міні-таблетованого поліферментного препарату у хворих на ХП та ЦД 1 й 2 типів є ефективним засобом для нормалізації проявів малябсорбції за показником кліренсу α_1-антитрипсину.

Перспективи подальших досліджень: Подальше вивчення особливостей ураження ПЗ у хворих на ЦД 1 та 2 типів, а також розробка ефективних методів їх діагностики та корекції.

References

1. Singh VK, Haupt ME, Geller DE, Hall JA, Quintana Diez PM. Less common etiologies of exocrine pancreatic insufficiency. *World J Gastroenterol.* 2017; 23(39): 7059-7076. doi: 10.3748/wjg.v23.i39.7059
2. Fadejenko GD, Chernishov VA. Defeat of the gastroduodenal area in patients with diabetes mellitus: clinical and population aspects. *Medicine of Ukraine*. 2011; 7(153): 48-50. [Ukranian]
3. Larin AS, Tkach SM. Patogenetocheskaja rol kisechnogo disbioza v razvitii ozhirenia, insulinorezistentnosti I sacharnogo diabeta 2 tipa [Pathogenetic role of kissechny dysbiosis in the development of obesity, insulin resistance and type 2 diabetes mellitus]. Health of Ukraine. Thematic number. *Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology*. 2016; 2(40): 20-21. [Russian]
4. Babinec LS, Zacharchuk UM, Pidruchna SR. Zastosuvanja balnoji sistemi M-ANNHEIM pri chronichnomu pancreatiti u komorbidnosti z cukrovim diabetom v ambulatornij practici [The use of the M-ANNHEIM score system for chronic pancreatitis in comorbidity with diabetes mellitus in outpatient practice]. Thematic number. *Gastroenterology. Hepatology. Coloproctology*. 2016; 2(40): 54-55. [Ukrainian]
5. Hristich TM, Hontsariuk DO. Etiological factors which from the chronical pancreatitis. *Zdobutki klinichnoji I eksperimentalnoji medicine*. 2018; 3: 20-27. [Ukrainian] doi: 10.11603/1811-2471.2018.v0.i3.9221
6. Raksha NG, Halenova TI, Vovk TB, Sukhodolia SA, Beregova TV, Ostapchenko LI. Proteolitic imbalance as a key factor of the development of chronic pancreatitis with and without type 1 diabetes mellitus. *Visnik problem biologii i medicine*. 2019; 3 (152): 186-191. [Ukrainian] doi: 10.29254/2077-4214-2019-3-152-186-191
7. Johnston PC, Thompson J, Mckee A, Hamill C, Wallace I. Diabetes and Chronic Pancreatitis: Considerations in the Holistic Management of an Often Neglected Disease. *Journal of Diabetes Research*. 2019; Article ID 2487804. doi: 10.1155/2019/2487804
8. Hobzej MK, Guljchij MV, Manyjkovskij BM. *Type 1 Diabetes Mellitus in joung people and adults. Unified clinical protocol for primary, emergensy, secondary (specialized) and third (highly specialized) medical care*. Kyiv; 2014. 71 p. [Ukrainian]
9. Hobzej MK, Guljchij MV, Stepanenko AV. *Type 2 Diabetes Mellitus. Unified clinical protocol for primary and secondary (specialized) medical care*. Kyiv; 2012. 118 p. [Ukrainian]. Available from: http://ukrgastro.com.ua/klinichni-protokoli-ta-nastanovi/
10. D'Angelo G, Di Rienzo TA, Scaldaferri F, Del Zompo F, Pizzoferrato M, Lopetuso LR, et al. Tricks for interpreting and making a good report on hydrogen and ^{13}C breath tests. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013; 17 Suppl 2: 90-8.

УДК 616.37:615.355

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ЗАМЕСТИТЕЛЬНОЙ ФЕРМЕНТНОЙ ТЕРАПИИ ВНЕШНЕСЕКРЕТОРНОЙ НЕДОСТАТОЧОСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БОЛЬНЫХ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ И ХРОНИЧЕСКИМ ПАНКРЕАТИТОМ

Сирчак Е. С., Барани В. Е.

Резюме. Особый интерес представляет исследование сочетанного течения хронического панкреатита и сахарного диабета.

Цель исследования – изучить эффективность коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и сахарным диабетом 1 и 2 типов с использованием разных форм и доз полиферментных препаратов.

Обследовано 126 больных сахарным диабетом и хроническим панкреатитом. Больных разделено на 2 группы: в I группу вошли 62 больных сахарным диабетом 1 типа, а II группу составили 64 пациента с сахарным диабетом 2 типа. Всем обследованным пациентам проведено общеклинические, антропометрические, инструментальные и лабораторные методы исследования. Больных обеих групп разделили на подгруппы в зависимости от метода коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, а именно 1.1 и 2.1 подгруппы в качестве заместительной ферментной терапии получали таблетированный полиферментный препарат с минимальной активностью липазы 10000 ЕД, а 1.2 и 2.2 подгруппы – мини-таблетированный полиферментный препарат с минимальной активностью липазы 25000 ЕД.

Использование мини-таблетированного полиферментного препарата с минимальной активностью липазы 25000 ЕД по результатам C^{13}-смешанного триглицеридного и C^{13}-амилазного дыхательных тестов является эффективным методом для коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и сахарный диабет 1 и 2 типов. При этом диагностировали статистически достоверное повышение максимальной концентрации $^{13}CO_2$ между 150 и 210 минутами исследования (до 9,2±0,4% у 1.2 подгруппы и до 9,7±0,5% у больных 2.2 подгруппы), а также суммарной концентрации $^{13}CO_2$ в конце 360 минуты исследования (до 19,7±0,6% и до 27,3±1,1%) по результатам C^{13}-смешанного триглицеридного дыхательного теста – $p < 0,05$.

Применение мини-таблетированного полиферментного препарата с минимальной активностью липазы 25000 ЕД является более эффективным методом коррекции внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных у больных хроническим панкреатитом и сахарный диабет 1 и 2 типов, чем использование таблетированного полиферментного препарата в дозе 20000 ОД на основной прием пищи. Использование C^{13}-смешанного триглицеридного и C^{13}-амилазного дыхательных тестов является высокоинформативными методами для оценки эффективности заместительной ферментной терапии при внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы у больных хроническим панкреатитом и сахарным диабетом 1 и 2 типов. Использование мини-таблетированного полиферментного препарата у больных хроническим панкреатитом и сахарным диабетом 1 и 2 типов является эффективным методом для нормализации проявлений малябсорбции по показателю клиренса α1-антитрипсина.

Ключевые слова: сахарный диабет, хронический панкреатит, внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы, дыхательные тесты, лечение.

UDC 616.37:615.355

Evaluation of Substitution Enzyme Therapy of Exocrine Pancreatic Insufficiency of Pancreatic Gland in Patients with Diabetes Mellitus and Chronic Pancreatitis

Sirchak Ye. S., Barani V. Ye.

Introduction. The study of the combined course of chronic pancreatitis and diabetes mellitus present a particular interest.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of correction of exocrine pancreatic insufficiency of the pancreas in patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus types 1 and 2 with using of different forms and doses of polyenzyme drugs.

Material and methods. 126 patients with diabetes mellitus and chronic pancreatitis were examined. The patients were divided into 2 groups: 1 group included 62 patients with type 1 diabetes mellitus, and 2 group comprised 64 patients with type 2 diabetes. All surveyed patients underwent general clinical, anthropometric, instrumental and laboratory methods of investigation. Patients of both groups were divided into subgroups depending on the method of correction of exocrine pancreatic insufficiency, namely 1.1 and 2.1 subgroups received tableted polyenzyme preparation with minimal lipase activity of 10000 IU as enzyme therapy, and 1.2 and 2.2 subgroups received mini-tableted polyenzyme preparation with minimal lipase activity of 25000 IU.

Results and discussion. The use of mini-tableted polyenzyme preparation with minimal lipase activity of 25000 IU according to the results of C^{13}-mixed triglyceride and C^{13}-amylase breath tests was an effective method for the correction of exocrine insufficiency of the pancreas in patients with chronic pancreatitis and diabetes mellitus types 1 and 2. We detected a statistically significant increase of the maximally concentration of $^{13}CO_2$ between 150 and 210 minutes of the study (up to 9.2±0.4% 1.2 subgroup and up to 9.7±0.5% in patients 2.2 subgroup), as well as the total concentration of $^{13}CO_2$ in at the end of 360 minutes of the study (up to 19.7±0.6% and up to 27.3±1.1%) according to the results of C^{13}-mixed triglyceride breath tests, $p<0,05$.

Conclusion. The use of a mini-tableted polyenzyme preparation with a minimum lipase activity of 25000 IU was a more effective method for correction of exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis and type 1 and 2 diabetes mellitus, than using a tableted polyenzyme preparation in a dose of 20000 IU per main meal. The study results showed that using C^{13}-mixed triglyceride and C^{13}-amylase breath test were highly informative methods for evaluating the effectiveness of enzyme replacement therapy in exocrine pancreatic insufficiency in patients with chronic pancreatitis and type 1 and 2 diabetes. The use of a mini-tablet polyenzyme drug in patients with chronic pancreatitis and type 1 and 2 diabetes mellitus is an effective means to normalize the manifestations of malabsorption in terms of α1-antitrypsin clearance.

Keywords: diabetes mellitus, chronic pancreatitis, exocrine pancreatic insufficiency of pancreatic gland, breath tests, treatment.

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

Стаття надійшла 06.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.170
УДК 616.379-008.64:616.33-002.2-036-085
Сірчак Є. С., Пацкун С. В.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ДІАБЕТИЧНОЇ НЕЙРОПАТІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ ТА ХРОНІЧНИМ ГАСТРИТОМ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна
Silvika121191@gmail.com

Діабетичні нейропатії є найпоширенішими хронічними ускладненнями діабету. Ця неоднорідна група захворювань уражає різні відділи нервової системи і має різні клінічні прояви. Через відсутність методів лікування, спрямованих на відновлення пошкоджених нервів, профілактика є ключовим компонентом лікування діабетичної нейропатії.

Мета - оцінити психоемоційний стан пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом та його взаємозв'язок з рівнем греліну та іонів магнію у сироватці крові.

На базі ендокринологічного відділення ЗОКЛ імені А. Новака обстежено 77 пацієнтів, середній вік, яких склав 59,7±4,1 років. Дане дослідження проводилося за участі 41 (53,2%) жінки та 36 (46,8%) чоловіків. У всіх пацієнтів діагностовано цукровий діабет 2 типу та хронічний гастрит. Всі пацієнти пройшли анкетування з використанням наступних опитувальників: Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy version (QOL-DN), Peripheral Neuropathy Quality-of-Life Instrument-97 (PN-QOL-97) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Всі пацієнти пройшли об'єктивне обстеження у лікаря-подолога для оцінки чутливості та пульсації на артеріях стоп. Рівень сироваткового греліну визначали імуноферментним аналізом із застосуванням Human Ghrelin ELISA Kit фірми RayBiotech No. 1.03930005306. Визначення рівня магнію у сироватці крові проводилося методом колориметрії, одиницями виміру є ммоль/л. Нормальним значенням рівня магнію вважали 0,66 – 1,07 ммоль/л. Всім пацієнтам проведено комбіновану терапію.

Відповідно до даних нашого дослідження застосування іДПП-4 в лікуванні цукрового діабету 2 типу та хронічного гастриту не тільки сприяє кращому глікемічному контролю, а й до певної міри покращує психологічний стан пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом, на фоні адекватної гіпоглікемічної терапії та корекції дефіциту магнію з використанням альфа-ліпоєвої кислота та вітамінів групи В.

Комплексна терапія з використанням гіпоглікемічних засобів, що включали і-ДПП-4, альфа-ліпоєву кислоту, вітаміни групи В, магнікум антистрес у хворих з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом призводить до покращення психологічного стану на фоні нормалізації рівня цукру в крові.

Ключові слова: цукровий діабет 2 тип, хронічний гастрит, нейропатія, грелін, магній.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках ДБ теми №851 «Механізми формування ускладнень при захворюваннях печінки та ПЗ, методи їх лікування та профілактики» (№ державної реєстрації 0115U001103), та наукової теми кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб «Поліморбідна патологія при захворюваннях органів травлення, особливості патогенезу, можливості корекції» (№ державної реєстрації 0118U004365).

Вступ. Діабетичні нейропатії є найпоширенішими хронічними ускладненнями діабету. Ця неоднорідна група захворювань уражає різні відділи нервової системи і має різні клінічні прояви. Через відсутність методів лікування, спрямованих на відновлення пошкоджених нервів, профілактика є ключовим компонентом лікування діабетичної нейропатії. Скринінг на наявність симптомів та ознак діабетичної нейропатії також є критично важливим у клінічній практиці, оскільки він може виявити ранні стадії нейропатії, що дає можливість раннього втручання в процес [1].

Варто зазначити, що багато метаболічних та запальних наслідків ожиріння, ймовірно, є головним фактором ризику нейропатії, особливо при цукровому діабеті 2 типу. Дані свідчать про те, що схуднення та фізичні вправи є корисними стратегіями для пацієнтів з нейропатією як на тлі діабету, так і переддіабету [2].

Оскільки діабет є хронічним захворюванням, що вимагає прийому ліків протягом усього життя, контролю та дотримання дієтичних рекомендацій, більшість пацієнтів стикаються з проблемами свого фізичного та психічного самопочуття. Діабетичний дистрес – це термін, що використовується для опису прихованого емоційного тягаря діабету [3].

Одним з ключових факторів, що впливає на порушення практично всіх видів обміну речовин є магній. Зміна метаболізму магнію впливає на різні метаболічні та сигнальні шляхи, що беруть участь у розвитку діабету та його прогресуванні. Знижений

рівень магнію був пов'язаний із ускладненнями, пов'язаними з діабетом [4].

Концентрація магнію в сироватці крові як специфічний маркер метаболічного стану пов'язана з трьома загальними мікросудинними ускладненнями – діабетичною ретинопатією, діабетичною нефропатією, діабетичною нейропатією та діабетичними макросудинними ускладненнями [5].

Також, важливо відмітити, що грелін виділяється у відповідь на гострі стресові фактори, і зберігається хронічно підвищеним після дії хронічного стресу в тандемі з низкою метаболічних змін, спрямованих на досягнення гомеостатичного балансу. Грелін є важливим метаболічним гормоном для реакції-відповіді на стрес, модулює процеси винагороди, захищає від пошкоджень, пов'язаних з хронічним стресом, а також потенційно підвищує стійкість до стресу.[6]

Мета дослідження – оцінити психоемоційний стан пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом та його взаємозв'язок з рівнем греліну та іонів магнію у сироватці крові.

Матеріал та методи дослідження. На базі ендокринологічного відділення ЗОКЛ імені А. Новака обстежено 77 пацієнтів, середній вік, яких склав 59,7±4,1 років. Дане дослідження проводилося за участі 41 (53,2%) жінки та 36 (46,8%) чоловіків. У всіх пацієнтів діагностовано цукровий діабет 2 типу. Діагноз ЦД 2 типу встановлено згідно з рекомендаціями International Diabetes Federation (IDF, 2005 р.), тобто визначення рівня глюкози у сироватці крові натще і через 2 години після прийому їжі, що проводилося за допомогою глюкозооксидантного методу. Ступінь компенсації діабету оцінювали за рівнем глікозильованого гемоглобіну (HbA1c, %), який визначали за допомогою хромогенного аналізу на апараті Sysmex 560 (Японія) із використанням реактивів фірми Siemens. Всім пацієнтам проведено фіброгастроезофагодуоденоскопію (ФГДС), з використанням ендоскопу «Pentax FG-29V», Японія) з прицільною біопсією (було взято 5 зразків біопсійного матеріалу для з слизової оболонки шлунку). Дані зразки були передані для подальшого гістологічного дослідження. HP визначали використовуючи швидкий уреазний тест (CLO-test) та визначення антигенів HP в калі (CITO TEST H.Pylori Ag, Pharmasco, Україна).

Всі пацієнти пройшли анкетування з використанням наступних опитувальників: Quality of Life Questionnaire – Diabetic Neuropathy version (QOL-DN), Peripheral Neuropathy Quality-of-Life Instrument-97 (PN-QOL-97) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

QOL-DN – це самостійний опитувальник, призначений для фіксації та кількісної оцінки впливу діабетичної нейропатії на якість життя окремих пацієнтів з діабетичною нейропатією. Чотирнадцять питань мають оздоровчий, біографічний характер і не нараховуються. Вони розміщені на першій сторінці, і вони не нумеруються і не оцінюються. Решта 35 запитаних запитань є нумерованими елементами, що складають всю шкалу, і вони розташовані тематично, щоб формулювання питань та тип відповіді були згруповані. Однак зміст і тема кожного окремого питання стосуються певних функцій або симптомів, які пов'язані з наступними темами: загальний показник якості життя, фізичне функціонування / нейропатія великих волокон, діяльність щоденного життя, симптоми, нейропатія дрібних волокон, вегетативна нейропатія.

PN-QOL-97 – включає 31 запитання, розділені на 4 секції: перша секція характеризує загальний стан пацієнта, друга секція – симптоми та проблеми спричинені периферичною нейропатією, третя секція – вплив загальних симптомів на проблеми зі здоров'ям, четверта секція – загальний стан здоров'я на даний час, п'ята секція – емоційний стан. Відповіді оцінюються від 0 до 100. При оцінюванні всі запитання розділяють на розділи: фізичне здоров'я, психологічне здоров'я, загальний стан життєдіяльності.

PSQI містить 19 запитань із самооцінкою та 5 запитань, які оцінив партнер по ліжку або сусід по кімнаті (якщо такий є). До підрахунку включаються лише питання з самооцінкою. 19 самооцінюваних питань об'єднуються, утворюючи сім оцінок «компонентів», кожна з яких має діапазон 0-3 бали. У всіх випадках оцінка «0» вказує на відсутність труднощів, тоді як оцінка «3» означає серйозну складність. Потім оцінки семи компонентів додаються, щоб отримати один «глобальний» бал, в діапазоні 0-21 бал, «0» означає відсутність труднощів і «21» означає серйозні труднощі у всіх областях.

Всі пацієнти пройшли об'єктивне обстеження у лікаря-подолога для оцінки рівня вібраційної, больової, температурної та тактильної чутливості, крім цього лікарем було визначено пульсацію на тильній артерії стопи, задній великогомілковій артерії, підколінній артерії та загальній стегновій артерії.

Рівень сироваткового греліну визначали імуноферментним аналізом із застосуванням Human Ghrelin ELISA Kit фірми RayBiotech No.1.03930005306.

Визначення рівня магнію у сироватці крові проводилося методом колориметрії, одиницями виміру є ммоль/л. Нормальним значенням рівня магнію вважали 0,66 – 1,07 ммоль/л.

Критеріями включення пацієнтів до даного дослідження були пацієнти з підтвердженим діагнозом ЦД 2 типу та хронічним гастритом асоційованим з HP;

Критеріями виключення пацієнтів з даного дослідження пацієнти з ЦД 1 типу.

Всім пацієнтам проведено лікування гіпоглікемічних препаратів, відповідно до того чи включала дана схема препарат інгібітор дипептидил пептидази-4 (іДПП-4) пацієнти були розділені на 2 групи. Так, 39 (50,7%) пацієнтів ввійшло до групи 1, дані хворі додатково до терапії бігуанідами з/чи без інсулінотерапії отримували препарати іДПП-4, а саме вілдагліптин в дозі 50 мг/добу або саксагліптин – 5 мг/добу протягом двох місяців. До групи 2 увійшло 38 (49,4%) пацієнтів, які отримували базову гіпоглікемічну терапію препаратами бігуанідів (метформін) з/чи без інсулінотерапії. Також всі пацієнти отримували препарати альфа-ліпоєвої кислоти в дозі 800 мг/добу протягом 2х місяців та препарати вітамінів групи В.

У зв'язку з гіпомагніємією всі пацієнти отримували магнікум антистрес в дозі 2 таблетки 2 рази на добу під час прийому їжі 1 місяць.

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.

Аналіз і обробка результатів обстеження хворих здійснювалася за допомогою комп'ютерної програми STATISTICA 10.0 (фірми StatSoftInc, США).

Результати дослідження. Всім пацієнтам провели вимірювання рівня глікемії, так середній рівень глікемії натще склав 7,96±1,84 натще та 12,90±4,27 ммоль/л після навантаження глюкозою. Середній рівень глікозильованого гемоглобіну склав 9,78±1,94 %.

На початку лікування всім пацієнтам проведено визначення рівню греліну, який змінюється при стресі і може потенціювати стрес-залежні розлади, що може відігравати значну роль у психологічному стані пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, оскільки у даних пацієнтів спостерігається порушення секреції греліну, так середній рівень греліну до лікування склав 121,055±45,576 нг/мл, у контрольній групі – 366,594±7,1 нг/мл. ($p<0,05$)

Також у пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ було виявлено зниження рівню магнію в сироватці крові у порівнянні з контрольною групою. Так, середній рівень магнію в крові склав 0,31±0,12 ммоль/л у хворих з ЦД 2 типу та ХГ, що було достовірно нижче, ніж у пацієнтів контрольної групи – 0,71±0,34 ммоль/л.

Всім пацієнтам було проведено опитування для виявлення якості життя у зв'язку з наявною діабетичною полінейропатією та провести оцінку якості сну.

Відповідно до результатів опитувальника якості життя – версія діабетична нейропатія отримано наступні результати, представлені в **таблиці 1**.

Таблиця 1 - Оцінка якості життя пацієнтів з використанням опитувальника QOL-DN

Назва показника опитувальника (QOL-DN)	Значення показника
Загальний показник якості життя (Total QOL)	77,7±4,1
Фізичне функціонування	38,3±2,5
Щоденна активність	11,8±1,8
Симптоми	8,1±1,0
Маленькі волокна	12,0±1,6
Автономні порушення	7,5±1,3

Оцінюючи результати отримані після опитування можна прийти до висновку, що практично всі показники наближені до нижньої третини, що свідчить про вплив діабетичної нейропатії на якість життя пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, так середній рівень загального показнику здоров'я склав 77,7±4,1, фізичне функціонування, або ж ступінь ураження великих волокон складає 38,3±2,5, що є значно нижче норми, щоденна активність – 11,8±1,8, симптоми діабетичної нейропатії, що впливають на якість життя – 8,1±1,0, пошкодження малих волокон, що призводить до погіршення якості життя (12,0±1,6), рівень автономних порушень – 7,5±1,3.

Також пацієнтам провели опитування щодо порушення одного з процесів вищої нервової діяльності, що регулюється автономною нервовою системою – це сну. Оцінювання проводили із застосуванням Пітсбурзького опитувальника якості сну (PSQI), отже отримано наступний результат представлений у вигляді середнього значення 7 компонентів опитувальника, який склав 15,5±2,3, при тому, що у контрольній групі даний показник був рівний 20±1,2.

Після опитування пацієнтів щодо впливу діабетичної нейропатії на якість життя за допомогою опитувальника – Периферична Нейропатія-Якість життя – 97 (PN-QOL-97) отримано наступні результати, а саме фізичний компонент здоров'я склав 46,25±2,61, а психологічний компонент здоров'я склав – 41,32±1,42.

Також проводили оцінку різних видів чутливості (вібраційна, больова, температурна, тактильна) та пульсації на артеріях стоп, так у кожного пацієнта з ЦД 2 типу та ХГ були порушені, щонайменше

один вид чутливості, а знижена пульсація на артеріях виявлено у 65% хворих.

Після курсу лікування отримано наступні результати:

Рівень греліну в I групі з 117,044±47,596 нг/мл підвищився до 288,494±65,391 нг/мл (p<0,05), а в II групі з 140,347±45,959 нг/мл піднявся до 156,042±58,917 нг/мл. Отже, достовірні результати по нормалізації рівня греліну отримано у пацієнтів, які додатково до базової терапії приймали іДПП-4.

Також після лікування середній рівень магнію в крові з 0,31±0,12 ммоль/л у хворих з ЦД 2 типу та ХГ підвищився до 0,68±0,17 ммоль/л (p<0,05). Що ж стосується показників якості життя, то достовірно більше покращення отримано в I групі, хоча терапія гіпомагніємії та діабетичної полінейропатії проводилася однією схемою, єдиний показник, що став різним достовірно після лікування іДПП-4 був грелін, оскільки існує думка про стресопротекторні ефекти греліну, то можна припустити, що саме його наближення до норми може сприяти кращому перебігу захворювання (**табл. 2**).

Таблиця 2 - Оцінка якості життя пацієнтів з використанням опитувальника QOL-DN до та після лікування

Назва показника опитувальника (QOL-DN)	Значення показника		
	До лікування	Після лікування	
		I група	II група
Загальний показник якості життя (Total QOL)	77,7±4,1	83,4±3,6	79,2±2,7
Фізичне функціонування	38,3±2,5	45,1±1,8	41,3±1,4
Щоденна активність	11,8±1,8	29,3±2,4	19,9±2,7
Симптоми	8,1±1,0	19,1±2,6	10,2±1,7
Маленькі волокна	12,0±1,6	24,0±2,7	18,0±1,9
Автономні порушення	7,5±1,3	19,2±1,4	12,1±1,2

Обговорення отриманих результатів. Діабетична нейропатія є грізним ускладненням цукрового діабету, тому вивчення шляхів покращення якості життя та психоемоційного стану пацієнтів досить актуальні.

Так, в одному з досліджень прийшли до висновку, що протидіабетична терапія у поєднанні з додаванням магнію демонструє поліпшення амплітуди сенсорних та рухових нервів., що досить суттєво вплине на покращення перебігу нейропатії [7].

В інших джерелах повідомляють про магній як основне мінеральна речовина, збільшення споживання якої може покращити перебіг деяких захворювань, таких як остеоартроз, неврологічні розлади та серцево-судинні захворювання, що призводить до поліпшення знеболення у пацієнтів з постійним больовим синдромом, який впливає на показники якості життя [8, 9, 10].

Відповідно до даних нашого дослідження застосування іДПП-4 в лікуванні ЦД 2 типу та ХГ не тільки сприяє кращому глікемічному контролю, а й до певної міри покращує психологічний стан пацієнтів з ЦД 2 типу та ХГ, на фоні адекватної гіпоглікемічної терапії та корекції дефіциту магнію з використанням альфа-ліпоєвої кислота та вітамінів групи В.

Висновки. Комплексна терапія з використанням гіпоглікемічних засобів, що включали і-ДПП-4, альфа-ліпоєву кислоту, вітаміни групи В, магнікум антистрес у хворих з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом призводить до покращення психологічного стану на фоні нормалізації рівня цукру в крові.

Перспективи подальших досліджень полягають у подальшому вивченні особливостей перебігу та лікування діабетичної нейропатії у пацієнтів з цукровим діабетом 2 типу та хронічним гастритом.

References

1. Pop-Busui R, Boulton AJ, Feldman EL, Bril V, Freeman R, Malik RA, et al. Diabetic neuropathy: a position statement by the American Diabetes Association. *Diabetes care*. 2017; 40(1): 136-154. doi: 10.2337/dc16-2042
2. Juster-Switlyk K, Smith AG. Updates in diabetic peripheral neuropathy. *F1000Res*. 2016 Apr 25; 5: F1000 Faculty Rev-738. doi: 10.12688/f1000research.7898.1
3. Fisher L, Hessler DM, Polonsky WH, Mullan J. When is diabetes distress clinically meaningful?: establishing cut points for the Diabetes Distress Scale. *Diabetes care*. 2012; 35(2): 259-264. doi: 10.2337/dc11-1572
4. Joy SS, George TP, Siddiqui K. Low magnesium level as an indicator of poor glycemic control in type 2 diabetic patients with complications. *Diabetes Metabc Synd*. 2019; 13(2): 1303-1307. doi: 10.1016/j.dsx.2019.02.001
5. Zhang Y, Li Q, Xin Y, Lv W, Ge C. Association between serum magnesium and common complications of diabetes mellitus. *Technol Health Care.* 2018; 26(S1): 379-387. doi: 10.3233/THC-174702
6. Abizaid A. Stress and obesity: The ghrelin connection. *J Neuroendocrinol*. 2019; 31(7): e12693. doi: 10.1111/jne.12693
7. Bhardwaj A, Hyanki D, Srivastav R. A Study of Magnesium Supplementation on Amplitudes of Sensory and Motor Nerves in Patients of Diabetic Neuropathy. *International Journal of Physiology* 2019; 7(3): 58-63.
8. Li Y, Yue J, Yang C. Unraveling the role of Mg++ in osteoarthritis. *Life sciences*. 2016; 147: 24-29. doi: 10.1016/j.lfs.2016.01.029

9. Kirkland AE, Sarlo GL, Holton KF. The role of magnesium in neurological disorders. *Nutrients*. 2018; 10(6): 730. doi: 10.3390/nu10060730
10. Cambray S, Ibarz M, Bermudez-Lopez M, Marti-Antonio M, Bozic M, Fernandez E, et al. Magnesium Levels Modify the Effect of Lipid Parameters on Carotid Intima Media Thickness. *Nutrients*. 2020; 12(9): 2631. doi: 10.3390/nu12092631

УДК 616.379-008.64:616.33-002.2-036-085

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ДИАБЕТИЧЕСКОЙ НЕЙРОПАТИИ У ПАЦИЕНТОВ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА И ХРОНИЧЕСКИМ ГАСТРИТОМ

Сирчак Е. С., Пацкун С. В.

Резюме. Диабетические нейропатии являются самыми распространенными хроническими осложнениями диабета. Эта неоднородная группа заболеваний поражает различные отделы нервной системы и имеет различные клинические проявления. Из-за отсутствия методов лечения, направленных на восстановление поврежденных нервов, профилактика является ключевым компонентом лечения диабетической нейропатии.

Цель - оценить психоэмоциональное состояние пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим гастритом и его взаимосвязь с уровнем грелина и ионов магния в сыворотке крови.

На базе эндокринологического отделения ЗОКБ имени Новака обследовано 77 пациентов, средний возраст, которых составил 59,7 ± 4,1 лет. Данное исследование проводилось с участием 41 (53,2%) женщин и 36 (46,8%) мужчин. У всех пациентов диагностирован сахарный диабет 2 типа и хронический гастрит. Все пациенты прошли анкетирование с использованием следующих опросников: Quality of Life Questionnaire - Diabetic Neuropathy version (QOL-DN), Peripheral Neuropathy Quality-of-Life Instrument-97 (PN-QOL-97) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). Все пациенты прошли объективное обследование у врача-подолога для оценки чувствительности и пульсации на артериях стоп. Уровень сывороточного грелина определяли иммуноферментным анализом с применением Human Ghrelin ELISA Kit фирмы RayBiotech No. 1.03930005306. Определение уровня магния в сыворотке крови проводилось методом колориметрии, единицами измерения являются ммоль / л. Нормальным значением уровня магния считали 0,66 - 1,07 ммоль / л. Всем пациентам проведено комбинированную терапию.

Согласно данным нашего исследования применения иДПП-4 в лечении сахарного диабета 2 типа и хронического гастрита не только способствует лучшему гликемического контроля, но и в определенной степени улучшает психологическое состояние пациентов с сахарным диабетом 2 типа и хроническим гастритом на фоне адекватной гипогликемической терапии и коррекции дефицита магния с использованием альфа-липоевая кислота и витаминов группы В.

Комплексная терапия с использованием гипогликемических средств, включали и-ДПП-4, альфа-липоевая кислота, витамины группы В, Магникум антистресс у больных с сахарным диабетом 2 типа и хроническим гастритом приводит к улучшению психологического состояния на фоне нормализации уровня сахара в крови.

Ключевые слова: сахарный диабет 2 тип, хронический гастрит, нейропатия, грелин, магний.

UDC 616.379-008.64:616.33-002.2-036-085

Peculiarities of the Diabetic Neuropathy Course in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus and Chronic Gastritis

Sirchak Y. S., Patskun S. V.

Abstract. Diabetic neuropathies are the most common chronic complications of diabetes. This heterogeneous group of diseases affects different parts of the nervous system and has different clinical manifestations. Due to the lack of treatments aimed at repairing damaged nerves, prevention is a key component of the treatment of diabetic neuropathy.

The purpose of the study was to assess the psychoemotional status of patients with type 2 diabetes mellitus and chronic gastritis and its relationship to serum ghrelin and magnesium ions.

Material and methods. 77 patients were examined on the basis of the endocrinology department of Municipal Non-Commercial Enterprise “Transcarpathian Regional Clinical Hospital named after Andriy Novak”. Their average age was 59.7 ± 4.1 years. This study was conducted with 41 (53.2%) women and 36 (46.8%) men. All patients were diagnosed with type 2 diabetes mellitus and chronic gastritis. All patients were surveyed using the following questionnaires: Quality of Life Questionnaire - Diabetic Neuropathy version (QOL-DN), Peripheral Neuropathy Quality-of-Life Instrument-97 (PN-QOL-97) and Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). All patients underwent an objective examination by a podiatrist to assess the sensitivity and pulsation in the arteries of the feet. Serum ghrelin levels were determined by enzyme-linked immunosorbent assay using the

Human Ghrelin ELISA Kit from RayBiotech No. 1.03930005306. Determination of serum magnesium levels was performed by colorimetry, the units are mmol / l. The normal value of magnesium levels was considered to be 0.66-1.07 mmol / l. All patients received combination therapy.

Results and discussion. According to our study, the use of iDPP-4 in the treatment of type 2 diabetes and chronic gastritis not only promotes better glycemic control, but also to some extent improves the psychological state of patients with type 2 diabetes and hC, on the background of adequate hypoglycemic therapy and correction of magnesium deficiency using alpha-lipoic acid and B vitamins.

After treatment, the average level of magnesium in the blood was from 0.31 ± 0.12 mmol / l in patients with type 2 diabetes and chronic gastritis increased to 0.68 ± 0.17 mmol / l ($p < 0.05$). As for quality of life, significantly more improvement was obtained in group I, although the treatment of hypomagnesemia and diabetic polyneuropathy was carried out in one scheme, the only indicator that became different significantly after treatment with IDPP-4 was ghrelin, because there is an opinion about stress-protective effects of ghrelin. it can be assumed that its approximation to the norm may contribute to a better course of the disease.

Conclusion. Combination therapy with hypoglycemic agents, including i-DPP-4, alpha-lipoic acid, B vitamins, magnesium antistress in patients with type 2 diabetes and chronic gastritis led to an improvement in the psychological state against the background of normal blood sugar levels.

Keywords: type 2 diabetes mellitus, chronic gastritis, neuropathy, ghrelin, magnesium.

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

Стаття надійшла 30.09.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.176
УДК 618.146-006.6:[615.28+615.849.5]+616-084
Сухіна О. М.[1], Немальцова К. В.[1, 2], Сухін В. С.[1, 2]

РІДКІСНІ ПРОМЕНЕВІ УСКЛАДНЕННЯ ПІСЛЯ ЛІКУВАННЯ РАКУ ШИЙКИ МАТКИ

[1]ДУ «Інститут медичної радіології та онкології ім. С. П. Григор'єва НАМН України», Харків, Україна
[2]Харківський національний університет ім. В. Н. Каразіна, Україна
nemaltsova.ekaterina@gmail.com

На теперішній час рак шийки матки є одним з найбільш поширених видів онкологічної патології серед жіночого населення. Променева терапія – основний метод лікування хворих на місцевопоширений рак шийки матки.

Головною метою променевого лікування раку шийки матки є таке планування обсягу опромінення, при якому первинна пухлина та зони регіонарного лімфовідтоку підлягають максимально можливому впливу з мінімальним променевим навантаженням на критичні органи (пряма кишка та сечовий міхур). Однак програма поєднаної променевої терапії за радикальною програмою у хворих на місцевопоширений рак шийки матки передбачає опромінення досить великих обсягів із підведенням високих терапевтичних доз.

Проведення поєднаної променевої терапії з радіомодифікуючими цитостатиками або із конкурентною поліхіміотерапією сприяє покращенню як безпосередніх так і віддалених результатів лікування, однак збільшує ризик виникнення променевих реакцій.

За клінічними ознаками променеву токсичність поділяють на загальну і місцеву, яка в свою чергу може бути ранньою та пізньою залежно від терміну виникнення.

Ризик виникнення променевих ушкоджень закономірно зростає при збільшенні сумарної поглиненої дози. Наявність супутніх захворювань також впливає на ймовірність виникнення післяпроменевих ускладнень. Хронічні захворювання органів, які знаходяться у зоні опромінення, суттєво збільшують ризик розвитку їх променевого ураження. Вирішальне значення у виникненні променевих ускладнень відіграє індивідуальна радіочутливість.

У статті представлено опис випадку сечомі-хурово-тонкокишкової фістули у пацієнтки А., 80 років. Хвора спостерігається в клініці ДУ «ІМРО НАМН України» з 2016 року з приводу раку шийки матки FIGO IVA стадія (патогістологічне заключення – плоскоклітинна незроговіла карцинома), проведено поєднано-променевої терапії з модифікацією 5-фторурацилом. Безрецидивний період по раку шийки матки складає 4 роки, пацієнтка регулярно проходить контрольні огляди у клініці Інституту. З березня 2020 року скарги наявність домішку калу у сечі, через що звернулася до клініки.

Ключові слова: рак шийки матки, поєднано-променева терапія, променеві ускладнення, фістула.

Вступ. Незважаючи на існування досить чіткої концепції про фонові і передракові процеси та рак шийки матки (РШМ), а також досить надійного тестового контролю (цитологічне дослідження, кольпоскопія), РШМ до теперішнього часу залишається однією з найактуальніших проблем онкогінекології [1].

За даними Міжнародного агентства з вивчення раку, щороку в світі реєструється 569 тисяч нових випадків та 311 тисяч смертей від РШМ. Широке поширення цієї патології відзначено в країнах, що розвиваються (78% випадків), а її частка досягає 15% від числа всіх злоякісних новоутворень у жінок (в розвинених країнах - 4,4%) [2, 3].

Рак шийки матки відноситься до візуальних пухлин, більш ніж у половини хворих відсутні будь-які клінічні прояви. Незважаючи на впровадження цитологічного скринінгу, всього 70% вперше виявлених пацієнток виявляються з I і II стадіями, приблизно в 30% визначаються III і IV стадії пухлинного процесу [4].

Стадію захворювання, відповідно до рекомендацій FIGO, слід встановлювати до початку спеціального лікування з використанням клінічних критеріїв поширеності пухлинного процесу. Сучасні методи променевої діагностики (ультразвукове дослідження, магнітно-резонансна, комп'ютерна та позитронно-емісійна томографія, а також патогістологічні дані, отримані при морфологічному дослідженні операційного матеріалу) можуть надати цінну діагностичну інформацію для планування послідовності методів лікування, але не впливають на стадію РШМ, встановлену при використанні фізикальних методів обстеження пацієнток [5, 6].

При місцевопоширених формах захворювання тактика ведення пацієнток до теперішнього часу залишається предметом дискусій між хірургами, хіміотерапевтами та радіологами. На теперішній час поєднано-променева терапія з конкурентною хіміотерапією займає домінуючі позиції

у даної категорії пацієнток, будучи для більшості не тільки основним, але єдино можливим методом лікування [7-9].

У сучасній радіології для лікування хворих різних локалізацій, в тому числі раку шийки матки, найчастіше використовується гальмове випромінювання та пучки електронів високої енергії, формовані лінійними прискорювачами.

Загалом, не поглиблюючись у питання особливостей біологічної дії іонізуючого випромінювання, її залежності від разової та сумарної дози, індивідуальної радіочутливості, слід заначити, що місцеві променеві ушкодження виникають як внаслідок невеликої різниці в радіочутливості пухли та здорових навколишніх тканин, так і через погрішності у плануванні та проведенні променевої терапії [10].

У механізмі розвитку пізніх променевих ушкоджень лежать порушення більш радіорезистентних структур – в результаті недостатнього кровопостачання тканин, що обумовлене органічними змінами стінок судин, розвиваються фіброзно-склеротичні процеси, результатом яких є заміщення органоспецифічних клітин сполучною тканиною. Клінічний досвід дозволяє обґрунтовано вважати, що виниклі місцеві пізні променеві пошкодження, внаслідок глибоких морфологічних змін, мають тенденцію до прогресування. Таким чином, напрошується висновок про те, що чим більше живуть пролікувані хворі, тим більша імовірність розвитку у них таких ускладнень, схильних до тривалого торпідного клінічного перебігу [11-12].

Після променевого лікування злоякісних новоутворень органів малого таза ускладнення у жінок зустрічаються в 10-82% випадків [13]. Найчастіше вони проявляються у вигляді циститу, ректіту, стриктури сечоводу, уретерогідронефрозу і сечостатевої нориці [15-16]. Фістули можуть виникати відразу після променевої терапії (ранні променеві ушкодження) або в терміни понад 3 місяці після закінчення лікування (пізні променеві ушкодження) [14]. До найбільш частих причин виникнення пострадіаційних урологічних ускладнень відносять такі фактори, як перевищення дози променевого навантаження, недотримання інтервалів між сеансами, підвищена індивідуальна чутливість та порушення васкуляризації сечостатевих органів. Факторами ризику, що сприяють утворенню післяпроменевих ускладнень, є проведення поєднано-променевої терапії з операцією, ураження вагінального і надчеревного сплетіння, наявність судинних захворювань, цукровий діабет та гіпертонічна хвороба [15].

Незважаючи на досить не велику кількість зарубіжних публікацій з приводу пізніх променевих ушкоджень, актуальність питання їх етіології, діагностики та лікування не викликає сумніву.

Удосконалення методів планування і проведення променевої терапії призвело останнім часом до зниження частоти пізніх променевих ушкоджень, але абсолютне число таких хворих залишається досить високим [7]. І в вітчизняній, і в зарубіжній літературі питання реабілітації цієї категорії хворих приділяється дуже мало уваги. З урахуванням характеру зміни тканин в зоні формування свищів, виражених порушень кровопостачання, рубцевої деформації і глибокого зниження репаративних процесів більшість подібних хворих отримує відмову в кваліфікованої медичної допомоги.

Метою роботи стало привести клінічний випадок рідкісного променевого ускладнення після проведення радикального курсу поєднано-променевої терапії раку шийки матки.

Об'єкт та методи дослідження. Пацієнтка А. звернулася до клініки Інституту медичної радіології та онкології НАМН України (м. Харків) у серпні 2016 року після двох років хвороби (кров'яних виділень з піхви) зі скаргами на болі внизу живота та попереку. Після дообстеження встановлено діагноз – рак шийки матки FIGO IVA стадія; супутня патологія – Ішемічна хвороба серця. Гіпертонічна хвороба II ст., 3 ст., ризик 4. Рішенням онкогінекологічного консиліуму хворій рекомендовано проведення хіміо-променевого лікування. Зважаючи на розповсюдженість злоякісного процесу вирішено використати для лікування пацієнтки нестандартну методику опромінення в режимі гіпофракціонування, що була впроваджена в клініці інституту у 2007 році.

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. Пацієнтка була інформована щодо цілей, організації, методів дослідження та підписала інформовану згоду щодо участі у ньому, із забезпеченням її анонімності.

Протягом серпня-жовтня 2016 року проведено поєднано-променеву терапію з модифікацію 5-Фторурацилом 1000 мг в/в крапельно протягом 12 годин з наступним сеансом дистанційної променевої терапії РОД 4 Гр №8, СОД к.А/В праворуч/ліворуч 21/40 ізоГр; ВПГТ к.А/В 50/12,5 Гр за 10 фракцій. При гінекологічному огляді виявлено залишки інфільтрату ліворуч, призначено параметральний boost – 6 Гр за 3 фракції праворуч та 10 Гр за 5 фракцій ліворуч. Враховуючи особливості до-

давання бусту використано переднє пряме поле опромінення. СОД від дистанційної променевої терапії к. А/В праворуч22,3/46 ізоГр, к. А/В ліворуч 23,1/50 ізоГр СОД від поєднано-променевої терапії к. А/В праворуч 72,3/56,5 Гр, к. А/В ліворуч 73,1/62,5 Гр. Токсичність в процесі лікування: лейкопенія 1 ст., лімфоцитопенія, променевий цистит 1 ст.

У подальшому проведено 2 цикли поліхіміотерапії за схемою Цисплатин + Ендоксан. Третій цикл не проведено через загострення гастриту.

У січні 2018 року при контрольному огляді хвора поскаржилася на болі у попереку постійного характеру, прискорене сечовипускання. За даними комп'ютерної томографії – на фоні вираженого дифузного остеопорозу визначається зниження висоти тіла L5 до компресії II-III ступеня, визначається патологічний перелом бокових мас крижі ліворуч. Проаналізувавши отримані дані та зважаючи на анамнез лікування захворювання зміни трактовані як пізні променеві ушкодження. Протягом січня - червня 2018 року отримала 6 введень бісфосфонатів (золедронова кислота 4 мг), ішіо-ректальні блокади №10, препарати кальцію. За період лікування больовий синдром повністю купований. З січня 2018 по грудень 2019 року хвора 2 рази на рік отримувала протирадіаційне лікування з приводу пізнього променевого циститу 2 ст., індурації тканин малого тазу.

З березня 2020 року з'явилися скарги на домішок калу у сечі. Відеоколоноскопія – Хронічний коліт зі спастичним компонентом, фіксація сигмоподібної кишки зовні (злукова хвороба), доліхосигма, трансверзоптоз. Цистографія – при ретроградному введенні водорозчинного контрасту через балонний катетер контрастовано сечовий міхур; контури його чіткі, рівні; дефектів наповнення не виявлено; визначається затік контрастної речовини за межі верхньої стінки ліворуч у кишку (вірогідно, термінальний відділ тонкої кишки); у вертикальному положенні визначається повітря над контрастом введеним у сечовий міхур, та в проекції затьоку (**рисунок 1**).

Встановлено діагноз – сечоміхурово-тонкокишкова фістула. 03.04.20 проведена операція – резекція тонкої кишки, несучої фістулу, резекція сечового міхура, ампутація матки.

На теперішній час хвора в задовільному стані.

Обговорення отриманих результатів. C.A. Perez et al. (1999) провели оцінку впливу разової та сумарної осередкової дози у хворих з різними стадіями раку шийки матки на сечовий міхур та пряму кишку та отримали наступні результати. При IB стадії ускладнення grade 2 склали 9 %, а grade 3 – 5 %. При IIA, IIB, III та IV стадіях 12 та 10 %

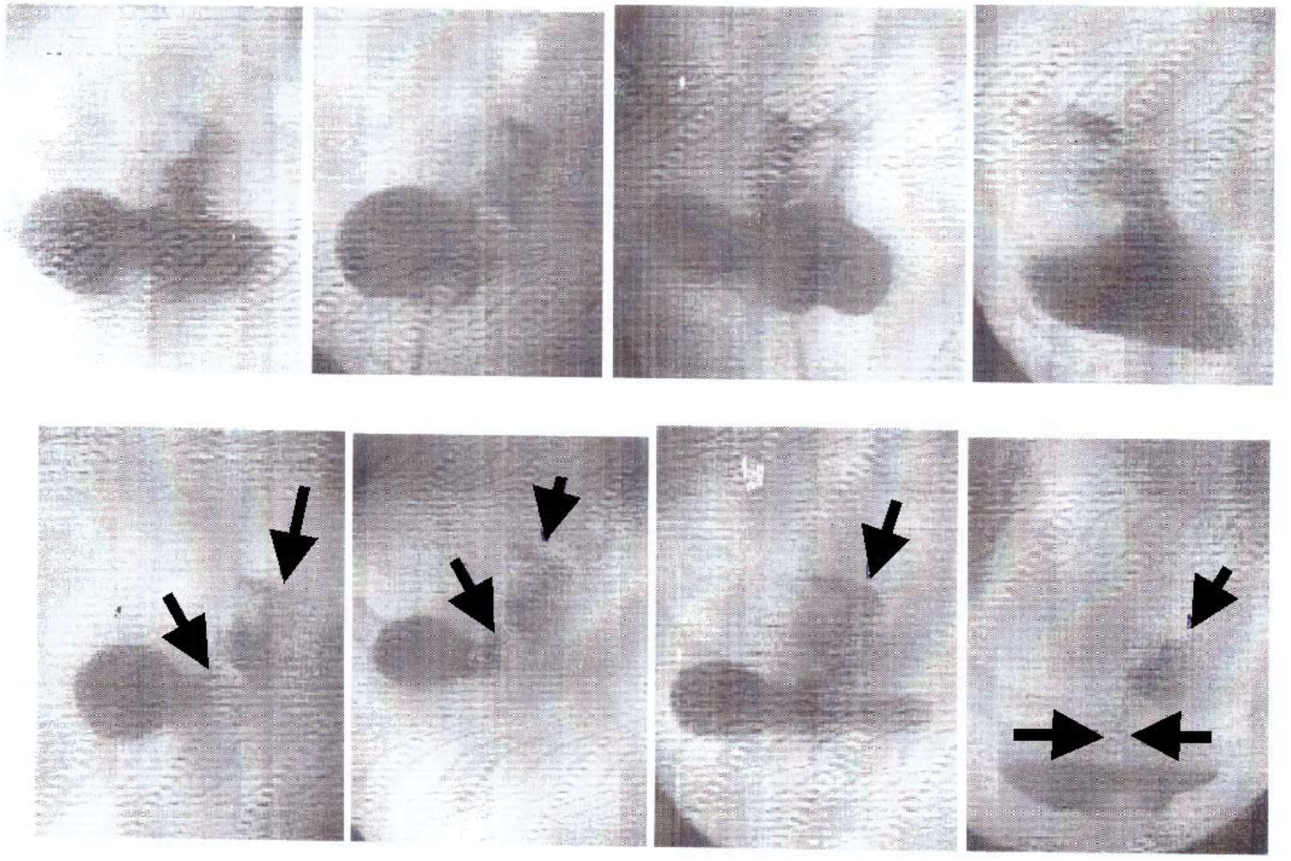


Рисунок 1. Сечоміхурово-кишкова фістула у хворої А. через 4 роки після радикального курсу поєднано-променевої терапії з приводу карциноми шийки матки

відповідно. Найчастішим ускладненням grade 2 були цистити та ректити (0,7 – 3 %), grade 3 – сечоміхурово-піхвові (0.6 – 2 %) та ректовагінальні фістули (0,8 – 3 %). Чим більше сумарна осередкова доза, тим більше ризик виникнення пізніх променевих пошкоджень. Локалізація їх може бути не тільки загально відомою, наприклад сечоміхурово-піхвова, кишково-піхвова та сечоміхурово-маткова фістули, а і досить рідкісною - сечоміхурово-тонкокишкова фістула, яка у даної хворої розвинулася через 3,5 роки.

Без сумніву, частота і тяжкість пізніх променевих ушкоджень залежить не тільки від доз променевої терапії, а й від методики її проведення. Так, Yamazaki A. et al. (2000) наводять результати лікування двох груп хворих – з 4-пільним 3D-плануванням на основі КТ сканів та 2-пільною методикою планування дистанційної променевої терапії на основі рентгенологічної розмітки. У першій групі ускладнення з боку кишечника grade 2-3 склала 2,9 %, а в другій – 17.5 %. Частота виникнення лімфостазу, пов'язаного з індурацією тканин малого тазу, протягом 5 років спостереження склала 3,1 та 28,6 % відповідно.

Висновки. Післяпроменеві нориці є важким ускладненням проведеного лікування онкологічного захворювання, а частота їх виникнення коливається від 1 до 10% у випадках застосування поєднано-променевої терапії, а інтервал з моменту закінчення опромінення до появи свища може становити від 3 міс до 30 років. Проведення радикального курсу поєднано-променевої терапії у вікових хворих з супутньою кардіальною патологією призводить до збільшення ризиків пізніх променевих ушкоджень.

Перспективи подальших досліджень. Лікування цієї категорії пацієнток є складним завданням, що вимагає часу і великих зусиль як від медичного персоналу, так і від самих хворих. Проведення великих досліджень з участю пацієнток, у яких виникли пізні променеві ушкодження, нададуть можливість більш глибокого вивчення патоморфологічних змін, що призводять до появи фістул та розробці більш ефективних способів профілактики.

References

1. Gorobtsova VV, Kovalev AA. Rak sheyki matki: aktualnost problemyi, printsipyi lecheniya [Cervical cancer: urgency of the problem, principles of treatment]. *Glavvrach Yuga Rossii*. 2016; 1(48): 63-6. [Russian]
2. Ovodenco DL, Khabas GN, Makarova AS, Golitsyna YuS, Seregin AA, Ashrafyan LA. Sovremennyie metodyi lecheniya bolnyih mestnorasprostranennyim rakom sheyki matki [Modern therapeutic interventions for patients with regional cervical cancer]. *Obstetrics and gynecology: News. Opinion. Training.* 2019; 7(1): 68-72. [Russian]. doi: 10.24411/2303-9698-2019-11009
3. Kostin A, Starinskiy V, Samsonov Y, Asratov A. Analiz statisticheskih dannyih o zlokachestvennyih novoobrazovaniyah, assotsiirovannyih s virusom papillomyi cheloveka [The analysis of statistical data on malignant neoplasms associated with human papillomavirus]. *Research'n Practical Medicine Journal.* 2016; 3(1): 66-78. [Russian]
4. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mihajlovich YuJ, Horokh EL, Ryzhov AYu, Sumkina OV, ta in. Editors. Rak v Ukraini, 2018–2019 [Cancer in Ukraine, 2018–2019]. Morbidity, mortality, indicators of oncology service activity. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. K, 2020; 21: 105. [Ukrainian]
5. Wiebe E, Denny L, Thomas G. Cancer of the cervix uteri. *Int J Gynaecol Obstet.* 2012; 119(2): 100-9. doi: 10.1016/s0020-7292(12)60023-x
6. Hohlova SV, Kolomiets LA, Kravets OA, Krikunova LI, Nechushkina VM, Novikova EG, et al. *Prakticheskie rekomendatsii po lekarstvennomu lecheniyu raka sheyki matki* [Practical guidelines for drug treatment of cervical cancer]. Practical recommendations for the treatment of malignant tumors of the Russian Society of Clinical Oncology. M: RUSSCO; 2016. p. 226-246. [Russian] doi: 10.18027/2224-5057-2020-10-3s2-13
7. Pfaendler KS, Tewari KS. Changing paradigms in the systemic treatment of advanced cervical cancer. *Am J Obstet Gynecol*. 2016; 214(1): 22-30.
8. Kveladze VV. *Mnogokomponentnoe lechenye bolnykh s mestnorasprostranennym rakom sheyky matky v uslovyyakh ynduktsyonnoy polykhymyoterapyy* [Multicomponent treatment of patients with locally advanced cervical cancer under conditions of induction polychemotherapy] Abstr. PhDr. (Med.). Chelyabinsk; 2005. 136 p. [Russian]
9. Feghali KA, Elshaikh MA. Why brachytherapy boost is the treatment of choice for most women with locally advanced cervical carcinoma? *Brachytherapy.* 2016; 15(2): 191-9.
10. Huang EY, Wang CJ, Hsu HC, Hao Lin, Chen HC, Sun LM. Dosimetric factors predicting severe radiation-induced bowel complications in patients with cervical cancer: combined effect of external parametrial dose and cumulative rectal dose. *Gynecol Oncol*. 2004; 95(1): 101-108. doi: 10.1016/j.ygyno.2004.06.043
11. Li F, Guo H, Qiu H, Liu S, Wang K, Yang C, et al. Urological complications after radical hysterectomy with postoperative radiotherapy and radiotherapy alone for cervical cancer. *Medicine (Baltimore).* 2018 Mar; 97(13): e0173. doi: 10.1097/MD.0000000000010173

12. Thiyagarajan D, Hughes M, Tamarkin F, Zighelboim I. Renocolic fistula secondary to curative intent extended field radiotherapy for cervical cancer. *Gynecol Oncol Rep*. 2018 Oct 11; 26: 66-68. doi: 10.1016/j.gore.2018.10.004
13. Kim SW, Lee JN, Kim HT, Yoo ES. Management of a patient with vesicocutaneous fistula presenting 13 years after radiotherapy performed for cervical cancer. *Turk J Urol*. 2018 Mar; 44(2): 185-188. doi: 10.5152/tud.2017.35929
14. Welk B, Wallis C, D'Souza D, McGee J, Nam RK. A Population-Based Assessment of Urologic Procedures and Operations After Surgery or Pelvic Radiation for Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2018 Jun; 28(5): 989-995. doi: 10.1097/IGC.0000000000001266
15. Loran OB. Lechenie pozdnih postluchevyih oslozhneniy so storonyi mochepolovoy sistemyi [Treatment of late post-radiation complications from the genitourinary system]. [Electronic resource]. [Russian]. Available from: http://urobel.uroweb.ru/meetings/belarus_2008/032.html.
16. Kaprin AD, Garmash SV, Rerberg AG. Oslozhneniya so storonyi verhnih mochevyih putey pri luchevoy i himioluchevoy terapii mestno-rasprostranennogo raka sheyki matki [Upper urinary tract complications during radiation and chemoradiation therapy for locally advanced cervical cancer]. *Radiology practice*. 2009; 1: 41-8. [Russian]

УДК 618.146-006.6:[615.28+615.849.5]+616-084

РЕДКИЕ ЛУЧЕВЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ ПОСЛЕ ЛЕЧЕНИЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Сухина Е. Н., Немальцова Е. В., Сухин В. С.

Резюме. В настоящее время рак шейки матки является одним из самых распространенных видов онкологической патологии. Лучевая терапия - основной метод лечения больных местнораспространённым раком шейки матки.

Главной целью лучевого лечения рака шейки матки является такое планирование объема облучения, при котором первичная опухоль и зоны регионарного лимфооттока подлежат максимально возможному влиянию с минимальной лучевой нагрузкой на критические органы (прямая кишка и мочевой пузырь). Однако программа сочетанной лучевой терапии по радикальной программе у больных местнораспространённым раком шейки матки предусматривает облучение достаточно больших объемов с подведением высоких терапевтических доз.

Проведение сочетанной лучевой терапии с радиомодифицирующими цитостатиками или с конкурентной полихимиотерапией способствует улучшению как непосредственных, так и отдаленных результатов лечения, однако увеличивает риск возникновения лучевых реакций.

По клиническим признакам лучевую токсичность разделяют на общую и местную, которая в свою очередь может быть ранней и поздней в зависимости от сроков возникновения.

Риск возникновения лучевых повреждений закономерно возрастает при увеличении суммарной поглощенной дозы. Наличие сопутствующих заболеваний также влияет на вероятность возникновения постлучевых осложнений. Хронические заболевания органов, находящихся в зоне облучения, существенно увеличивают риск их лучевого поражения. Решающее значение в возникновении лучевых осложнений играет индивидуальная радиочувствительность.

В статье представлено описание случая мочепузырно-тонкокишечного свища у пациентки А., 80 лет. Больная наблюдается в клинике ГУ «ИМРО НАМН Украины» с 2016 года по поводу рака шейки матки FIGO IVA стадия (патогистологическое заключение – плоскоклеточная неороговевающая карцинома), проведено курс сочетанно-лучевой терапии с модификацией 5-фторурацилом по радикальной программе. Безрецидивный период по раку шейки матки составляет 4 года, пациентка регулярно проходит контрольные осмотры в клинике Института. С марта 2020 года жалобы на наличие примеси кала в моче, из-за чего обратилась в клинику.

Ключевые слова: рак шейки матки, сочетанно-лучевая терапия, лучевые осложнения, фистула.

UDC 618.146-006.6:[615.28+615.849.5]+616-084

Rare Radiation Complications after Treatment of Cervical Cancer

Sukhina O. M., Nemaltsova K. V., Sukhin V. S.

Abstract. Currently, cervical cancer is one of the most common types of oncological pathology. Radiation therapy is the main treatment for patients with locally advanced cervical cancer.

The main goal of radiation treatment for cervical cancer is to plan the amount of radiation in which the primary tumor and the areas of regional lymph outflow are subject to the maximum possible impact with minimal radiation exposure to critical organs (rectum and bladder). However, the program of combined radiation therapy according to a radical program in patients with locally advanced cervical cancer provides for irradiation of sufficiently large volumes with high therapeutic doses.

Radiation therapy with radiomodifying cytostatics or with competitive polychemotherapy improves both immediate and long-term results of treatment, but increases the risk of radiation reactions.

According to clinical signs, radiation toxicity is divided into general and local, which, in turn, can be early and late, depending on the time of occurrence.

The risk of radiation damage naturally increases with an increase in the total absorbed dose. The presence of comorbidities also affects the likelihood of post-radiation complications. Chronic diseases of organs located in the irradiated zone significantly increase the risk of their radiation damage. Individual radiosensitivity plays a decisive role in the occurrence of radiation complications.

The article describes a case of a urinary-small intestinal fistula in patient A., 80 years old. The patient has been observed in the clinic of the State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology National Academy of Medical Sciences of Ukraine» since 2016 for cervical cancer FIGO IVA stage (pathohistological conclusion was squamous cell non-keratinizing cancer), a course of combined radiation therapy with modification of 5-fluorouracil under a radical program was carried out. The relapse-free period for cervical cancer was 4 years, the patient regularly underwent control examinations at the Institute's clinic. Since March 2020 has had complaints about the presence of feces in the urine, which is why she came to the clinic.

Conclusion. Treatment of this category of patients is a difficult task that requires time and great effort from both medical staff and patients.

Keywords: cervical cancer, combine-radiotherapy, radiation complications, fistula.

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

Стаття надійшла 13.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.182
УДК 618.2/.3-056.5
Тарасенко К. В.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ХАРАКТЕРИСТИКА АКУШЕРСЬКОЇ ПАТОЛОГІЇ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ ТА ФІЗІОЛОГІЧНОЮ МАСОЮ ТІЛА

Українська медична стоматологічна академія, Полтава, Україна
tarasenko.konstantin50@gmail.com

Мета роботи – провести аналіз перебігу вагітності та дати характеристику акушерської патології у жінок з ожирінням різного ступеня та фізіологічною масою тіла.

Для досягнення поставленої мети було обстежено 369 вагітних жінок. Вагітні з ожирінням розподілені на три дослідні групи: перша – 149 жінок з ожирінням I ступеня; друга – 73 жінки з ожирінням II ступеня; третя – 46 жінок з ожирінням III ступеня. Контрольну групу склали 101 жінка з фізіологічною масою тіла (ІМТ=18,5-25 кг/м^2).

Порівняння частоти невиношування вагітності у дослідних і контрольній групах жінок свідчать про те, що ожиріння є фактором ризику виникнення даних ускладнень вагітності.

У вагітних з ожирінням різного ступеня спостерігалось достовірне збільшення частоти плацентарної дисфункції, яка була вищою в 1,3-1,8 раз по відношенню до контрольних значень. Проявом зростання частоти плацентарної дисфункції вагітних з ожирінням є збільшення кількості випадків дистресу плода під час вагітності, частота якого у жінок з ожирінням зростала із збільшенням його тяжкості.

У жінок з ожирінням II та III ступенів відмічено підвищення частоти розвитку раннього гестозу без статистичної значущості. Щодо прееклампсії, слід відзначити достовірне зростання його частоти у вагітних з ожирінням залежно від ступеня тяжкості.

Лише у жінок з ожирінням II та III ступеня спостерігались акушерські кровотечі, викликані передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. У вагітних контрольної групи та при ожирінні I ступеня дане ускладнення не спостерігалось.

Ожиріння є обтяжуючим фактором перебігу вагітності, про що свідчить зростання частоти найбільш загрозливих для матері та плода ускладнень – невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, прееклампсії та акушерських кровотеч порівняно з групою вагітних жінок з фізіологічною масою тіла.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція, акушерські ускладнення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом ініціативної НДР «Патогенетична роль ендотеліальної дисфункції та генетичні особливості при патології під час вагітності та гінекологічних захворюваннях», № державної реєстрації 0117U005253.

Вступ. Поширеність ожиріння серед жіночого населення України становить 29,7-35,5 %, при цьому аліментарно-конституційне ожиріння складає майже 95 % [1, 2]. В міській популяції населення України нормальну масу тіла мають лише 29,3 % населення, а 70,7 % мають надмірну масу тіла та ожиріння I-III ступеня [9]. Щорічно зростає показник дитячого ожиріння і на сьогодні він в 10 раз вищий порівняно з 1970-х роками [3]. Отже, педіатрична проблема поступово стає акушерською проблемою. Ожиріння в період вагітності є суттєвим фактором ризику розвитку метаболічних порушень у нащадків у дорослому віці [4].

Медико-соціальна значимість ожиріння у вагітних жінок полягає у великій частоті акушерських ускладнень: невиношуванні вагітності, гестозів, плацентарної дисфункції, аномалій пологової діяльності, акушерських кровотеч, інфекційних захворювань [5, 6] та екстрагенітальних захворювань у нащадків, які програмуються внутрішньоутробно [7, 8].

Вагітність супроводжується перебудовою метаболічних процесів, які адаптують організм жінки до нових умов життєдіяльності, проявом якої є, зокрема, фізіологічна інсулінорезистентність [9-11], а недостатність адаптивних можливостей організму призводить до збільшення перинатальної захворюваності та порушення в системі матиплацента-плід [12].

Мета роботи – провести аналіз перебігу вагітності та дати характеристику акушерської патології у жінок з ожирінням різного ступеня та фізіологічною масою тіла.

Матеріал і методи досліджень. Для досягнення поставленої мети було обстежено 369 вагітних жінок на базі пологового відділення Полтавського міського клінічного пологового будинку. Вагітні з ожирінням розподілені на три дослідні групи: перша – 149 жінок з ожирінням I ступеня; друга – 73 жінки з ожирінням II ступеня; третя – 46 жінок

з ожирінням III ступеня. Контрольну групу склали 101 жінка з фізіологічною масою тіла (ІМТ=18,5-25 кг/м^2). Ступінь ожиріння у вагітних оцінювали згідно розрахункових таблиць Н.С. Луценко [13]. У обстежених вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла проведено клінічний аналіз перебігу вагітності в ранні та пізні терміни гестації.

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 пацієнтки були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення їх анонімності.

Статистичну обробку результатів досліджень проводили з використанням комп'ютерної програми Statistica 6,0 (StatSoft, США) методом варіаційної статистики, оцінюючи t-критерій Ст'юдента. Достовірними вважали розбіжності при $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Для визначення взаємозв'язку між ступенем ожиріння у вагітних і розвитком акушерської патології ми провели аналіз перебігу вагітності та дали характеристику акушерській патології у жінок з ожирінням різного ступеня та фізіологічною масою тіла.

Характер і частоту порушень перебігу вагітності наведено в таблиці 1. Звертає на себе увагу висока частота в групах вагітних з ожирінням таких ускладнень як невиношування вагітності, плацентарна дисфункція та прееклампсія.

У ранні терміни вагітності загроза самовільного викидня у жінок з ожирінням різного ступеня була достовірно більшою в 2,1-2,9 раз у порівнянні з контрольною групою ($p<0,05$). Загроза пізнього самовільного викидня в групах жінок з ожирінням різного ступеня була вищою в 1,7-2,4 разів, чим в групі контролю, хоча ці відмінності були недостовірними. У однієї жінки з ожирінням I ступеня і двох жінок з фізіологічною масою тіла вагітність закінчилась пізнім самовільним викиднем. У жінок з ожирінням спостерігалась також чітка тенденція до збільшення в 1,4-1,7 раз випадків загрози передчасних пологів ($p>0,05$). Порівняння частоти невиношування вагітності у дослідних і контрольній групах жінок свідчать про те, що ожиріння є фактором ризику ускладнень вагітності.

У вагітних з ожирінням різного ступеня спостерігалось достовірне збільшення частоти плацентарної дисфункції, яка була вищою в 1,3-1,8 раз по відношенню до контрольних значень. Плацентарну дисфункцію розглядають як клінічний синдром, обумовлений морфофункціональними змінами в плаценті, які приводять до порушення кровотоку та інших функцій плаценти, наслідком чого є розвиток дистресу плода, порушення його росту і розвитку [14]. Виникнення плацентарної дисфункції пов'язують з впливом ряду несприятливих екзогенних та ендогенних факторів, які порушують матково-плацентарний кровообіг, нормальний газообмін та метаболічну функцію плаценти [15].

Проявом зростання частоти плацентарної дисфункції вагітних з ожирінням є збільшення кількості випадків дистресу плода під час вагітності, частота якого у жінок з ожирінням зростала із збільшенням його тяжкості. У вагітних з ожирінням III ступеня даний показник був більший в 4,4 рази порівняно з контролем ($p<0,005$) та в 3,2 рази – по відношенню до групи вагітних з ожирінням I ступеня ($p<0,005$). Із зростанням тяжкості ожиріння у вагітних збільшувались також випадки затримки внутрішньоутробного розвитку плоду (з 1,3 % до 6,5 % при ожирінні I та III ступенів відповідно). Дане ускладнення в контрольній групі вагітних не реєстрували (**табл. 1**). Доведено, що біомаркером затримки розвитку плода є зниження експресії деяких протеїнів плацентарної тканини, зокрема, ферментів β-окислення жирних кислот та деяких ензимів обміну вуглеводів, що може призвести до енергетичного дефіциту в системі «мати-плацента плід» [16].

У вагітних з ожирінням значно більше виявлялась патологія амніона порівняно з контрольною групою жінок: частота багатоводдя у вагітних зростала зі збільшенням ступеня ожиріння в 2,0-3,8 рази відповідно, що характеризує порушення видільної функції плаценти та навколоплідних оболонок (**табл. 1**).

У жінок з ожирінням II та III ступенів відмічено підвищення частоти розвитку раннього гестозу без статистичної значущості (табл. 1). Щодо прееклампсії, слід відзначити достовірне зростання її частоти у вагітних з ожирінням залежно від ступеня тяжкості. Так, ускладнення вагітності прееклампсією спостерігалось у кожної четвертої жінки з ожирінням I ступеня, у вагітних з III ступенем ожиріння прееклампсія відмічалася у кожної другої жінки (**табл. 1**). Прееклампсія легкого ступеня спостерігалась частіше в 3,5 рази у жінок з ожирінням I ступеня ($p<0,05$), в 5,8 та 5,0 раз – у жінок з ожирінням II і III ступеня відповідно ($p<0,05$) порівняно з контрольною групою.

У механізмі розвитку прееклампсії найбільш відповідальну роль відводять генералізованому спазму судин з порушенням проникності ендотелію, реологічних властивостей крові, гіповолемією, постгіпоксичними метаболічними розладами та поліорганною недостатністю [14, 17].

Таблиця 1 – Частота акушерських ускладнень під час вагітності у жінок обстежених груп

Ускладнення	Ожиріння I ступеня (n=149)		Ожиріння II ступеня (n=73)		Ожиріння III ступеня (n=46)		Контрольна група (n=101)	
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%
Загроза раннього самовільного викидня	28	18,8*	19	26,0*	11	23,9*	9	8,9
Загроза пізнього самовільного викидня	33	22,2	16	21,9	11	23,9	16	15,8
Загроза передчасних пологів	34	22,8	14	19,2	11	23,9	14	13,9
Плацентарна дисфункція	56	37,6*	39	53,4*	24	52,2*	30	29,7
Дистрес плода під час вагітності	8	5,4	7	9,6	8	17,4*, #	4	4,0
ЗВУР плода	2	1,3	0	0	3	6,5*, #,##	0	0
Ранній гестоз	7	4,7	4	5,5	5	10,9	6	5,9
Прееклампсія	37	24,8*	33	45,2*,#	23	50,0*,#	7	6,9
Прееклампсія легкого ступеня	36	24,2*	29	39,7*,#	16	34,8*	7	6,9
Прееклампсія середнього ступеня	1	0,7	2	2,7*	3	6,5*	0	0
Прееклампсія тяжка	0	0	2	2,7	4	8,7*,#	0	0
Передчасні пологи	7	4,7	3	4,1	3	6,5	3	3,0
Патологія амніона: багатоводдя	21	14,1*	15	20,6*	12	26,1*	7	6,9
Патологія амніона: маловоддя	20	13,4	12	16,4	5	10,9	15	14,9
Анемія вагітних	52	34,9	23	31,5	11	23,9	23	22,8
Безсимптомна бактерурія	34	22,8	12	16,4	9	19,6	14	13,9
Порушення біоценозу пологових шляхів	66	44,3	35	47,9	20	43,5	40	39,6
TORCH-інфекція	57	38,5	33	45,2	21	46,7	48	47,5
ВУІ	30	20,1*	15	20,6*	6	13,0	11	10,9
Акушерські кровотечі під час вагітності	0	0	2	2,7#	1	2,2	0	0

Примітки: * – порівняння з контрольною групою (p<0,05); # – порівняння з ожирінням I ступеня (p<0,05); ## – порівняння з ожирінням II ступеня (p<0,05)

Варто підкреслити, що тяжкі форми прееклампсії зустрічались лише в групах жінок з ожирінням, а в контрольній групі дане ускладнення було відсутнє (**табл. 1**). Так, у вагітних з ожирінням I ступеня прееклампсія легкого ступеня спостерігалась майже у чверті від загальної кількості жінок; при цьому лише у однієї жінки мала місце прееклампсія середнього ступеня та була відсутня тяжка прееклампсія. При ожирінні II ступеня ускладнення прееклампсією легкого ступеня відмічалось майже у 40 % жінок, а середні і тяжкі форми прееклампсії – біля 3 %. Отже, зі збільшенням ступеня ожиріння підвищувалась частота прееклампсії середнього та тяжкого ступеня, тоді як в контрольній групі дані ускладнення не реєструвались. Вагітність у жінок з ожирінням III ступеня ускладнювалась подальшим достовірним збільшенням частоти прееклампсії середнього та тяжкого ступенів (6,5 % та 8,7 % відповідно, p<0,05) (**табл. 1**).

У патогенезі прееклампсії і плацентарної дисфункції важливе значення надають ангіогенному дисбалансу з переважанням антиангіогенної активності, що призводить до розвитку системних порушень, зриву адаптаційних механізмів та поліорганної недостатності [18].

Лише у жінок з ожирінням II та III ступеня спостерігались акушерські кровотечі, викликані передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти. У вагітних контрольної групи та при ожирінні I ступеня дане ускладнення не спостерігалось.

Анемія вагітних у жінок з ожирінням I ступеня виявлялась частіше в 1,5 рази, у жінок з ожирінням II ступеня – в 1,4 рази, порівняно з контрольною групою (табл. 1). У вагітних з ожирінням зросла частота безсимптомної бактеріурії: при I ступені ожиріння – в 1,6 рази, при II та III ступенях – в 1,2 та 1,4 рази порівняно з контролем (**табл. 1**).

В останні роки велике значення надають розвитку системного запалення низької градації у пацієнтів з ожирінням, яке пов'язане з надмірним накопичення тригліцеридів в жировій тканині та її макрофагальною інфільтрацією, а також дискутується питання про можливий патогенетичний механізм розвитку ожиріння під впливом мікроорганізмів [19]. Доведено, що для осіб з ожирінням характерні зміни складу мікрофлори кишечника [20]. Встановлено, що у вагітних з урогенітальними інфекціями фетоплацентарна недостатність досягає 86 %, що пов'язують з порушенням інвазії трофобласта [21]. Вважають, що безсимптомна

бактеріурія у вагітних – діагноз не клінічний, а цитомікробіологічний [22]. Ризик її виникнення найбільш високий з 9 по 17 тиждень вагітності і зумовлений рядом змін під час вагітності (нефроптоз, рефлюкс сечі, зміна форми і положення та набряк слизової оболонки сечового міхура, розтягнення сечовивідного каналу). Найчастіше інфекційним збудником безсимптомної бактеріурії у вагітних є E. coli. У 80 % спостережень інфекція в статевих і сечовивідних шляхах співпадає. Найбільш поширеним шляхом проникнення збудника є висхідний [22, 23]. Профілактичну роль відіграє сувора особиста гігієна під час вагітності. Інфекції сечовивідних шляхів підвищують ризик передчасних пологів в 2 рази. Згідно поглядам В. І. Медведь, діагноз гострого пієлонефрита при відсутності явної клінічної симптоматики ставити не можна [24]. Захворюваність на пієлонефрит у обстежених жінок не відзначалась суттєвими відмінностями залежно від ступеня ожиріння.

У вагітних з ожирінням спостерігалась також тенденція до збільшення частоти порушень біоценозу пологових шляхів; відмічалась більша частота виявлення маркерів внутрішньоутробного інфікування (ВУІ) плода в 1,2-1,9 рази по відношенню до контрольного показника. Існує точка зору про тісний зв'язок внутрішньоутробного інфікування плода з наявністю інфекцій статевих органів у вагітних жінок, що супроводжується глибокими змінами Т-клітинного імунітету, ускладнює перебіг вагітності і пологів та негативно впливає на стан плода та новонароджених [25]. Слід зазначити, що у вагітних з ожирінням значно частіше (в 2,0-3,5 рази), чим в контрольній групі, реєстрували гострі респіраторні захворювання – найбільш високий рівень захворюваності спостерігався у жінок з ожирінням III ступеня (**табл. 1**). Сприятливим підґрунтям для розвитку інфекційних ускладнень у вагітних з ожирінням є ослаблення неспецифічного імунного захисту організму, що пов'язано з розвитком системного запалення з уповільненим перебігом та зниженням рівня антиінфекційної резистентності, яка підтримує мукозальний імунітет [26].

Висновки. Таким чином, ожиріння є обтяжуючим фактором перебігу вагітності, про що свідчить зростання частоти найбільш загрозливих для матері та плода ускладнень – невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, прееклампсії, акушерських кровотеч та ВУІ порівняно з групою вагітних жінок з фізіологічною масою тіла.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані обґрунтовують можливість подальшого пошуку шляхів для зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок з ожирінням.

References

1. Pankiv VI. Mozhlyvosti medykamentoznoi profilaktyky tsukrovogo diabetu (oglyad literatury) [Possibilities of drug prevention of diabetes mellitus (literature review)]. *Mizhnar endokryn zhurn*. 2013; 5(53): 101-112. [Ukrainian]
2. Kaydashev IP. Evolyutsiya ponyatiya metabolicheskiy sindrom i ego sovremennoe znachenie [Evolution of the concept of metabolic syndrome and its modern significance]. *Ukrainskiy medichniy chasopis.* 2012; 2: 157-160. [Russian]
3. Bolotova NV, Posokhova NV, Dronova EG , Lukyanov VF. Faktory riska formirovaniya arterialnoy gipertenzii u detey i podrostkov s ozhireniem [Risk factors for the formation of hypertension in children and adolescents with obesity]. *Pediatriya*. 2013; 92(5): 40-44. [Russian]
4. Tan HC, Roberts J, Catov J, Krishnamurthy R, Shypailo R, Bacha F. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood. *Pediatr Diabetes*. 2015; 16(6): 419-426.
5. Obesity and overweight [Electronic resource] / World Health Organization // Fact sheet. – 2015. – № 311, (January). Available from: http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en
6. Dindar OA. Gistogenez uskladnen vagitnosti i pologiv u zhinok iz metabolichnim sindromom i ozhirinnyam [Histogenesis of pregnancy and childbirth complications in women with metabolic syndrome and obesity]. *Zdorove zhenshchiny*. 2015; 10(106): 114-117. [Ukrainian]
7. Sergiyenko LYu. Ranniy ontogenez – kriticheskiy period dlya «programmirovaniya» endokrinnykh i gormonalno-zavisimykh patologiy vo vzrosloy zhizni [Early ontogenesis is a critical period for the «programming» of endocrine and hormone-dependent pathologies in adulthood]. *Klinichna ta eksperimentalna patologiya*. 2014; 3(49): 224-230. [Russian]
8. Zhabchenko IA, Syudmak OR, Kovalenko TM. Ozhirinnya u zhinki yak prichina reproduktivnikh problem [Obesity in women as a cause of reproductive problems]. *Zdorove zhenshchiny*. 2017; 10: 34-38. [Ukrainian]
9. Tarasenko KV, Gromova AM, Pikul KV, Lysenko RB, Nesterenko LA. Patogenesis of insulin resistance in pregnant women with obesity. *Wiadomosti Lekarskie*. 2018; LXXI(4): 801-806.
10. Gordyunyna SV. Insulynorezystentnost pry beremennosty (obzor lyteratury) [Insulin resistance in pregnancy (literature review)]. *Problemy endokrynologyi*. 2013; 5: 61-66. [Russian]

11. Tarasenko KV. Vklad leptyna v razvytye ynsulynorezystentnosty u beremennykh s ozhyrenyem [Contribution of leptin to the development of insulin resistance in obese pregnant women]. *Medytsynskye novosty Gruii*. 2014; 3(228): 59-63. [Russian]
12. Potapov VA, Davydova YuV. Kontrolyruemye rysky y strategyya profylaktyky prezhdevremennoy potery beremennosty [Controlled risks and strategies for the prevention of premature pregnancy loss]. *Zdorove zhenshchyny*. 2014; 7(93): 20-23. [Russian]
13. Lutsenko NS. *Beremennost y rody u zhenshchyn s ozhyrenyem* [Pregnancy and childbirth in obese women]. K: Zdorov'ya; 1986. 112 s. [Russian]
14. Likhachov VK. *Praktycheskoe akusherstvo s neotlozhnymy sostoyanyyamy: Rukovodstvo dlya vrachey* [Practical emergency obstetrics: A guide for doctors]. M: MIA; 2010. 720 s. [Russian]
15. Gromova AM , Likhachov VK. Dinamika izmeneniy krovotoka v matochno-platsentarnom i plodovo-platsentarnom basseynakh pri preeklampsii [Dynamics of changes in blood flow in the uteroplacental and fetal-placental basins with preeclampsia]. *Svit medtsini ta biologiyi*. 2011; 2: 111-114. [Russian]
16. Gunko VO, Pogorelova TN. Rol platsentarnykh proteinov v formirovanii zaderzhki rosta ploda [The role of placental proteins in the formation of fetal growth retardation]. *Ukrainskiy biokhimichniy zhurnal*. 2011; 83(4): 137. [Russian]
17. Ventskivskyi BM, Zaporozhan VM , Senchuk AYa. *Gestozy vagitnykh* [Preeclampsia of pregnant women]. K: Akonit; 2012. 112 s. [Ukrainian]
18. Makarov OV, Volkova EV, Lysyuk EYu. Rol angiogennykh faktorov rosta v patogeneze preeklampsii i platsentarnoy nedostatochnosti [The role of angiogenic growth factors in the pathogenesis of preeclampsia and placental insufficiency]. *Akusherstvo i ginekologiya*. 2014; 12: 64-70. [Russian]
19. Shvarts VYa. Vospalenie zhirovoy tkani. Chast 4. Ozhirenie – novoe infektsionnoe zabolevanie (obzor literatury) [Inflammation of adipose tissue. Part 4. Obesity - a new infectious disease (literature review)]. *Problemy endokrinologii*. 2011; 5: 63-71. [Russian]
20. Drapkina OM, Korneeva ON, Ivashkin VT. Mikroflora kishechnika i ozhirenie [Intestinal microflora and obesity]. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2014; 19(2): 12-16. [Russian]
21. Golovachuk OK, Kalinovska IV. Klinichna otsinka platsentarnoi dysfunktsiyi u vagitnykh iz genialnymy infektsiyamy [Clinical evaluation of placental dysfunction in pregnant women with ingenious infections]. *Perinatologiya i pediatriya.* 2014; 4(60): 31-32. [Ukrainian]
22. Nagornaya VF. Bolezni organov mochevyvodyashchey sistemy u beremennykh: akusherskaya i terapevticheskaya taktika [Diseases of the urinary system in pregnant women: obstetric and therapeutic tactics]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2013; 2: 30-42. [Russian]
23. Malkoch AV, Filatova NN. Infektsiya mochevykh putey i rol fitopreparatov v ee kompleksnoy terapii [Urinary tract infection and the role of phytopreparations in its complex therapy]. *Lechashchiy vrach*. 2015; 3: 82-85. [Russian]
24. Medved VI. Neuskladneni infektsiyi sechovykh shlyakhiv u vagitnykh [Uncomplicated urinary tract infections in pregnant women]. *Therapia*. 2010; 2: 35-39. [Ukrainian]
25. Podolskyi VV, Podolskyi VV, Yusko TI. Stan imunitetu u zhinok grup ryzyku shchodo rozvytku infektsiynykh uskladnen do ta pid chas vagitnosti [The state of immunity in women at risk for the development of infectious complications before and during pregnancy]. *Pediatriya, akusherstvo ta ginekologiya.* 2013; 76(4): 44–47. [Ukrainian]
26. Karaulov AV, Afanasev SS, Aleshkin VA. Mikroflora, kolonizatsionnaya rezistentnost slizistykh i mukozalnyi immunitet [Microflora, mucosal colonization resistance and mucosal immunity]. *Immunologiya*. 2015; 5: 290-295. [Russian]

УДК 618.2/.3-056.5

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ХАРАКТЕРИСТИКА АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ РАЗЛИЧНОЙ СТЕПЕНИ И ФИЗИОЛОГИЧЕСКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Тарасенко К. В.

Резюме. *Цель* работы – провести анализ течения беременности и дать характеристику акушерской патологии у женщин с ожирением различной степени и физиологической массой тела.

Для достижения поставленной цели нами обследовано 369 беременных женщин. Беременные с ожирением разделены на три группы: первая – 149 женщин с ожирением I степени; вторая – 73 женщины с ожирением II степени; третья – 46 женщин с ожирением III степени. Контрольную группу составили 101 женщина с физиологической массой тела (ИМТ = 18,5-25 кг / м^2).

Сравнение частоты невынашивания беременности в опытных и контрольной группах женщин свидетельствуют о том, что ожирение является фактором риска возникновения данных осложнений беременности.

У беременных с ожирением различной степени наблюдалось достоверное увеличение частоты плацентарной дисфункции, которая была выше в 1,3-1,8 раз по отношению к контрольным значениям. Проявлением роста частоты плацентарной дисфункции беременных с ожирением является увеличение количества случаев дистресса плода во время беременности, частота которого у женщин с ожирением росла с увеличением его тяжести. У женщин с ожирением II и III степеней отмечено повышение частоты развития раннего гестоза без статистической значимости. Касательно преэклампсии, следует отметить достоверное увеличение её частоты у беременных с ожирением в зависимости от степени тяжести.Только у женщин с ожирением II и III степени наблюдались акушерские кровотечения, вызванные преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты. У беременных контрольной группы и при ожирении I степени данное осложнение не наблюдалось.Ожирение является отягчающим фактором течения беременности, о чём свидетельствует рост частоты наиболее угрожающих для матери и плода осложнений – невынашивание беременности, плацентарной дисфункции, преэклампсии и акушерских кровотечений по сравнению с группой беременных женщин с физиологической массой тела.

Ключевые слова: беременность, ожирение, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция, акушерские осложнения.

UDC 618.2/.3-056.5

Features of Pregnancy and Characteristics of Obstetric Pathology in Women with Obesity of Various Degrees and Physiological Weight

Tarasenko K. V.

Abstract. The medical and social significance of obesity in pregnant women lies in the high frequency of obstetric complications: miscarriage, preeclampsia, placental dysfunction, abnormal labor, obstetric hemorrhages, infectious and extragenital diseases in offspring that are programmed in utero.

The purpose of the research was to analyze the course of pregnancy and to characterize obstetric pathology in women with obesity of various degrees and physiological body weight.

Material and methods. To achieve this goal, we surveyed 369 pregnant women. Pregnant women with obesity were divided into three experimental groups: the first one consisted of 149 women with obesity of the 1st degree; the second group included 73 women with the 2nd degree obesity; the third group had 46 women with the 3rd degree obesity. The control group consisted of 101 women with physiological body weight (BMI = 18.5-25 kg/m2).

Results and discussion. In the early term of pregnancy, the risk of miscarriage in women with obesity of different degrees was reliably higher by 2.1-2.9 times compared to the control group ($p<0.05$). The risk of late miscarriage in groups of women with obesity of different degrees was 1.7-2.4 times higher than in the control group, although these differences were unreliable. There was also a clear tendency for the risk of preterm labor to increase by 1.4-1.7 times ($p>0.05$) in obese women. There was a significant increase in the frequency of placental dysfunction in pregnant women with obesity of varying degrees, which was 1.3-1.8 times higher than the control values. An increase in the incidence of placental dysfunction in obese pregnant women manifested as an increase in the number of cases of fetal distress during pregnancy, the frequency of which increased in accordance with the severity of obesity. There was an increase in the incidence of early preeclampsia without statistical significance in women with the 2nd and 3rd degree obesity. Regarding preeclampsia, a significant increase in its frequency should be noted in obese pregnant women depending on the severity. Only women with 2nd and 3rd degree obesity had obstetric hemorrhage caused by premature detachment of the normally situated placenta. This complication was not observed in pregnant women of the control group and with the I degree obesity. Anemia of pregnancy was 1.5 times more common in women with I degree obesity and 1.4 times in women with the 2nd degree obesity, compared to the control group.In obese pregnant women, the frequency of asymptomatic bacteriuria increased in the 1st degree obesity by 1.6 times, in the 2nd and 3rd degrees by 1.2 and 1.4 times respectively compared to the control group.

Conclusion. Thus, obesity is an aggravating factor of pregnancy, as evidenced by the increasing frequency of the most threatening complications for the mother and fetus such as miscarriage, placental dysfunction, preeclampsia, and obstetric hemorrhage compared to pregnant women with physiological body weight.

Keywords: pregnancy, obesity, insulin resistance, endothelial dysfunction, obstetric complications.

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

Стаття надійшла 07.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.188
УДК 616.831-005.4-084:615.281.8:578.825.1
Турчина Н. С., Черенько Т. М.

ЕФЕКТИВНІСТЬ ПРОТИВІРУСНОЇ ТЕРАПІЇ У ВТОРИННІЙ ПРОФІЛАКТИЦІ ІШЕМІЧНОГО ІНСУЛЬТУ НА ТЛІ МАНІФЕСТАЦІЇ ВІРУСНОЇ ІНФЕКЦІЇ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна
ntlturchina12@ukr.net

Повторний інсульт залишається ключовою проблемою охорони здоров'я в світі. Було встановлено, більшу трирічну частоту рецидиву інсульту у хворих що мали персистенцію геному вірусів герпесної групи, та наявність в крові геному щонайменше 2-х типів вірусів[11]. Ці дослідження вказують на необхідність вивчення ролі противірусної терапії щодо покращення реабілітації та вторинної профілактики інсульту у хворих із маніфестацією вірусної інфекції.

Мета роботи – оцінити ефективність противірусної терапії у вторинній профілактиці ішемічного інсульту на тлі маніфестної вірусної інфекції.

У дослідження було залучено 105 хворих з середньо-тяжким та тяжким ішемічним інсультом (ІІ) із вірусною маніфестацією підтвердженою виявленням ДНК вірусів герпетичної групи (HSV1, HSV2, EBV, CMV, HHV6) і РНК вірусу грипу (VFlu). Хворі, яким на фоні традиційної терапії додатково було призначено противірусні препарати склали основну групу (n=35). Пацієнти, що отримували лише традиційну, рекомендовану сучасним протоколом лікування ІІ терапію та засоби вторинної профілактики, увійшли до групи порівняння (n=70).

Було встановлено, що ефективність запропонованого профілактичного лікування залежала від вірусного навантаження у хворого. За наявності трьох та більше типів вірусів запропонована терапія забезпечила суттєво менший відсоток рецидивів ІІ, порівняно із хворими, які не отримували противірусної терапії 11,1 % проти 49,8 %, p=0,042.

Застосування ацикловіру в комплексній реабілітаційній терапії та вторинній профілактиці інсульту у хворих з маніфестною вірусною інфекцією забезпечувало через 1 рік підвищення середнього балу ІБ, p =0,017. У разі застосування противірусної терапії в комплексній профілактиці повторних судинних подій у хворих з маніфестною вірусною інфекцією трирічна частота рецидиву інсульту нижча, (p=0,042).

Ключові слова: ішемічний інсульт, рецидиви, віруси, вторинна профілактика, противірусна терапія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота проведена у рамках НДР «Визначити особливості перебігу та наслідки інсульту у хворих різних вікових груп з урахуванням генетичних та інфекційних чинників і коморбідної патології», № держ. реєстрації 0118U003695.

Вступ. Повторний інсульт залишається ключовою проблемою охорони здоров'я в світі. Він супроводжується тяжчою інвалідізацією та вищою смертністю, тривалішим функціональним відновленням ніж перший, що вимагає поліпшення реабілітаційної терапії і вторинної профілактики [1]. Лише протягом року повторний інсульт у жителів США виникає у 12,6-13,2 % [2], а його щорічна питома вага серед ішемічних інсультів (ІІ) складає 23,2 % [3]. З часом, що минув після первинного інсульту, незважаючи на проведення вторинної профілактики, частота повторного - зростає [4, 5].

За даними Реєстру інсультів в Германії [6] частота п'ятирічних рецидивів склала 20,1%. За даними інших дослідників повторний інсульт протягом року виникав у 12,8% хворих із подальшим приростом частоти до 6,3% протягом другого року та до 5,1% протягом третього [7].

Більшість рецидивів інсульту залишаються незрозумілими з точки зору традиційних факторів ризику (ФР) [4, 8, 9]. Обговорюється роль інфекційних чинників, які мають спільність патофізіологічних шляхів, що пов'язують інфекцію, запалення, атеросклероз та тромбоутворення [10]. Було встановлено, більшу трирічну частоту рецидиву інсульту у хворих що мали персистенцію геному вірусів герпесної групи, та наявність в крові геному щонайменше 2-х типів вірусів [11].

Сьогодні розроблені ефективні способи і засоби немедикаментозної і фармакологічної профілактики повторного ІІ: модифікація способу життя (відмова від куріння і зловживання алкоголем, дієта, фізична активність, зниження зайвої ваги), нормалізація АТ (використання антигіпертензивних препаратів), тривалий прийом антитромбоцитарних засобів, у деяких випадках – використання непрямих антикоагулянтів, призначення статинів, КЕАЕ (при вираженому стенозі ВСА) [15, 16, 17]. Крім того, активно розробляються вакцини проти

збудників, які потенційно пов'язані з розвитком неінфекційної патології. У деяких дослідженнях показано, що вакциновані суб'єкти менш схильні до розвитку гострих судинних подій [18, 19].

Ці дослідження вказують на необхідність вивчення ролі противірусної терапії щодо покращення реабілітації та вторинної профілактики інсульту у хворих з маніфестацією вірусної інфекції.

Мета роботи – оцінити ефективність противірусної терапії у вторинній профілактиці ішемічного інсульту на тлі маніфестної вірусної інфекції.

Матеріал та методи дослідження. У дослідження було залучено 105 хворих з середньо-тяжким та тяжким ІІ з вірусною маніфестацією підтвердженою виявленням вірусних геномів, які знаходились на лікуванні в неврологічному та відділенні ЦВП Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з 2016 по 2019 роки.

Хворі, яким на фоні традиційної терапії додатково було призначено противірусні препарати склали основну групу (ОГ) n=35 хворих. Пацієнти, що отримували лише традиційну, рекомендовану сучасним протоколом лікування ІІ терапію та засоби вторинної профілактики увійшли у групу порівняння (ГП) n= 70 хворих.

Діагноз підтверджували згідно сучасного протоколу діагностики ІІ, використовували СКТ (МРТ), УЗДГ, ЕХО-КГ (за необхідності), тяжкість неврологічного дефіциту визначали за шкалою NIHSS[12], функціональне відновлення – за індексом Бартель (ІБ) [13].

До рекомендованої протоколом терапії, що починалась у стаціонарі та продовжувалась після виписки протягом періоду спостереження долучали дезагреганти (антикоагулянти), нейропротектори – цитіколін, статини, за необхідності призначали антигіпертензивні препарати. Хворим ОГ призначали ацикловір в дозі 200 мг (1 таблетка) 5 разів на день протягом 5-10 днів в гострому періоді під час стаціонарного лікування та кожних 6 місяців амбулаторно – напередодні сезонного загострення вірусної інфекції [14].

У післяінсультному періоді оцінювали відновлення неврологічних функцій за ІБ через 1 місяць, 6 місяців та 12 місяців і трирічну кумулятивну частоту рецидиву. Протягом періода спостереження через 6 і 12 місяців зв'язок з рядом хворих було втрачено: в ГП – n=3 та n=5 хворих, в ОГ – n=1 та n=2 хворих відповідно.

Наявність вірусної інфекції (сімейства герпесвірусів – HSV1,HSV2, EBV, CMV, HHV6) вивчалась за допомогою полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР): ДНК герпесвірусів з клітин виділяли з використанням набору реагентів DNA-sorb-BDNAkit (AmpliSens, Росія) або «innuPREPVirusDNAKit» (AnalitykJenaAC, Німеччина) згідно інструкції фірми-виробника. Концентрацію ДНК та РНК визначали спектрофотометрично за допомогою приладу Biophotometer (Eppendorf, Німеччина). Застосовували метод напівкількісної ПЛР, з використанням набору реагентів «AmpliSens®» (AmpliSens, Росія) згідно з рекомендаціями виробника. Кожна проба аналізована методом ПЛР містила 50 нанограмів ДНК. Продукти ампліфікації і GeneRuler™ DNA Ladder Mix (Fermentas, Литва) були проаналізовані в 1,7% агарозному гелі, що містив 0,01% етидій броміду. Цифрові зображення продуктів ПЛР отримували в УФ-світлі трансілюмінатора за допомогою фотокамери Canon Digital IXUS 80IS. Аналіз цифрових зображень проводили за допомогою програмного забезпечення Gel Imager (DNA-technology, Росія). Окрім цього дослідження проводили RT-PCR з використанням набору «АмпліСенс» (AmpliSens, Росія) та «ЭБАРПОЛ» (ООО НПФ. Литех, РФ), відповідно до рекомендацій виробника (ампліфікатор qTOWER 2.2., Німеччина). РНК VFlu з клітин виділяли з використанням набору реагентів в режимі реального часу (Real-Time RT-PCR), із застосуванням методики мультиплексного TaqMan Real-Time RT-PCR аналізу, праймерів та TaqMan-зондів, що входять до складу вітчизняної тест-системи «DIA Influenza H1N1».

Усі досліди проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Усі пацієнти або їхні законні представники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження, та підписали поінформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми статистичного аналізу IBMSPSS Statistics Basev. 22. Використовували описову статистику, порівняння двох незалежних груп за однією ознакою проводили з використанням U-критерія Манна - Уітні, χ^2 Пірсона. Кореляційний аналіз проводили за Спірменом. Нульову гіпотезу (стосовно відсутності розбіжностей між змінними) відхиляли у разі $p<0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Хворі досліджуваних груп статистично не відрізнялися за середнім віком: 62,3±1,6 років (від 41 до 80 років) в ОГ, 64,2±1,2 роки (від 41 до 81 року) в ГП, $p = 0,363$. Групи дослідження також були репрезентативні за гендерними показниками ($p=0,326$).

На час госпіталізації середнє значення балу неврологічного дефіциту за NIHSS у хворих ОГ склало 11,9±0,4, у хворих ГП – 11,7±0,3, $p=0,780$.

Групи також статистично не відрізнялись за частотою патогенетичних підтипів ІІ: співвідношення атеротромботичного (АТ), кардіоемболічного (КЕ), лакунарного (ЛАК) підтипів складало відповідно в ОГ – 57,1 / 34,1 /11,4, в ГП – 51,4 / 34,3 / 14,3, p=0,842. Не було достовірної відмінності щодо питомої ваги ураженого судинного басейну, p=0,878. Гемодинамічно значимий стеноз зазначених артерій (понад 50 %) діагностовано у 54,3 % хворих ОГ та у 52,9 % хворих ГП, p=0,890. Товщина комплексу інтима-медіа (ТКІМ) складала в середньому в ОГ 1,03±0,04 мм, в ГП – 1,04±0,03 мм, p = 0,828 (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Клінічні та демографічні характеристики груп дослідження

Показник	Група О (n=35)	Група П (n=70)	Всього (n=105)	p
Стать, Ч/Ж (%)	34,3/65,7	44,3/55,7	41,0/59,0	0,326
Вік, роки (M±m)	62,3±1,6	64,2±1,2	63,6±0,9	0,363
NIHSS, бал (M±m)	11,9±0,4	11,7±0,3	11,8±0,2	0,780
Патогенетичні підтипи ішемічних інсультів				
АТ (%)	57,1	51,4	53,4	0,842
КЕ (%)	34,1	34,3	33,3	
ЛАК (%)	11,4	14,3	13,3	
Басейн ураження				
Ліва середня мозкова артерія (%)	34,3	40,0	38,1	0,878
Права середня мозкова артерія (%)	31,5	34,3	33,3	
Вертебро-базилярні артерії (%)	34,3	25,7	28,6	
Гемодинамічно значимий стеноз, %	54,3	52,9	53,3	0,890
ТКІМ, мм (M±m)	1,03±0,04	1,04±0,03	1,04±0,02	0,828

У хворих обох груп було виявлено ДНК вірусів герпетичної групи (HSV1, HSV2, EBV, CMV, HHV6) і РНК VFlu. Групи хворих за частотою виявлення певних вірусів статистично не відрізнялись. Так, в ОГ ДНК HSV1 виявлено у 19 (54,3 %), у хворих ГП – у 43 (61,4 %), p=0,483 відповідно; HSV2 – у 13 (37,1 %) та у 30 (42,9%), p=0,575 відповідно; EBV – у 12 (34,3 %) та у 19 (27,1%), p =0,449 відповідно; CMV – у 10 (28,6 %) та у 18 (25,1%), p=0,755 відповідно; HHV6 – у 17 (48,6 %) та у 27 (38,6%), p=0,328 відповідно; РНК VFlu – у 11 (31,4 %) та у 16 (22,9 %) відповідно, p=0,343 (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Частота виявлення певних геномів вірусів в групах дослідження

Вірус	Група О n=35		Група П n=70		p
	абс.	%	абс.	%	
HSV1	19	54,3	43	61,4	0,483
HSV2	13	37,1	30	42,9	0,575
EBV	12	34,3	19	27,1	0,449
CMV	10	28,6	18	25,1	0,755
HHV6	17	48,6	27	38,6	0,328
VFlu	11	31,4	16	22,9	0,343

Геноми певних типів сімейства герпесвірусів зустрічались як окремо, так і в різних асоціаціях. Групи дослідження статистично не відрізнялись між собою за питомою вагою кількості вірусів в окремих асоціаціях у хворих, p=0,916 (**табл. 3**).

Таблиця 3 – Питома вага кількості вірусів виявлених у хворих досліджуваних груп

Кількість типів вірусів	Група О n=35		Група П n=70		p	Всього n=105	
	абс.	%	абс.	абс.		%	%
Один	10	28,6	21	21	0,916	31	29,5
Два	14	40,0	31	31		45	42,9
Три	3	8,6	7	7		10	9,5
Чотири	5	14,3	6	6		11	10,5
П'ять	3	8,6	5	5		8	7,6
Всього	35	100,0	70	70		105	100,0

На момент виписки середні значення балу за ІБ достовірно не відрізнялись між групами, і становили в ОГ 59,29±2,51 проти 60,64±1,92 в ГП (p=0,610).

Динаміка функціонального відновлення через 6 місяців була дещо кращою в ОГ на відміну від ГП: спостерігалось підвищення середнього балу ІБ відповідно до 67,21±1,94 та 65,74±1,71 (p=0,459). Через рік у хворих ОГ ступінь функціонального дефіциту була суттєво меншою, ніж у традиційно лікованих: середнє значення ІБ в ОГ 72,88±2,14 балів проти 66,23±2,03 - у ГП, p=0,034 (**рис. 1**).

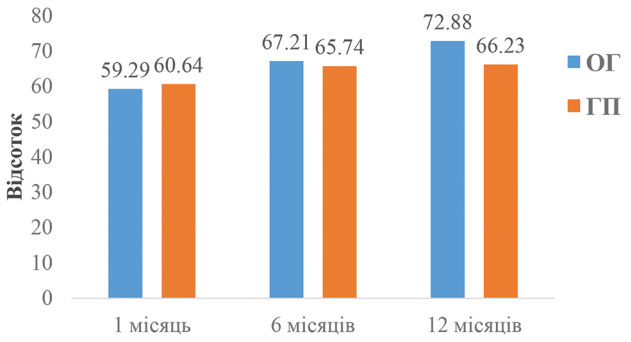


Рис. 1. Середній бал ІБ в групах в різні терміни післяінсультного періоду

Достовірне покращення через рік після ІІ у хворих ОГ стосувалось не лише величини середнього балу за ІБ, а і розподілу за категоріями показників функціонального відновлення (**табл. 4**).

Таблиця 4 – Розподіл хворих за категоріями показників функціонального відновлення за ІБ в групах в динаміці післяінсутного періоду

Група	Термін, місяців	Всього	Мінімальне обмеження		Помірна та тяжка інвалідізація		P
		n	n	%	n	%	
ОГ	1	35	7	20,0	28	52,0	0,517
ГП		70	18	25,7	80	74,3	
ОГ	6	34	12	35,3	22	64,7	0,766
ГП		68	22	32,4	46	67,6	
ОГ	12	32	22	68,8	10	31,3	0,017
ГП		65	28	43,1	37	56,9	

Так, через рік після перенесеного ІІ мінімальне обмеження функціонального відновлення мали 68,8 % (n=22) хворих, яким проводилась противірусна терапія в комплексі із традиційною вторинною профілактикою проти 43,1 % (n=28) хворих, яким проводилась лише традиційна вторинна профілактика, p=0,017.

Протягом трьох років спостереження в ОГ повторний ІІ відбувся у чотирьох хворих. Трирічна кумулятивна частота рецидиву ІІ в ОГ склала 12,5 %. В ГП повторний ІІ відбувся у 12 пацієнтів, трирічна кумулятивна частота рецидивів в цій групі становила 17,4 %. У разі застосування противірусної терапії в комплексній профілактиці повторних судинних подій у хворих ОГ трирічна частота рецидивів інсульту була нижче ніж у ГП, але відмінності не набували статистичної значимості, p=0,497 (**рис. 2**).

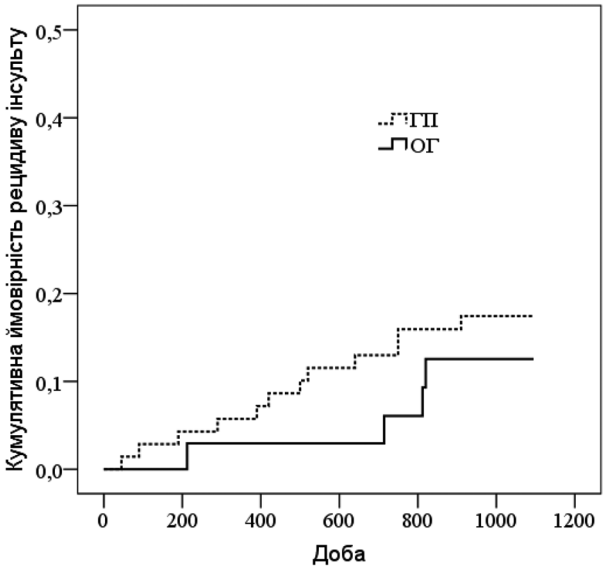


Рис. 2. Кумулятивна трирічна частота рецидивів інсульту в групах дослідження

Кореляційний аналіз показав, що у хворих, які не отримували противірусну терапію, трирічний рецидив інсульту помірно достовірно корелював із наявністю вірусів HSV1 (r=0,226, p=0,029), CMV (r=0,285, p=0,017), VFlu (r=0,242, p=0,045), EBV (r=0,266, p=0,026), HHV6 (r=0,232, p=0,049). Водночас, у хворих ОГ жоден з вірусів не корелював з рецидивом інсульту за виключенням VFlu (r=0,377, p=0,048).

Було встановлено, що ефективність запропонованого профілактичного лікування залежала від вірусного навантаження у хворого. У разі персистенції одного або двох типів герпесвірусів у хворого значимих відмінностей у трирічній частоті рецидивів між ОГ та ГП не спостерігалось. Водночас, за наявності трьох та більше типів герпесвірусів запропонована терапія забезпечувала суттєво менший відсоток рецидивів ІІ, порівняно із хворими, які не отримували противірусної терапії 11,1 % проти 49,8 %, p=0,042 (**рис. 3**).

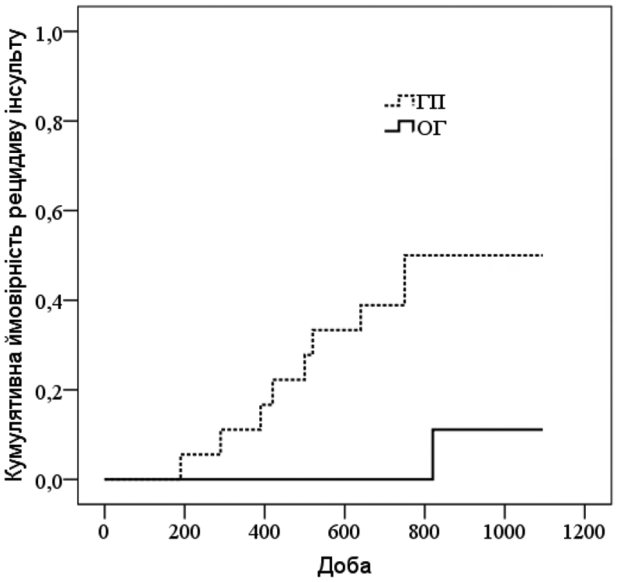


Рис. 3. Кумулятивна трирічна частота рецидивів інсульту в групах дослідження за наявності у хворих трьох і більше герпесвірусів

Сучасна постінсультна реабілітаційна терапія та вторинна профілактика гострих порушень мозкового кровообігу (ГПМК) базуються на невілюванні впливів ФР. Роль вірусної інфекції як предиктора незадовільних наслідків інсульту та чинника ризику рецидивів залишається дискусійною, і поки не знайшла відображення в сучасних протоколах менеджменту післяінсультного періоду у вигляді універсальних рекомендацій щодо призначень противірусної терапії. Отримані дані свідчать про доцільність застосування противірусної терапії на етапах відновлення у хворих, з підтвердженою ПЛР маніфестною вірусною інфекцією, з урахуванням сезонних загострень і повністю співпада-

ють із поглядом на це питання наших зарубіжних колег. Профілактику повторного ІІ, яка мала б починатися якомога скоріше після розвитку першого або ТІА, F. Rincon та R. L. Sacco (2008) вважають найбільш актуальною у цієї групи пацієнтів [20]. При цьому, як підкреслювали D. G. Hackam та J. D. Spence (2007), комплексна профілактика дозволяла знизити ризик розвитку повторного ІІ майже на 80 %, попередивши таким чином 4 з 5 ймовірних катастроф [21].

Разом з тим, як у вітчизняній, так і у світовій літературі, існує недолік систематизованих даних щодо проблеми противірусної терапії пацієнтів з ГПМК, хоча доведено, що інфекційно-запальні ускладнення є важливим патогенетичним чинником їх несприятливих і тяжких наслідків [22, 23].

M. S. Elkind та співавт. (2016) вважають, що противірусні препарати, такі як ацикловір, можуть відігравати відповідну роль у профілактиці повторного ІІ в дитячому віці, якщо підтверджені їх причинно-наслідкові зв'язки [24].

Призначення ацикловіру на додаток до традиційної реабілітаційної терапії та вторинної профілактики дозволило поліпшити відновлення неврологічних функцій та знизити трирічну частоту рецидивів, особливо у хворих з наявністю трьох і більше герпесвірусних типів.

Виявлена достовірна кореляція, між рецидивом ІІ та наявністю РНК VFlu (за відсутності кореляцій між рецидивом інсульту та герпесвірусами) у разі використання противірусної терапії, свідчить про важливість досліджень щодо сезонної вакцинації проти VFlu в аспекті покращення ефективності вторинної профілактики у хворих групи ризику.

Висновки

1. Застосування ацикловіру в комплексній реабілітаційній терапії та вторинній профілактиці інсульту у хворих з маніфестною вірусною інфекцією забезпечувало через 1 рік підвищення середнього балу ІБ до 72,88±2,14 балів в ОГ проти 66,23±2,03 у хворих ГП, p=0,034 та збільшення відсотку хворих з мінімальним обмеженням функцій: 68,8 % проти 43,1 %, відповідно p =0,017.
2. У разі застосування противірусної терапії в комплексній профілактиці повторних судинних подій у хворих з маніфестною вірусною інфекцією трирічна частота рецидиву інсульту нижча – 12,5 % ніж у хворих з традиційним лікуванням – 17,4 % (p=0,497); а за наявності трьох та більше типів вірусів складає 11,1 % проти 49,8 %, відповідно (p=0,042).

Перспективи подальших досліджень. У доступній літературі виявлені поодинокі дані щодо використання противірусних препаратів при лікуванні хворих на ТІА/ІІ. Відповідно, сучасний підхід до лікування ГПМК має бути переглянутий. Паралельно з існуючими заходами, направленими на рятування життя хворих в гострому періоді захворювань, лікарі повинні мати уявлення про можливе розширення погляду на їхнє лікування і профілактику. Впевнені, що сучасний підхід до лікування ГПМК має бути комплексним.

References

1. Redfors P, Jood K, Holmegaard L, Rosengren A, Blomstrand C, Jern C. Stroke subtype predicts outcome in young and middle-aged stroke sufferers. *Acta Neurol Scand*. 2012; 126: 329-335. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01653
2. Allen NB, Holford TR, Bracken MB, Goldstein LB, Howard G, Wang Y, et al. Trends in one-year recurrent ischemic stroke among the elderly in the USA: 1994-2002. *Cerebrovasc Dis*. 2010; 30: 525-32. doi: 10.1159/000319028
3. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al.; American Heart Association Statistics Committee; Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2016 Jan 26; 133(4): e38-360. doi: 10.1161/CIR.0000000000000350
4. Hillen T, Coshall C, Tilling K, Rudd AG, McGovern R, Wolfe CD; South London Stroke Register. Cause of stroke recurrence is multifactorial: patterns, risk factors, and outcomes of stroke recurrence in the South London Stroke Register. *Stroke.* 2003 Jun; 34(6): 1457-63. doi: 10.1161/01.STR.0000072985.24967.7F
5. Clery A, Bhalla A, Bisquera A, Skolarus LE, Marshall I, McKevitt C, et al. Long-term trends in stroke survivors discharged to care homes: The South London Stroke Register. *Stroke.* 2020 Jan; 51(1): 179-85. doi: 10.1161/STROKEAHA.119.026618
6. Flach C, Muruet W, Wolfe CDA, Bhalla A, Douiri A. Risk and secondary prevention of stroke recurrence: A Population-Base Cohort Study. *Stroke*. 2020 Aug; 51(8): 2435-44. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.028992
7. Buenaflor FGB, Navarro JC, Lara KJA, Venketasubramanian N. Recurrence Rate of Ischemic Stroke: A Single Center Experience. *Austin J Cerebrovasc Dis Stroke*. 2017; 4(2): 1057.
8. Lee BI, Nam HS, Heo JH, Kim DI; Yonsei Stroke Team. Yonsei Stroke Registry. Analysis of 1,000 patients with acute cerebral infarctions. *Cerebrovasc Dis.* 2001; 12(3): 145-51. doi: 10.1159/000047697
9. Feng W, Hendry RM, Adams RJ. Risk of recurrent stroke, myocardial infarction, or death in hospitalized stroke patients. *Neurology*. 2010; 74: 588-93. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cff776

10. Forbes ID, Harriet J, Williamson E, Breuer J, Brown MM, Langan SM, at al. Association of herpesviruses and stroke: Systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2018 Nov 21; 13(11): e0206163. doi: 10.1371/journal.pone.0206163
11. Turchyna NS, Cherenko TM. Ryzyk tryrichnoho retsydyvu ishemichnoho insultu ta yoho nezalezhni predyktory u khvorykh z pidtverdzhenoiu manifestnoiu virusnoiu infektsiieiu [The risk of three-year recurrence of ischemic stroke and its undesirable predictors in patients with confirmed overt viral infection]. *Ukr nevrol zhurn*. 2020; (3): 15-22. [Ukrainian]
12. Odderson IR. The National Institutes of Health Stroke Scale and its importance in acute stroke management. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 1999: 10(4): 787-800.
13. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md state Med J.* 1965 Feb; 14: 61-5.
14. Turchyna NS, Cherenko TM, Trepet LN, Rebalko SL, Starosyla DB. Chastota viyavlennya pidtverdzhenoiu manifestnoiu virusnoiu infektsiieiu u khvorykh z ishemichnum insultom v zaleжzhnosti vid sezonu roku [Effectiveness of Antiviral Therapy in the Secondary Prevention of the Ischemic Stroke on the Background of Viral Infection Manifestation]. *Medical science of Ukraine*. 2020; 16(4): 10-16. doi: 10.32345/2664-4738.4.2020.02
15. Jönsson AC, Delavaran H, Lövkvist H, Baturova M, Iwarsson S, Ståhl A, et al. Secondary prevention and lifestyle indices after stroke in a long-term perspective. *Acta Neurol Scand*. 2018 Sep; 138(3): 227-34. doi: 10.1111/ane.12944
16. John S, Katzan I. Recurrent stroke while on antiplatelet therapy. *Neurol Clin*. 2015 May; 33(2): 475-89. doi: 10.1016/j.ncl.2014.12.007
17. Gorelick PB. Prevention of stroke recurrence. *Int Psychogeriatr*. 2003; 15(Suppl 1): 167-71. doi: 10.1017/S1041610203009141
18. Bursztyn M. Vascular events after acute infection or vaccination. *N Engl J Med*. 2005 Mar 17; 352(11): 1151-3. doi: 10.1056/NEJM200503173521120
19. Grau AJ. Role of anti-infective strategies in the prevention of stroke. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2005 Jul; 7(3): 187-95. doi: 10.1007/s11936-005-0047-6
20. Rincon F, Sacco RL. Secondary stroke prevention. *J Cardiovasc Nurs*. 2008 Jan-Feb; 23(1): 34-41.
21. Hackam DG, Spence JD. Combining multiple approaches for the secondary prevention of vascular events after stroke: a quantitative modeling study. *Stroke*. 2007 Jun; 38(6): 1881-5.
22. Miller EC, Elkind MS. Infection and stroke: an update on recent progress. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016 Jan; 16(1): 2. doi: 10.1007/s11910-015-0602-9
23. Huang HI, Shih SR. Neurotropic enterovirus infections in the central nervous system. *Viruses.* 2015 Nov 24; 7(11): 6051-66. doi: 10.3390/v7112920
24. Elkind MS, Hills NK, Glaser CA, Lo WD, Amlie-Lefond C, Dlamini N, et al. Herpesvirus infections and childhood arterial ischemic stroke: results of the VIPS study. *Circulation*. 2016 Feb 23; 133(8): 732-41. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.115.018595

УДК 616.831-005.4-084:615.281.8:578.825.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВО ВТОРИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ ИШЕМИЧЕСКОГО ИНСУЛЬТА НА ФОНЕ МАНИФЕСТАЦИИ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Турчина Н. С., Черенько Т. М.

Резюме. Повторный инсульт остаётся ключевой проблемой мирового здравоохранения. Было установлено, большую трёхгодовую частоту рецидивов инсульта у больных с выявленным геномом вирусов герпетической группы, и наличием в крови геномов не менее 2-х типов вирусов. Эти исследования указывают на необходимость изучения роли противовирусной терапии для улучшения реабилитации и вторичной профилактики инсульта у больных с персистенцией вирусной инфекции.

Цель работы – оценить эффективность противовирусной терапии во вторичной профилактике ишемического инсульта на фоне манифестной вирусной инфекции.

В исследование было включено 105 больных с среднетяжёлым и тяжёлым ишемическим инсультом с вирусной манифестацией, подтверждённой выявленной ДНК вирусов герпетической группы (HSV1, HSV2, EBV, CMV, HHV6) и РНК вируса гриппа. Больные, которым на фоне традиционной терапии дополнительно были назначены антивирусные препараты составили основную группу (n= 35). Пациенты, которые получали только традиционную, рекомендованную современным протоколом лечения ишемического инсульта терапию и средства вторичной профилактики инсульта вошли в группу сравнения (n= 70).

Было установлено, что эффективность предложенного профилактического лечения зависела от вирусной нагрузки у больных. При наличии трёх и более типов вирусов предложенная терапия обеспечивала существенно меньший процент рецидивов II, по сравнению с больными, которые не получали противовирусной терапии 11,1 % против 49,8 %, p=0,042.

Использование ацикловира в комплексной реабилитационной терапии и вторичной профилактике инсульта у больных с манифестной вирусной инфекцией обеспечивало через 1 год повышение среднего бала индекса Бартель, p =0,017. В случае использования противовирусной терапии в комплексной профилактике повторных сосудистых острых событий у больных с манифестной вирусной инфекцией трёхгодовая частота рецидивов инсульта снижается, (p=0,042).

Ключевые слова: ишемический инсульт, рецидивы, герпесвирусы, вирус гриппа, вторичная профилактика, противовирусная терапия.

UDC 616.831-005.4-084:615.281.8:578.825.1

Effectiveness of Antiviral Therapy in the Secondary Prevention of the Ischemic Stroke on the Background of Viral Infection Manifestation

Turchina N., Cherenko T.

Abstract. Recurrent stroke remains the key health issue in the world. A higher three-year recurrence rate of stroke in patients with persistence of the genome of herpes viruses, and with presence in the blood of the genome of at least 2 types of viruses was identified. These investigations demonstrate the importance of further research into the role of antiviral therapy in improving the rehabilitation and secondary prevention of stroke in patients with persistent viral infection

The purpose of the study was to evaluate the effectiveness of antiviral therapy in the secondary ischemic stroke prevention on the viral infection manifestation background.

Material and methods. The study included 105 patients with moderate to severe ischemic stroke with a viral manifestation confirmed by the detection of herpes virus's DNA (HSV1, HSV2, EBV, CMV, HHV6) and Flu RNA. Patients who were additionally prescribed antiviral drugs on the background of traditional therapy were in the main group (n = 35). Patients who received only traditional, recommended by the modern stroke treatment guidelines, therapy and secondary stroke prevention measures were included in the comparison group (n = 70).

Results and discussion. We found that the effectiveness of the proposed preventive treatment depended on the viral load of the patient. In the presence of three or more types of viruses, the proposed therapy provided a significantly lower ischemic stroke recurrence rate, compared to the patients who did not receive antiviral therapy 11.1% vs. 49.8%, p = 0.042.

Prevention of recurrent ischemic stroke, which should have started as soon as possible after the development of the first stroke or transient ischemic attack occurrence, F. Rincon and R. L. Sacco (2008) consider the most relevant in this group of patients. Herewith, as emphasized by D. G. Hackam and J. D. Spence (2007), comprehensive prevention has reduced the risk of recurrent ischemic stroke by almost 80%, thus preventing 4 out of 5 possible disorders.

However, both native and world literature still has a lack of systematic data of the problem of antiviral therapy using in patients with acute disorders of cerebral circulation, although it has been proven that infectious and inflammatory complications are an important pathogenetic factor of its unfavorable and severe outcome.

M. S. Elkind et al. (2016) consider that antiviral drugs such as acyclovir may play an appropriate role in the prevention of recurrent ischemic stroke in children if their causal relation is confirmed.

Conclusion. The use of acyclovir in complex rehabilitation therapy and secondary stroke prevention in patients with viral infection manifestation provided an increase in the average score of Bartel index after 1 year, p = 0.017. In the case of antiviral therapy using in the complex prevention of recurrent vascular events in patients with viral infection manifestation, the three-year recurrence rate of stroke is lower (p = 0.042).

Keywords: ischemic stroke, recurrences, viruses, secondary prevention, antiviral therapy.

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

Стаття надійшла 15.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.195
УДК [616.127-005.8+616.379-008.64]-036-078-018.74
Фельдман Д. А., Риндіна Н. Г., Кравчун П. Г.

МАРКЕРИ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОЇ ДИСФУНКЦІЇ ЯК ПРЕДИКТОРИ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ГОСТРОГО ІНФАРКТУ МІОКАРДА У ПОЄДНАННІ З ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет, Україна
f.d.a.diana@gmail.com

На сьогоднішній день ендотелій розглядається як багатофункціональний орган – неспецифічний маркер в патогенезі захворювань серцево-судинної системи. Перебіг захворювань серцево-судинної системи залежить від наявності коморбідної патології, однією з яких є цукровий діабет 2 типу.

Мета дослідження – визначити діагностичну роль маркеру ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу щодо клінічного перебігу коморбідних станів.

Дизайн дослідження склали 120 хворих, які були розподілені на 2 групи: 1 групу склали хворі на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу (n=69), 2 групу – хворі на гострий інфаркт міокарда без супутнього цукрового діабету 2 типу (n=51). Хворі обох груп були співставні за віком та статтю (60 чоловіків (50%) та 60 жінок (50%); середній вік – 66,35±0,91 років, p<0,05). Контрольну групу склали 20 майже здорових осіб, серед яких 12 жінок (60%) та 8 чоловіків (40%) (середній вік - 45,17±2,88 років).

Обстеження пацієнтів проводилося на базі комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради у кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда. Діагнози встановлювали згідно з чинними критеріями.

Усі пацієнти, яких було включено до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь в ньому.

Усім хворим проводили загальні клінічні та інструментальні обстеження. Учасникам дослідження на першу добу гострого інфаркту міокарда було визначено рівень ендотеліального моноцитактивуючого пептиду II з використанням комерційної тест-системи «Human Endothelial monocyte activating polepeptide II ELISA KIT».

За результатами дослідження було встановлено, що у хворих на гострий інфаркт міокарда у поєднанні з цукровим діабетом 2 типу рівень ендотеліального моноцитактивуючого пептиду II був вищим ніж у хворих без супутнього цукрового діабету 2 типу у 1,65 разів (p<0,05).

У ході дослідження було визначено рівень ендотеліального моноцитактивуючого пептиду II, при якому відзначався високий ризик виникнення кардіогенного шоку та гострої лівошлуночкової недостатності.

Проаналізувавши показник ендотеліальної дисфункції щодо летальності, було визначено наступне: значення ендотеліального моноцитактивуючого пептиду II більше 3,44 нг/мл прогнозувало ймовірність серцево-судинної смерті протягом 6-місячного терміну.

Отримані результати аналізу ендотеліальної функції за допомогою маркеру ендотеліальної дисфункції ендотеліального моноцитактивуючого пептиду II у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу свідчать про предикторну роль даного показника в ускладненому коморбідних станів.

Ключові слова: маркери ендотеліальної дисфункції, гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями», № державної реєстрації 0120U102025.

Вступ. На сьогоднішній день ендотелій вважають складним і багатофункціональним органом, який, за думкою багатьох дослідників, є неспецифічним маркером в патогенезі захворювань серцево-судинної та цереброваскулярної систем [1].

Еластичні властивості великих артерій та їх беззаперечна роль у розвитку структурно – функціональних змін серцево-судинної системи привертають все більший інтерес дослідників протягом останніх десятиліть. Структура й функціональні властивості великих артерій – важлива детермінанта серцево-судинної гемодинаміки [2, 3].

Дослідження еластичних властивостей магістральних артерій продемонстрували, що зростання жорсткості аорти, вираженої швидкістю поширення пульсової хвилі, – сильний незалежний предиктор виникнення коронарних ускладнень у пацієнтів, зокрема, з ішемічною хворобою серця (ІХС) [4-13].

Гострий інфаркт міокарда (ГІМ) займає особливе місце в структурі захворюваності на ІХС [14], залишаючись однією з провідних причин смертності та інвалідізації працездатного населення країни [15, 16].

Відомо, що перебіг та прогноз ІХС залежать від наявності коморбідної патології. Цукровий діабет (ЦД) 2 типу є істотним чинником, що обумовлює несприятливий перебіг ІХС. Поширеність ЦД в Україні складає 1264500 осіб [17]. Нині, в світі, 347 млн. людей хворіють на ЦД, 90% з них страждають на ЦД 2 типу. Отже, ЦД 2 типу є глобальною проблемою не лише в Україні, але і в усьому світі.

Ризик смертності підвищується у хворих на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу. Ускладнення ГІМ (серцева недостатність, порушення ритму, кардіогенний шок та ін.) у хворих із супутнім ЦД 2 типу є актуальним питанням сучасної кардіології [18, 19].

За показниками дослідження OAZIS (Organization to assess strategies for ischemic syndromes) виявлено, що госпітальна летальність хворих на ЦД 2 типу від кардіоваскулярних ускладнень становила 2,9 % порівняно з хворими без ЦД 2 типу – 2,0%, відповідно ($p<0,033$).

За даними реєстру SHOCKTrial (Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock) госпітальна смертність у хворих на ГІМ з ЦД 2 типу була вищою і становила 67% порівняно з хворими на ГІМ без ЦД 2 типу 58%, відповідно ($p<0,007$) [20].

За показниками REACH-реєстру (реєстр клінічних ознак атеросклерозу) встановлено, що летальність хворих на ГІМ без ЦД 2 типу становить 8,6% порівняно з 16,1% хворих на ГІМ та ЦД 2 тип ($p<0,01$) [21].

Ризик смерті в результаті ГІМ у хворих на ЦД вищий, ніж в осіб без порушення вуглеводного обміну. За даними регістру GRACE (The Global Registry of Acute Coronary Events) у хворих з раніше встановленим діагнозом ЦД, госпітальна смертність від ГІМ з елевацією ST сегмента, ГІМ без елевації ST сегмента і нестабільної стенокардії складала 11,7%, 6,3% і 3,9%, відповідно. Ці показники суттєво вищі за відповідні дані у хворих без ЦД – 6,4%, 5,1% і 2,9%, відповідно [19].

Подібна негативна тенденція пов'язана з низкою метаболічних порушень, асоційованих з ЦД 2 типу, такими, як гіперглікемія, інсулінорезистентність, дисліпідемія, оксидативний стрес, які призводять до пошкодження ендотелію та розвитку внутрішньосудинного запалення. Саме пошкодження ендотелію зараз активно вивчається, як предиктор несприятливого перебігу ІХС [22, 23].

Ендотеліальний моноцитактивуючий пептид II (EMAP-II) – це мультифункціональний пептид з прозапальною та ангіогенезною активністю, який активує цілу низку прозапальних цитокінів, а саме інтерлейкин-1β, інтерлейкин-8, ФНП- α, таким чином індукуючи запальні зміни в судинах [24].

EMAP-II відіграє важливу роль у процесі реваскуляризації тканин міокарда при ГІМ. Блокада EMAP-II моноклональними антитілами сприяє активації ангіогенеза та покращує серцеву функцію після ГІМ. Продемонстровано, що вазодилатація під час EMAP-II-індукованого запалення пов'язана з системою оксиду азота (NO). Це було доведено на моделі ізольованих легеневих артеріях. При блокаді NO – L-NAME інгібітором NO-синтази, EMAP-II-індукована вазодилятація знижувалась [25].

Мета дослідження – визначити діагностичну роль маркерів ендотеліальної дисфункції у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу щодо клінічного перебігу коморбідних станів.

Матеріал та методи дослідження. Дизайн дослідження склали 120 хворих, які були розподілені на 2 групи: 1 групу склали хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу (n=69), 2 групу – хворі на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу (n=51). Хворі обох груп були співставні за віком та статтю (60 чоловіків (50%) та 60 жінок (50%); середній вік – 66,35±0,91 років, $p<0,05$). Контрольну групу склали 20 майже здорових осіб, серед яких 12 жінок (60%) та 8 чоловіків (40%). Середній вік склав 45,17±2,88 років.

Обстеження пацієнтів проводилося на базі комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради у кардіологічному відділенні для хворих на гострий інфаркт міокарда.

Діагнози встановлювали згідно з чинними критеріями. Діагноз ГІМ визначено згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я України №455 від 02.07.2014 року «Про затвердження та впровадження медико-технологічних документів зі стандартизації медичної допомоги при гострому коронарному синдромі з елевацією сегмента ST», наказом Міністерства охорони здоров'я України №436 від 03.07.2006 року «Протокол надання медичної допомоги хворим з гострим коронарним синдромом без елевації ST».

Діагноз ЦД 2 типу визначено відповідно до сумісних рекомендацій Американської діабетичної асоціації (ADA-American diabetes association) та Європейської асоціації з вивчення цукрового діабету (EASD-European association for the study of diabetes) – 2015 рік.

Усі пацієнти, яких було включено до дослідження, підписали добровільну інформовану згоду на участь в ньому.

Усім хворим проводили загальні клінічні та інструментальні обстеження. Учасникам дослідження на першу добу ГІМ було визначено рівень

EMAP-II з використанням комерційної тест-системи «Human Endothelial monocyte activating polepeptide II ELISA KIT».

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. Були вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка отриманих проведена за допомогою програмного пакету «Statistica 6,0» (StatSoft Inc, США). Для порівняльного аналізу вибірок використовували стандартну програму кореляційного аналізу з розрахунком середніх арифметичних величин: M±m, вірогідності й рівню достовірності (p). При аналізі вибірок, що не підлягають законам Гаусівського розподілу, використовували U-критерій Манна-Уітні для незалежних вибірок. Для оцінки ступеня взаємозв'язку між вибірками використовували коефіцієнт кореляції (r).

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами дослідження було встановлено, що у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу рівень EMAP-II був вищим ніж у хворих без супутнього ЦД 2 типу у 1,65 рази (p<0,05). Тобто у хворих на ГІМ в поєднанні з супутнім ЦД 2 типу спостерігалася гіперактивність маркеру ендотеліальної дисфункції, що продемонстровано у **таблиці 1**.

Виходячи з аналізу госпітального періоду та протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ, було виявлено наступні ускладнення: гостра лівошлуночкова недостатність, кардіогенний шок, рецидив ГІМ, порушення ритму та провідності серця.

Проаналізувавши значення показника EMAP-II, в ході дослідження були отримані наступні результати.

Значення показника EMAP-II >6,45 нг/мл у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу та >3,31 нг/мл у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу є предиктором виникнення такого життєзагрозливого стану, як кардіогенний шок.

Для вирішення даного питання було обрано побудову ROC (Receiver Operator Characteristic) кривих на плоскості чутливість – специфічність з оцінкою площі під кривою, що відображує прогностичні характеристики досліджуваного параметру.

У **таблиці 2** та на **рис. 1** наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою EMAP-II показав прогностичні властивості у відношення розвитку кардіогенного шоку протягом 6-місячного спостереження хворих після перенесеного ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу. Показник EMAP-II виявив високі характеристики чутливості (100%) та специфічності (84%).

Таблиця 2 – Площі під ROC-кривою (AUC). Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку кардіогенного шоку протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,920	0,05	0,757	0,988

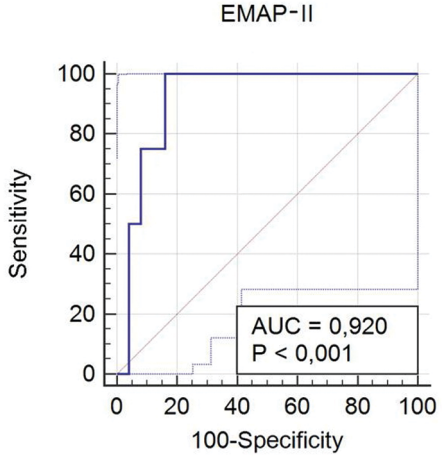


Рис. 1. Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку кардіогенного шоку протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Таблиця 1 – Характеристика EMAP-II у хворих на ГІМ в залежності від наявності чи відсутності у хворих супутнього ЦД 2 типу

Показники	1 група (хворі з супутнім ЦД 2 типу) (n_2=29)	2 група (хворі без супутнього ЦД 2 типу) (n_1=20)	Контрольна група (n_0=20)	Критерій Манна-Уітні, p
EMAP-II	4,54± ±0,331 нг/мл	2,74± ±0,21 нг/мл	1,1± ±0,037 нг/мл	p_{01}=0,495 p_{02}= 0,0008 p_{12}=0,0005

Значення показника EMAP-II >3,34 нг/мл у хворих на ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу та >3,66 нг/мл у хворих на ГІМ без супутнього ЦД 2 типу є предиктором виникнення гострої лівошлуночкової недостатності.

У **таблиці 3** та на **рис. 2** наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якою EMAP-II показав прогностичні властивості у відношення

Таблиця 3 – Площі під ROC-кривою (AUC). Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку гострої лівошлуночкової недостатності протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,746	0,126	0,551	0,889

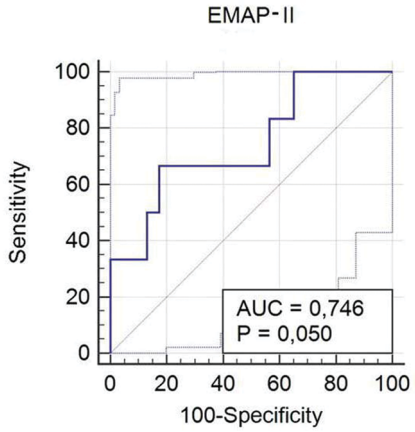


Рис. 2. Предикторна інформативність EMAP-II щодо розвитку гострої лівошлуночкової недостатності протягом 6 місяців спостереження після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Таблиця 4 – Площі під ROC-кривими (AUC). Предикторна інформативність EMAP-II щодо 6-місячної летальності після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

Показники	AUC	стандартна похибка	95% довірчий інтервал	
			нижня межа	верхня межа
EMAP-II	0,836	0,042	0,622	1,00

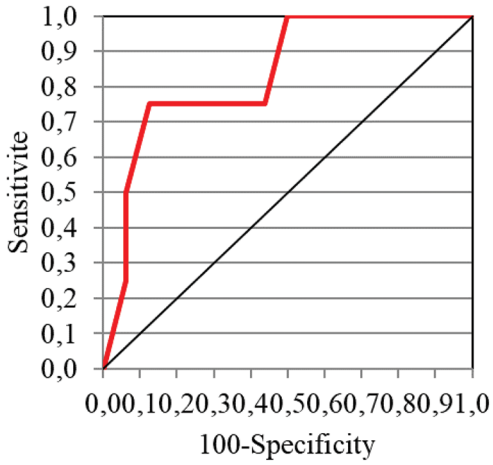


Рис. 3. Предикторна інформативність EMAP-II щодо 6-місячної летальності після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу

розвитку гострої лівошлуночкової недостатності протягом 6-місячного спостереження хворих після перенесеного ГІМ у поєднанні з ЦД 2 типу. Показник EMAP-II виявив наступні характеристики чутливості (66,67%) та специфічності (82,61%).

У ході дослідження було проаналізовано летальність хворих з ЦД 2 типу протягом 6 місяців після перенесеного ГІМ.

Дослідження показало, що переважна більшість випадків 6-місячної летальності виявлена при EMAP-II, рівень якого знаходилися у верхньому терцилі та відповідав високим значенням.

Дані результати обумовили необхідність розрахунку прогностичного значення маркерів, що вивчаються, щодо летальності.

У **таблиці 4** та на **рис. 3** наведено результати побудови ROC-кривої, згідно з якої EMAP-II показав прогностичні властивості у відношення 6-місячної смертності після перенесеного ГІМ у хворих з ЦД 2 типу при збільшенні рівня >3,44 нг/мл, що надає можливість використання даного маркеру для виявлення когорти хворих з високим ризиком летальності: EMAP-II виявив високі характеристики чутливості та специфічності, що складали 75%.

Отримані дані під час аналізу ROC-кривої щодо виживаності вказують на можливість використання EMAP-II в якості предиктора летальності за коморбідності ЦД 2 типу та ішемічної хвороби серця через півроку після розвитку її гострої форми – ГІМ.

Існує ряд досліджень, щодо взаємозв'язку факторів ендотеліальної дисфункції з захворюваннями серцево-судинної системи за наявності коморбідних станів.

Виявлений прямий взаємозв'язок між підвищенням рівнів маркерів ендотеліальної дисфункції та прогресуванням атеросклеротичного процесу у хворих на ІХС в поєднанні з ЦД 2 типу. Ендотеліальна дисфункція супроводжувалася порушенням балансу продукції вазоактивних речовин, що регулюють просвіт судин та зріст клітин [26].

У хворих на артеріальну гіпертензію з ЦД 2 типу показник EMAP-II дорівнював 4,86±2,3 нг/мл; у хворих на артеріальну гіпертензію та ожиріння - 2,92+/-1,42 нг/мл; у хворих на артеріальну гіпертензію - 2,02+/-0,33 нг/мл; в контрольній групі - 1,08±0,53 нг/мл (p <0,01). Був виявлений прямий кореляційний зв'язок між індексом маси тіла, вмістом ліпідів крові, глікозильованого гемоглобіну, глюкози та EMAP-II. Було визначено, що при наявності ішемічної хвороби серця в крові збільшується вміст прозапальних маркерів, одним з яких є EMAP-II [27].

Висновки. Отримані результати аналізу ендотеліальної функції за допомогою ендотеліального

моноцитактивуючого пептиду II у обстежених хворих свідчать про наявність ускладненого перебігу гострого інфаркту міокарда в поєднанні з цукровим діабетом 2 типу, що вказує на високу діагностичну роль даного маркеру щодо клінічного перебігу вищезазначених коморбідних станів.

Проаналізувавши показники ендотеліальної дисфункції щодо летальності, можна визначити наступне: значення EMAP-II більше 3,44 нг/мл прогнозує ймовірність серцево-судинної смерті протягом 6-місячного терміну.

Перспективи подальших досліджень. Доцільним є подальше вивчення показників ендотеліальної функції як предикторів несприятливого перебігу гострого інфаркту міокарда в поєднанні з супутнім цукровим діабетом 2 типу.

References

1. Stepanova TV, Ivanov AN, Popykhova EB, Lagutina DD. Molekulyarnye markery endotelialnoy disfunktsii [Molecular markers of endothelial dysfunction]. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya*. 2019; 1. [Russian]. Available from: https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=28530
2. Orlova YaA, Ageev FT. Zhestkost arteriy kak integralnyy pokazatel serdechno-sosudistogo riska: fiziologiya, metody otsenki i medikamentoznoy korrektsii [Arterial stiffness as an integral indicator of cardiovascular risk: physiology, methods of assessment and drug correction]. *Serdtse*. 2006; 2(5): 65-69. [Russian]
3. Bulas J, Potočárová M, Filková M, Simková A, Murín J. Impact of aortic stiffness on central hemodynamics and cardiovascular system. *Vnitrni Lekarstvi*. 2013; 59(6): 444-449.
4. Baumann M, Wassertheurer S, Suttmann Y, Burkhardt K, Heemann U. Aortic pulse wave velocity predicts mortality in chronic kidney disease stages 2-4. *Journal of Hypertension*. 2014; 32: 899-903.
5. Boutouyrie P, Tropeano AI, Asmar R. Aortic stiffness is an independent predictor of primary coronary events in hypertensive patients. *Hypertension*. 2002; 39(1): 10-15. doi: 10.1161/hy0102.099031
6. Crichton GE, Elias MF, Robbins MA. Cardiovascular health and arterial stiffness: the Maine-Syracuse Longitudinal Study. *Journal of Human Hypertension*. 2014; 28(7): 444-449. doi: 10.1038/jhh.2013.131
7. Dijk JM, Algra A, Graaf Y. Carotid stiffness and the risk of new vascular events in patients with manifest cardiovascular disease. The SMART study. *European Heart Journal*. 2005; 26: 1213-1220. doi: 10.1093/eurheartj/ehi254
8. Kato A, Takita T, Furuhashi M, Maruyama Y, Miyajima H, Kumagai H. Brachial-ankle pulse wave velocity and the cardio-ankle vascular index as a predictor of cardiovascular outcomes in patients on regular hemodialysis. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*. 2012; 16(3): 232-241. doi: 10.1111/j.1744-9987.2012.01058.x
9. Lim HE, Park CG, Shin SH. Aortic pulse wave velocity as an independent marker of coronary artery diseases. *Blood Press*. 2004; 13(6): 369-375. doi: 10.1080/08037050410004800
10. Mitchell GF, Hwang Sh-J, Vasan RS. Arterial stiffness and cardiovascular events: The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2010; 121(4): 505-11. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.886655
11. Mitchell GF, Guo CY, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA. Cross-sectional correlates of increased aortic stiffness in the community: the Framingham heart study. *Circulation*. 2007; 13: 2628-2636. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.667733
12. Satoh-Asahara N, Kotani K, Yamakage H, Yamada T, Araki R, Okajima T. Cardio-ankle vascular index predicts for the incidence of cardiovascular events in obese patients: A multicenter prospective cohort study (Japan Obesity and Metabolic Syndrome Study: JOMS). *Atherosclerosis*. 2015; 242: 461-468. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.08.003
13. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010; 55(13): 1318-1327. doi: 10.1016/j.jacc.2009.10.061
14. Handzyuk VA. Analiz zakhvoryuvanosti na ishemichnu khvorobu sertsya v Ukraini [Analysis of the incidence of coronary heart disease in Ukraine]. *Ukrainskyi kardiolohichnyi zhurnal*. 2014; 3: 45-52. [Ukrainian]
15. Kovalenko VM, Kornatskyi VM. *Problemy zdorov'ya i medychnoi dopomohy ta model pokrashchennya v suchasnykh umovakh (posibnyk)* [Health and medical problems and the model of improvement in modern conditions (manual)]. K; 2016. 261 s. [Ukrainian]
16. Kravchuk NH, Rudenko NH. *Pokaznyky zdorov'ya naselennya ta vykorystannya resursiv okhorony zdorov'ya v Ukraini za 2013-2014 roky* [Indicators of population health and use of health resources in Ukraine for 2013-2014]. Analitychno-statystychnyi dovidnyk. K; 2015. 325 s. [Ukrainian]
17. Zaklady okhorony zdorov'ya ta zakhvoryuvanist naselennya Ukrainy u 2013 rotsi. Derzhavna sluzhba statystyky Ukrainy. Statystychnyi byuleten [Health care facilities and morbidity of the population of Ukraine in 2013. State Statistics Service of Ukraine. Statistical bulletin]. K; 2014. [Ukrainian]. Available from: www.ukrstat.gov.ua
18. Sakharnyi diabet [Diabetes mellitus]. Informatsionnyi byulleten. 2013; 312. [Russian]. Available from: http://www.who.int/ru/

19. Rydén L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guideline on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases, executive summary. *Europ Heart J*. 2007; 28: 88-136. doi: 10.1016/S1885-5857(07)60205-9
20. Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA, Sleeper LA, Boland J, Cocke TP, et al. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: a report from the SHOCK trial registry. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36 (3): 1097-1103. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00877-9
21. Zeymer U. Diabetes as coronary artery disease equivalent revisited. Results of the prospective REACH-registry. *European Heart Journal*. 2011; 32: 65.
22. Rajendran P, Rengarajan T, Thangavel J, Nishigaki Y, Sakthisekaran D, Sethi G, et al. The vascular endothelium and human disease. *Int J Biol Sci*. 2013; 9(10): 1057-1069. doi: 10.7150/ijbs.7502
23. Berezin AE, Kruzlyak P. Tsirkuliruyushchie endotelialnye apopticheskie mikrochastitsy kak novyy marker kardiovaskulyarnogo riska (obzor literatury) [Circulating endothelial apoptotic microparticles as a new marker of cardiovascular risk (literature review)]. *Ukrayinskiy medichniy chasopis*. 2014; 5(103): 83-88. [Russian]
24. Mogilnitskaya LA, Mankovskiy BN. Soderzhanie endotelialnogo monotsitaktiviruyushchego peptida-II u bolnykh sakharnym diabetom 1 tipa s mikroangiopatiyami i arterialnoy gipertenziey [The content of endothelial monocyte-activating peptide-II in patients with type 1 diabetes mellitus with microangiopathies and arterial hypertension]. *Mezhdunarodnyy zhurnal «Sakharnyy diabet»*. 2016; 19(4): 309-314. [Russian] doi: 10.14341/DM7674
25. Mogilnitskaya LA, Mankovskiy BN. Povyshenie urovnya endotelialnogo monotsitaktiviruyushchego peptida-II v syvorotke krovi bolnykh arterialnoy gipertenziey v sochetanii s sakharnym diabetom 2-ogo tipa i ozhireniem [Increase in the level of endothelial monocyte-activating peptide-II in the blood serum of patients with arterial hypertension in combination with type 2 diabetes mellitus and obesity]. *Mezhdunarodnyy zhurnal «Ozhirenie i metabolizm»*. 2016; 13(3): 49-53. [Russian] doi: 10.14341/omet2016349-53
26. Teregulov YuE, Khusainova DK, Mukhametshina FN, Abdulganieva DI, Mangusheva MM. Rol zhyostkosti arterialnoy sistemy i pokazateley gemodinamiki v otsenke endotelialnoy funktsii [The role of arterial stiffness and hemodynamic parameters in the assessment of endothelial function]. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny.* 2014; 7(1): 17-21. [Russian]

УДК [616.127-005.8+616.379-008.64]-036-078-018.74

МАРКЕРЫ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ КАК ПРЕДИКТОРЫ ОСЛОЖНЁННОГО ТЕЧЕНИЯ ОСТРОГО ИНФАРКТА МІОКАРДА В СОЧЕТАНИИ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ 2 ТИПА

Фельдман Д. А., Рындина Н. Г., Кравчун П. Г.

Резюме. На сегодняшний день эндотелий рассматривается как многофункциональный орган – неспецифический маркер в патогенезе заболеваний сердечно-сосудистой системы. Течение заболеваний сердечно-сосудистой системы зависит от наличия коморбидной патологии, одной из которых является сахарный диабет 2 типа.

Цель исследования – определить диагностическую роль маркера эндотелиальной дисфункции у больных с острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа, проанализировав клиническое течение коморбидных состояний.

Дизайн исследования составили 120 больных, которые были разделены на 2 группы: 1 группу составили больные с острым инфарктом миокарда и сопутствующим сахарным диабетом 2 типа (n = 69), 2 группу – больные с острым инфарктом миокарда без сопутствующего сахарного диабета 2 типа (n = 51). Больные обеих групп были сопоставимы по возрасту и полу (60 мужчин (50%) и 60 женщин (50%), средний возраст – 66,35±0,91 лет, p <0,05). Контрольную группу составили 20 практически здоровых лиц, среди которых 12 женщин (60%) и 8 мужчин (40%) (средний возраст - 45,17±2,88 лет).

Обследование пациентов проводилось на базе коммунального некоммерческого предприятия «Городская клиническая больница №27» Харьковского городского совета в кардиологическом отделении для больных с острым инфарктом миокарда.

Диагнозы устанавливали согласно действующим критериям.

Все пациенты, которые были включены в исследование, подписали добровольное информированное согласие на участие в нем.

Всем больным проводили общие клинические и инструментальные обследования. Участникам исследования в первые сутки острого инфаркта миокарда был определен уровень эндотелиального моноцитактивующего пептида II с использованием коммерческой тест-системы «Human Endothelial monocyte activating polepeptide II ELISA KIT».

По результатам исследования было установлено, что у больных с острым инфарктом миокарда в сочетании с сахарным диабетом 2 типа уровень эндотелиального моноцитактивующего пептида II был выше, чем у больных без сопутствующего сахарного диабета 2 типа в 1,65 раз (p <0,05).

В ходе исследования был определён уровень эндотелиального моноцитактивующего пептида II, при котором отмечался высокий риск возникновения кардиогенного шока и острой левожелудочковой недостаточности.

Проанализировав показатель эндотелиальной дисфункции, относительно летальности, было определено следующее: значение эндотелиального моноцитактивующего пептида II выше 3,44 нг/мл прогнозировало вероятность сердечно-сосудистой смерти в течение 6-месячного срока.

Полученные результаты анализа эндотелиальной функции с помощью маркера эндотелиальной дисфункции эндотелиального моноцитактивующего пептида II у больных острым инфарктом миокарда с сопутствующим сахарным диабетом 2 типа свидетельствуют о предикторной роли данного показателя в осложненном течении коморбидных состояний.

Ключевые слова: маркеры эндотелиальной дисфункции, острый инфаркт миокарда, сахарный диабет 2 типа.

UDC [616.127-005.8+616.379-008.64]-036-078-018.74

Markers of Endothelial Dysfunction as Predictors of Complicated Acute Myocardial Infarction in Combination with Type 2 Diabetes Mellitus

Feldman D. A., Ryndina N. G., Kravchun P. G.

Abstract. Today, the endothelium is considered to be a multifunctional organ and a non-specific marker in the pathogenesis of diseases of the cardiovascular system. The course of diseases of the cardiovascular system depends on the presence of comorbid pathology, where type 2 diabetes is one of the possible representations of such pathology.

The purpose of the study was to determine the diagnostic role of marker of endothelial dysfunction in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes mellitus with regard to the clinical course of comorbid conditions.

Material and methods. The study design consisted of 120 patients. They were divided into 2 groups: Group 1 consisted of patients with acute myocardial infarction and concomitant type 2 diabetes (n=69), Group 2 consisted of patients with acute myocardial infarction without concomitant type 2 diabetes (n=51). Patients of both groups matched on age and sex (60 men (50%) and 60 women (50%); their average age was 66.35±0.91 years, p<0,05). The control group consisted of 20 almost healthy people, among them 12 women (60%) and 8 men (40%) (average age was equal to 45.17±2.88 years).

Examination of patients was conducted on the basis of Municipal Non-profit Enterprise “City Clinical Hospital No. 27” of Kharkiv City Council in the department of cardiology for patients with acute myocardial infarction.

Diagnoses were determined according to the current criteria.

All patients enrolled in the study signed a voluntary informed consent to participate in it.

All patients underwent general clinical and instrumental examinations. The level of endothelial monocyte-activating polypeptide II in participants of the study was determined on the first day of acute myocardial infarction by using a commercial test system “Human Endothelial monocyte activating polepeptide II ELISA KIT”.

Results and discussion. According to the results of the study, in patients with acute myocardial infarction in combination with type 2 diabetes the levels of endothelial monocyte-activating polypeptide II was higher than in patients without concomitant type 2 diabetes by 1.65 times (p <0.05).

The course of the study revealed the level of endothelial monocyte-activating polypeptide II, which was marked by high risk of cardiogenic shock and acute left ventricular failure.

Having analyzed the parameter of endothelial dysfunction in terms of mortality, the researchers made the following conclusion: the endothelial monocyte-activating polypeptide II values greater than 3.44 ng/ml were the predictor of cardiovascular death probability during 6 months.

Conclusion. The results of analysis of endothelial function made with use of the marker of endothelial monocyte-activating polypeptide II in patients with acute myocardial infarction with concomitant type 2 diabetes showed that such indicator can be deemed as predictor in complicated comorbid conditions.

Keywords: markers of endothelial dysfunction, acute myocardial infarction, type 2 diabetes mellitus.

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

Стаття надійшла 02.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.202
УДК 616-08-035; 616.216.1-089.87
Шкорботун Я. В. [1, 2]

ПОРІВНЯННЯ ЧАСТОТИ ВИЯВЛЕННЯ ОКРЕМИХ РЕНТГЕНОЛОГІЧНИХ ОЗНАК ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОМУ СИНУСИТІ ГРИБКОВОГО ТА НЕГРИБКОВОГО ҐЕНЕЗУ

[1]Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика, Київ, Україна
[2]Державна наукова установа «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, Київ, Україна

lorkiev@ukr.net

Основним методом передопераційної діагностики грибкових тіл є комп'ютерна томографія. Рентгенологічним маркером, що дозволяє ідентифікувати хронічний синусит грибкового генезу є затемнення з гіперінтенсивними включеннями. Чутливість вказаного критерію при грибкових тілах складає близько 80%. Також, маркером хронічного риносинусита, що важко піддається лікуванню є реактивні зміни кісткової стінки синуса – «остеїт». Проте вказаний рентгенологічний симптом зустрічається також і при синуситах, що супроводжуються грибковими тілами, хоча у цих випадках, як відомо, після хірургічного втручання переважно відмічається повне одужання.

Мета дослідження – вивчити частоту виявлення рентгенологічних ознак остеїту та ділянок підвищеної рентгенологічної щільності в просвіті верхньощелепних синусів у пацієнтів із хронічними синуситами грибкової та негрибкової етіології, з метою уточнити діагностичну значимість цих симптомів в диференційній діагностиці генезу виявленої патології синусів.

Представлено результати ретроспективного вивчення даних комп'ютерної томографії 60 осіб з діагнозом хронічний верхньощелеповий синусит (30 – негрибкового походження та 30 – із виявленим інтраопераційно в просвіті синусу грибковим тілом).

У осіб із хронічним риносинуситом негрибкової природи, гіперінтенсивні включення у просвіті синуса виявлені у 13,3% пацієнтів, а ознаки остеїту – у 36,7%, що достовірно рідше ніж у групі пацієнтів з грибковим процесом, 83,3% та у 80% відповідно ($p < 0,05$).

При чому, наявність обоих вищевказаних симптомів спостерігалось у 63,3% обстежених з групи хронічного риносинсита при наявності грибкового тела в просвіті синуса та у 6,7% випадків хронічного риносинуситу негрибкової етіології.

Вираженість остеїту згідно KOS, у пацієнтів із наявністю грибкового тіла в синусі – 0,71±0,15 балів, а у осіб без наявності грибка – 0,55±0,2.

Частота виявлення рентгенологічних ознак остеїту у пацієнтів з хронічним синуситом з грибковими тілами верхньощелепного синусу складає 80%, що співставимо з частотою виявлення гіперінтенсивних включень в просвіті синуса у цих пацієнтів (83,3%), і є суттєво більшою, ніж у пацієнтів з хронічним синуситом не грибкової етіології. Наявність рентгенологічних ознак остеїту кісткової стінки верхньощелепного синусу при комп'ютерній томографії необхідно розцінювати як додатковий симптом в диференційній діагностиці верхньощелепного синуситу грибкової природи.

Ключові слова: хронічний синусит, остеїт, грибкове тіло, гіперінтенсивні включення, комп'ютерна томографія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є фрагментом планової НДР «Клініко-морфологічне обгрунтування малоінвазивних періост-зберігаючих хірургічних технологій в лікуванні пацієнтів з патологією верхньощелепного синуса», № державної реєстрації 0119U101904.

Вступ. Одним із маркерів хронічного запального процесу приносових синусів, які важко піддаються лікуванню (recalcintrant sinusitis) є наявність рентгенологічних ознак остеїту [1, 2]. Остаточно патогенез запалення кісткової тканини на сьогоднішній день не встановлено, вважається, що остеїт розвивається вторинно внаслідок тривалого запалення мукоперіосту та залучення в подальшому безпосередньо кісткової тканини [3, 4]. Рентгенологічні критерії наявності остеїту при синуситах наступні: потовщення кісткової тканини, зменшення її щільності відносно інших ділянок (як правило порівнюють з протилежною стороною), збереження кортикальної пластинки, щільність якої зменшується [2].

За даними літератури частота залучення кістки (розвиток остеїту) у пацієнтів із хронічним риносинуситом складає близько 51%, при цьому у пацієнтів у котрих застосовувалось лише консерва-

тивне лікування – 36%, а у випадках з хірургічним лікуванням – 76% [5].

Наявність остеїту відносять до ознак синуситів, які важко піддаються лікуванню [4, 5], разом з тим запальні зміни структури кісткової стінки синусів відмічається також і у пацієнтів із неінвазивними формами синуситу грибкової етіології, у яких, як відомо, хірургічне втручання дозволяє досягти одужання [3].

До рентгенологічних ознак синуситу грибкової природи належить наявність затемнення в просвіті синусу із характерними включеннями часток підвищеної променевої щільності – «зоряне небо» [6]. Інколи відмічається більш компактне розміщення ділянки «затемнення», яке більш характерне для сторонніх тіл одонтогенної природи, зумовлене включенням до складу стоматологічних матеріалів рентгенконтрастних маркерів, які переважно розміщені в центрі грибкового тіла [7].

Пошук діагностичних критеріїв, які б дозволили підвищити ефективність виявлення грибкових тіл на доопераційному етапі, є актуальним завданням ринології [8].

На наш погляд, для поліпшення діагностики хронічного риносинуситу грибкової етіології та грибкових тіл зокрема, доцільним є вивчення частоти виявлення рентгенологічних ознак остеїту та гіперінтенсивних включень в просвіті синуса при хронічних синуситах із наявністю грибкових тіл та без таких, що дозволить визначити діагностичну цінність поєднання вказаних симптомів і підвищить інформативність методу комп'ютерної томографії при виявленні грибкових тіл.

Мета дослідження. Вивчити частоту виявлення рентгенологічних ознак остеїту та ділянок підвищеної рентгенологічної щільності в просвіті верхньощелепних синусів у пацієнтів із хронічними синуситами грибкової та негрибкової етіології, що дозволить уточнити діагностичну значимість цих симптомів в диференційній діагностиці генезу виявленої патології.

Матеріал та методи дослідження. Було проведено ретроспективне вивчення даних комп'ютерної томографії 60 осіб з діагнозом хронічний риносинусит, які були оперовані в ДНУ «НПЦ ПКМ ДУС» у 2018-2020 роках. Всі пацієнти були розподілені на 2 групи, які формувались в залежності від інтраопераційних знахідок. До першої групи були віднесені 30 осіб, у яких під час хірургічного втручання ознак грибкового процесу в синусі не спостерігалось, до другої – 30 пацієнтів, у котрих було виявлене грибкове тіло в просвіті оперованого синусу.

Дослідження проведене відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997). Вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Критерієм включення в групу досліджуваних була наявність «затемнення» просвіту верхньощелепного синусу внаслідок наявності в синусі хронічного запального процесу. Критерій виключення – наявність кіст у верхньощелепному синусі.

Групу контролю склали 20 осіб без ознак патології синусів (практично здорові особи).

В **табл. 1** представлені дані щодо розподілу пацієнтів по групах за віком та статтю.

Таблиця 1 – Розподіл пацієнтів за віком та статтю

Групи	Вік M±m	Стать %, (ДІ 95)	
		Чоловіки	Жінки
Група 1 Хронічний синусит (N=30)	38,1±1,6	53,3% (34,3; 71,7)	46,7% (28,3;65,7)
Група 2 Хронічний синусит грибкової природи (N=30)	37,8±1,8	56,7% (37,4;74,5)	43,3% (25,5;62,6)
Контрольна група (N=20)	35,0±1,6	55,0% (31,5;76,9)	45,0% (23,1;68,5)
	P_{1-2} ≥0,05 P_{1-3} ≥0,05 P_{2-3} ≥0,05	P_{1-2} ≥0,05 P_{1-3} ≥0,05 P_{2-3} ≥0,05	P_{1-2} ≥0,05 P_{1-3} ≥0,05 P_{2-3} ≥0,05

Як видно з **табл. 1**, досліджувані групи є репрезентабельними за зазначеними показниками.

Рентгенологічне дослідження хворих проводилось за допомогою конусно-променевого комп'ютерного томографа (КПКТ) i-CAT Gendex CB-500 із застосуванням програми для візуалізації DICOM зображень RadiAnt DICOM Viewer.

При аналізі даних КПКТ верхньої щелепи враховувався стан кісткової стінки верхньощелепного синусу (наявність ділянок остеїту), оцінювались особливості затемнення просвіту синуса (частка просвіту синуса, що затемнена), наявність включень підвищеної рентгенологічної щільності та стан ділянки остіомеатального комплексу (ОМК). Ми визначали товщину кісткової стінки верхньощелепного синусу в ділянці асиметричного потовщення в порівнянні з протилежною стороною та її рентгенологічну щільність в одиницях Хаунсфілда. Ступінь змін кісткової стінки верхньощелепного синусу при остеїті оцінювався за шкалою Kennedy – KOS (Kannedy Osteitis Score) [9].

Статистична обробка отриманих в ході дослідження результатів здійснювалася за допомогою пакету для аналізу статистичних даних SPSS (Satistical Package for the Social Sciences). Отримані дані опрацьовувалися методами варіаційної статистики з розрахунком статистичної значимості (достовірності) відмінностей між групами контролю і групами дослідження. З цією метою використовувалися методи параметричного (t критерій Ст'юдента), та непараметричного статистичного аналізу (критерій χ2). Довірчий інтервал (ДІ) прийнятий за 95% – розрахований за методом Вілсона з корекцією на неперервність, граничний ризик похибки – менший за 5% (p <0,05) [10].

Результати дослідження та їх обговорення. Дані про частоту виявлення рентгенологічних ознак, що притаманні пацієнтам з хронічним риносинуситом («затемнення» верхньощелепного синусу, наявність ділянок остеїту, наявність гіперінтенсивних включень у просвіті синуса) у осіб в групах порівняння представлені в **табл. 2.**

Як видно з **табл.** 2, частота виявлення гіперінтенсивних включень у враженому синусі запальним процесом грибкової природи (група 2) є суттєво вищою (83,3%), ніж у пацієнтів з хронічним риносинуситом (група 1) – 13,3%. У осіб групи контролю патологічних змін в синусах не відмічалось.

Необхідно зазначити, що гіперінтенсивні включення у пацієнтів 1-ї групи знаходились переважно у латеральних відділах синуса, зокрема в альвеолярній бухті і були зумовлені стороннніми тілами синусів одонтогенного генезу – пломбувальним матеріалом або ж остеофітами. У осіб другої групи зони підвищеної рентгенологічної щільності розміщувались частіше в центральних відділах «затемнених» ділянок синусу, більш віддалено від його стінок.

У осіб із хронічним риносинуситом негрибкової природи, гіперінтенсивні включення у просвіті синуса виявлені у 4 з 30 пацієнтів (13,3%), а ознаки остеїту – у 11 (36,7%), що достовірно рідше, ніж у групі пацієнтів з грибковим тілом – 83,3% та у 80% відповідно (p <0,05).

Поєднання вищевказаних рентгенологічних ознак відмічено у осіб 1-ї групи в 6,7 %, а у пацієнтів другої групи, з грибковим риносинуситом відмічалось у 63,3% випадків.

Вираженість остеїту за ступенем потовщення кістки стінки верхньощелепного синуса згідно KOS була наступною: у пацієнтів із наявністю грибкового тіла в синусі – 0,71±0,15 балів, у осіб без наявності грибка – 0,55±0,2.

Дані щодо розподілу пацієнтів за вираженістю остеїту стінки верхньощелепного синусу в досліджуваних групах наведено в **табл. 3**.

Дані **табл. 3** свідчать про те, що розподіл пацієнтів із хронічним риносинуситом різної етіології за вираженістю потовщення кістки внаслідок остеїту

Таблиця 2 – Дані щодо частоти виявлення остеїту та гіперінтенсивних включень у верхньощелепному синусі пацієнтів груп порівняння та контролю

Рентгенологічний симптом	Група 1 N (%), ДІ 95%	Група 2 N (%), ДІ 95%	Група контролю N (%), ДІ 95%	Значимість відмінності
Кількість пацієнтів	30	30	20	
Затемнення просвіту верхньощелепного синусу (часткове)	15 (50,0%) 31,7;68,3	27 (90,0%) 72,3; 97,4	0 (0%) 0,0; 0,2	P1-2<0,05 P1-3<0,05 P2-3<0,05
Затемнення просвіту верхньощелепного синусу (тотальне)	15 (50,0%) 31,7;68,3	3 (10,0%) 2,6;27,7	0 (0%) 0,0;20,1	P1-2<0,05 P1-3<0,05 P2-3≥0,05
Гіперінтенсивні включення в просвіті синусу	4 (13,3%) 4,4; 31,6	25 (83,3%) 64,56;93,7	0 (0%) 0,0;20,1	P1-2<0,05 P1-3≥0,05 P2-3<0,05
Остеїт	11 (36,7%) 20,6;56,1	24 (80,0%) 60,9; 91,6	0 (0%) 0,0;20,1	P1-2<0,05 P1-3<0,05 P2-3<0,05

Таблиця 3 – Розподіл пацієнтів в досліджуваних групах за вираженістю остеїту стінки верхньощелепного синусу

Ступінь потовщення кістки	Група 1 N (%), ДІ95%	Група 2 N (%), ДІ95%	Група контролю N (%), ДІ95%	Значимість відмінності
Незначне потовщення кістки ≤3 мм	6 (20,0%) 8,4; 39,1	11 (36,7%) 20,6; 56,1	0 (0%) 0;0,2	P1-2≥0,05 P1-3<0,05 P2-3<0,05
Помірне поторщення кістки 4-5 мм	4 (13,3%) 4,4; 31,7	9 (30,0%) 15,4; 49,6	0 (0%) 0;0,2	P1-2≥0,05 P1-3≥0,05 P2-3<0,05
Виражене потовщення кістки >5 мм	1 (3,3%) 0,2; 19,1	4 (13,3%) 4,4; 31,7	0 (0%) 0;0,2	P1-2≥0,05 P1-3≥0,05 P2-3≥0,05
Всього	11 (36,7%) 20,6; 56,1	24 (80,0%) 60,9; 91,6	0 (0%) 0;0,2	P1-2<0,05 P1-3<0,05 P2-3<0,05

в цілому подібний при грибковому та негрибковому процесі в синусі.

При цьому, частота розвитку остеїту, як згадувалось вище, була суттєво більшою в групі із наявністю грибкового тіла в синусі і складала 80,0 % ДІ95% (60,9; 91,6).

Рентгенологічна щільність кісткової тканини в ділянці остеїту у всіх випадках була нижчою в порівнянні з протилежною стороною осіб з хронічним риносинуситом з грибкового тілом та без такого (**рис. 1**).

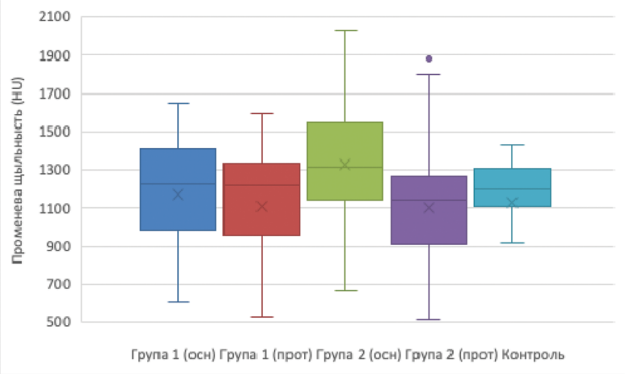


Рис. 1. Променева щільність кістки стінки верхньощелепного синусу в групах порівняння

Примітки: «осн.» – показник променевої щільності кісткової стінки у враженому синусі, «прот.» – показник променевої щільності кісткової стінки у протилежному синусі

Середня щільність кісткової тканини стінки синусу у пацієнтів 1-ї та 2-ї груп відповідно склала – 1374,8 ±60,5 HU та – 1209,8±53,1 HU, а при окремому аналізі синусів із явищами остеїту – 1206,3±69,2 HU (11 пацієнтів першої групи) та 1378,77±70,5 HU (24 пацієнти другої групи).

Щільність кісткової тканини стінки протилежного враженому верхньощелепного синуса в групах порівняння суттєво не відрізнялась: 1-а група – 1149,8±53,2 HU; 2-га група – 1180,3±58,7 HU. Щільність кісткової стінки у осіб контрольної групи склала 1189,5±89,5 HU.

Отже встановлено, що гіперінтенсивні включення в просвіті синуса відмічаються у 83,3% пацієнтів грибкового генезу в синусі та 13,3 % при хронічному риносинуситі без грибкового тіла, що узгоджується із даними інших авторів про високу значимість цієї рентгенологічної ознаки для виявлення грибкових тіл [6, 7]. Проте актуальним є питання пошуку критеріїв діагностики хронічних синуситів грибкового генезу, які б підвищили діагностичну цінність томографії [11]. З цією метою була проведено порівняння частоти виявлення променевих ознак остеїту стінок верхньощелепного синусу у осіб із наявністю грибкового тіла у його просвіті, вона склала 80,0%, що суттєво більше, ніж у пацієнтів без наявності грибкового тіла (37,7%), останні данні відповідають таким, які вказують Yamauchi T. та співавтори (2017) в своїх дослідженнях у осіб, яким не виконувались раніше хірургічні втручання. Показники частоти виявлення остеїту у осіб з грибковими тілами є дещо меншими ніж відмічають у своїх роботах інші автори [11, 12]

Встановлено, що у осіб, із грибковим риносинуситом без гіперінтенсивних включень у просвіті синуса у всіх 16,3% випадках, виявлено явища остеїту, а отже, на основі виявлення вказаної рентгенологічної ознаки можна збільшити кількість осіб у яких можна запідозрити грибкову природу процесу на 16,3%.

Таким чином, остеїт зустрічається суттєво частіше у пацієнтів із грибковими тілами верхньощелепного синусу, що супроводжуються синуситом, а тому слід вважати дану ознаку, як суттєвий діагностичний критерій.

Імовірним механізмом остеїту при синуситах грибкового походження є порушення трофіки кістки, що розвивається внаслідок періоститу під впливом біологічно-активних речовин, які виділяє грибок. Підвищення променевої щільності в ділянках остеїту свідчить про переважання в осередку запалення процесів остеогенезу над остеолізисом кісткової стінки верхньощелепного синусу.

Висновки

1. Частота виявлення рентгенологічних ознак остеїту у пацієнтів з хронічним синуситом з грибковими тілами верхньощелепного синусу складає 80%, що співставимо з частотою виявлення гіперінтенсивних включень в просвіті синуса у цих пацієнтів (83,3%), і є суттєво більшою, ніж у пацієнтів з хронічним синуситом не грибкової етіології.
2. Наявність рентгенологічних ознак остеїту кісткової стінки верхньощелепного синусу при комп'ютерній томографії необхідно розцінювати як додатковий симптом в диференційній діагностиці верхньощелепного синуситу грибкової природи.

Перспективи подальших досліджень у цьому напрямку. Подальші дослідження сприятимуть підвищенню чутливості та специфічності метода комп'ютерної томографії при діагностиці хронічних синуситів грибкової природи.

References

1. Snidvongs K, Sacks R, Harvey RJ. Osteitis in Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019; 19(5): 24. doi: 10.1007/s11882-019-0855-5

2. Jun YJ, Shin JM, Lee JY, Baek BJ. Bony Changes in a Unilateral Maxillary Sinus Fungal Ball. *J Craniofac Surg*. 2018; 29(1): e44-e47. doi: 10.1097/SCS.0000000000004010
3. Bhandarkar ND, Sautter NB, Kennedy DW, Smith TL. Osteitis in chronic rhinosinusitis: a review of the literature. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2013 May; 3(5): 355-63. PMID: 23258589. doi: 10.1002/alr.21118
4. Georgalas Ch. Osteitis and paranasal sinus inflammation: what we know and what we do not. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013; 21(1): 45-49. doi: 10.1097/MOO.0b013e32835ac656
5. Snidvongs K, McLachlan R, Sacks R, Earls P, Harvey RJ. Correlation of the Kennedy Osteitis Score to clinicohistologic features of chronic rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3: 369-375.
6. Yamauchi T, Tani A, Yokoyama S, Ogawa H. Assessment of non-invasive chronic fungal rhinosinusitis by cone beam CT: comparison with multidetector CT findings. *Fukushima J Med Sci*. 2017; 63(2): 100-105. doi: 10.5387/fms.2016-16
7. Shkorbotun VO, Shkorbotun YAV. Osoblyvosti diahnostyky hrybkovykh til navkolonosovykh synusiv yatrohennoho henezu [Features of diagnostics of fungal bodies of paranasal sinuses of iatrogenic genesis]. *Otorynolaryngholohiya.* 2019; 2: 91-92. [Ukrainian]
8. Cha H, Song Y, Bae YJ, Won TB, Kim JW, Cho SW, et al. Clinical Characteristics Other Than Intralesional Hyperdensity May Increase the Preoperative Diagnostic Accuracy of Maxillary Sinus Fungal Ball. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2020; 13(2): 157-163. doi: 10.21053/ceo.2019.00836
9. Lee JT, Kennedy DW, Palmer JN, Feldman M, Chiu AG. The incidence of concurrent osteitis in patients with chronic rhinosinusitis: a clinicopathological study. *Am J Rhinol*. 2006; 20: 278-282. doi: 10.2500/ajr.2006.20.2857
10. Grjibovski AM, Ivanov SV. Gorbatova MA. Descriptive statistics using statistica and spss software. Science & Healthcare. 2016; 1. [Russian]. Available from: https://cyberleninka.ru/article/n/opisatelnaya-statistika-s-ispolzovaniem-paketov-statisticheskih-programm-statistica-i-spss.
11. Jiang RS, Huang WC, Liang KL. Characteristics of Sinus Fungus Ball: A Unique Form of Rhinosinusitis. *Clin Med Insights Ear Nose Throat*. 2018; 11: 1179550618792254. doi: org/10.1177/1179550618792254
12. Bhandarkar ND, Mace JC SmithTL. The Impact of Osteitis on Disease Severity Measures and Quality of Life Outcomes in Chronic Rhinosinusitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2011 Sept 1; 1(5): 372-378. doi: 10.1002/alr.20068

УДК 616-08-035; 616.216.1-089.87

СРАВНЕНИЕ ЧАСТОТЫ ВЫЯВЛЕНИЯ ОТДЕЛЬНЫХ РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИХ ПРИЗНАКОВ ХРОНИЧЕСКОГО СИНУСИТА ПРИ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРОЦЕССАХ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОГО СИНУСА ГРИБКОВОГО И НЕГРИБКОВОГО ГЕНЕЗА

Шкорботун Я. В.

Резюме. Основным методом предоперационной диагностики грибковых околоносовых синусов является компьютерная томография. Рентгенологическим маркером, позволяющим идентифицировать хронический синусит грибковой природы, является затемнение просвета с гиперинтенсивными включениями. Чувствительность указанного критерия при грибковых телах составляет около 80%. Также, признаком, присущим хроническим риносинуситам, которые трудно поддаются лечению является наличие реактивных изменений костной стенки синуса - «остеит». Однако указанный рентгенологический симптом встречается также и при синуситах, сопровождающиеся грибковыми телами, хотя в этих случаях, как известно, после хирургического вмешательства преимущественно отмечается полное выздоровление пациента.

Цель исследования – изучить частоту выявления рентгенологических признаков воспаление кости и участков повышенной рентгенологической плотности в просвете верхнечелюстных синусов у пациентов с хроническими синуситами грибковой и негрибкового этиологии, с целью уточнить диагностическую значимость этих симптомов в дифференциальной диагностике генеза выявленной патологии.

Представлены результаты ретроспективного изучения данных компьютерной томографии 60 человек с диагнозом хронический риносинусит (30 – негрибкового и 30 – грибкового генеза).

У лиц с хроническим синуситом негрибкового природы, гиперинтенсивные включения в просвете синуса обнаружены у 13,3% пациентов, а признаки остеита – у 36,7%, что достоверно реже чем в группе с грибковым процессом, 83,3% и в 80% соответственно ($p < 0,05$).

Наличие обоих вышеуказанных симптомов наблюдалось у 63,3% обследованных из группы хронического риносинусита при наличии грибкового тела в просвете синуса и у 6,7 % случаев хронического риносинусита негрибковой этиологии. Выраженность остеита согласно KOS, у пациентов с наличием грибкового тела в синусе была $0,71 \pm 0,15$ балов, а у лиц без наличия – $0,55 \pm 0,2$.

Частота выявления рентгенологических признаков остеита у больных хроническим риносинуситом с грибковыми телами верхнечелюстного синуса составляет 80%, что сопоставимо с частотой выявления гиперинтенсивных включений в просвете синуса у этих пациентов (83,3%), и существенно больше, чем

у пациентов с хроническим синуситом не грибковой этиологии. Наличие рентгенологических признаков остеита костной стенки верхнечелюстного синуса при компьютерной томографии необходимо расценивать как дополнительный симптом в дифференциальной диагностике верхнечелюстного синусита грибковой природы.

Ключевые слова: хронический синусит, воспаление кости, грибковое тело, гиперинтенсивные включения, компьютерная томография.

UDC 616-08-035; 616.216.1-089.87

Comparison of the Frequency of Detection of Some Radiological Signs in Chronic Maxillary Sinusitis of Fungal and Non-Fungal Origin

Shkorbotun Ya. V.

Abstract. The one of the most informative method of preoperative diagnosis of fungal paranasal sinuses is computed tomography. The radiological marker that allows to identify chronic sinusitis of fungal origin is an eclipse with hyperintensive inclusions.

The sensitivity of this criterion for fungal ball is about 80%. In addition, a sign of recalcitrant chronic sinusitis is the presence of reactive changes in the bone wall of the sinus – «osteitis».

The purpose of the work was to study the frequency of radiological signs of osteitis and areas of increased radiological density in the maxillary sinuses of the patients with chronic sinusitis of fungal and non-fungal etiology, to clarify the diagnostic significance of these symptoms in the differential diagnostics.

Material and methods. The results of a retrospective study of computer tomography data of 60 people with chronic rhinosinusitis (intraoperative was verified fungal ball in the maxillary sinus space of 30 patients, other 30 patient had no signs of fungal etiology).

Results and discussion. In patients with chronic rhinosinusitis of non-fungal nature, hyperintensive inclusions in the sinus were found in 13.3%, and signs of osteitis were detected in 36.7%, which was significantly less common than in patients with fungal processes, 83.3% and 80,0% respectively ($p < 0,05$).

The presence of both of the radiological symptoms was observed in 63.3% of patients from the group of chronic rhinosinusitis in the presence of a fungal body in the space of the sinus and in 6.7% of cases the chronic rhinosinusitis of non-fungal etiology.

The severity of osteitis according to KOS, in patients with a fungal body in the sinus was 0.71 ± 0.15 points, and 0.55 ± 0.2 points in patients without a fungus.

The pathogenesis of osteitis in the cases of sinusitis with fungal origin is a violation of bone trophism, which develops due to periostitis after the influence of biologically active substances secreted by the fungus. The increase of radiation density in areas of osteitis indicates the predominance of osteogenesis over osteolysis in the inflammatory focus of the bone wall of the maxillary sinus.

Conclusion. The frequency of detecting radiological signs of osteitis in patients with chronic rhinosinusitis of the maxillary sinus with fungal bodies was 80%, that was comparable to the frequency of detecting hyperintense inclusions in the lumen of the sinus in these patients (83.3%), and was significantly more than in patients with chronic sinusitis nonfungal etiology.

The presence of radiological signs of osteitis of the bone wall of the maxillary sinus in computed tomography should be regarded as an additional symptom in the differential diagnosis of maxillary sinusitis of fungal origin.

Keywords: chronic sinusitis, osteitis, fungal ball, hyperintensive inclusions, computed tomography.

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

Стаття надійшла 17.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.208
UDC 614.7: 548.815/.819:616-074-053.2
Antonova O. V., Zemlyakova T. D., Bezub O. V.

BIOCHEMICAL SIGNS OF CHILDREN'S MICROSATURNISM

State Institution «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», Dnipro, Ukraine

antonovlad@gmail.com

For industrialized areas, the problem of the anthropogenic pollution of the environment is not only relevant, but it also exacerbates at a qualitatively new level due to a significant deterioration of almost all the indicators of the population health, especially children's health. Among the wide variety of the factors that affect the people, the leading place belongs to the chemical one, in the spectrum of which the special place is occupied by the heavy metals and such a global and potentially dangerous toxicant as lead is on the first place.

The purpose of research was to assess the low-dose effect of lead on the microelement state and prenosological indicators of the health of preschool children living under conditions of constant exposure to it.

Material and methods. The obtained data testify to the constant presence of lead in environmental objects city Dnepr in concentrations for the most part do not exceed permissible ones, however, in 1.5-1.6 times higher than in unpolluted areas. Hygienic monitoring of the content of lead, copper and zinc in the air, water and food products of two industrial regions of the city of Dnipro and a "conditionally clean" region of a non-industrial city were carried out. The degree of influence of lead load was estimated with using a dose-dependent approach using biomonitoring and specific biochemical parameters. To assess the prenosological state of health of the child population, 46 and 57 children from preschool institutions in the observation areas aged 5 to 6 years old and 20 children from the control area were simultaneously examined according to a similar scheme.

Results and discussion. The average content of lead in the blood of 70-100% of children from the industrial areas is 1.6-5 times higher than the standard and 9.5-30 times higher than the control one. In the urine of 33-66% of the surveyed children from the industrial areas and 12% of children from the control one the lead concentration is 6.4-12.8 times higher than the standard. Hair of preschoolers contains lead in concentrations that correspond to the permissible level, but 2-3.5 times higher than that of children in the control area, found in 73-78% of those surveyed. The concentration of lead in the teeth of children from industrial regions is 4.6 times higher than the normative level recommended by the World Health Organization, and in nails it is 3.2 times higher than the background values. The content of copper in all biosubstrates of children is determined at the physiological level, and zinc is lower by 49-80%. The increased content of lead in biosubstrates is accompanied by an increase of the activity of δ-ALA in the urine of children from the industrial areas by 1.2 and 1.9 times compared with the recommended norm, it was observed in 51-89% of the examined.

Conclusion. The revealed biochemical disorders in the organism of children indicate the beginning of the development of microsaturnism, which, on the background of violations of the microelement status, is the ground for the search for effective measures of reducing the "lead pressure" on the health of the child population.

Keywords: environment, lead, children's health, biosubstrates.

Research relation to the programs, plans, and department themes. The work is a fragment of the research "Hygienic diagnostics of the formation of ecologically dependent microelements in the population of the industrial region and their prevention". The state registration number is 0114U005582.

Introduction. The constant increase of technology-related impact on the human health is an inherent part of industrialized areas [1, 2], on the other hand, the lack of vital elements in the environment contributes to the deterioration of public health. Widespread chemical environmental toxicants include lead, which is included by the WHO in the list of priority pollutants, the so-called "black dozen" [3, 4]. Taking into account

the fact that lead is able to accumulate and remain in the body for a long time, it is especially dangerous for children [5]. Nowadays it is also important to identify regional features of the microelement status of children, who are living in the conditions of constant pollution by heavy metals (HM), including the lead and to establish the degree of its impact on the body to develop the recommendations for the prevention measures of environment-related conditions in children. It is important to note that the prolonged intake of this toxicant in the body mostly occurs in concentrations that do not exceed the relevant hygienic standards. However, high cumulative properties, active involvement in the metabolic processes and enough long period of elimination cause a permanent increase of its content in the body. That's why, one of the promising areas in this context is the study of biological media of the human body, which, due to the increased sensitivity and selectivity of chemical analysis can be reliable and informative bioindicators that more accurately reflect changes in the human health.

The purpose of the research was to evaluate the low-dose effects of lead on micronutrient status and pre-nosological health indicators of preschool children's health, who are living in the conditions of its constant exposure.

Material and methods of research. Hygienic monitoring and comparative characterization of the lead, copper and zinc content in the various life-supporting objects of the environment: atmospheric air, water and food of two industrial districts of Dnipro and "conditionally clean" area of non-industrial city, which was selected as a control, during 15 years. To assess the pre-nosological state of health of the child population, 46 children from one of the children's preschool institutions (CPI) of Dnipro of the first industrial district and 57 children of CPI of the second one, aged from 5 to 6 years were examined at the same time. To compare determinant of health of the children from industrialized areas, an assessment of 20 children of the control area was conducted according to the similar scheme. The choice of children population was done due to the significant intensity of metabolic processes due to its intensive growth and development in combination with infantility of regulatory systems, which caused the significant sensitivity to the chemical environmental factors. The above-listed, in combination with a probable deficiency of essential elements in the child's body at this important age, conduct the reduction its resistance and ability to adapt to the environment.

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). Parents of each study patient signed an informed consent to participate in the study and all measures to ensure anonymity of patients were taken.

Considering that the most informative markers of the influence of chemical elements in ecological and hygienic researches and early clinical diagnosis of microelementosis are those tissues and organs that are able to deposit and accumulate these elements, the content of lead, copper and zinc were found out in children's indicator bioenvironments: venous blood, hair, baby teeth, nails. The choice of selected bioenvironments was, firstly, due to the fact that microelement composition of blood and urine were the first to respond to increasing levels of chemical elements [6], secondly, due to the fact that nails, baby teeth and hair were informative material for a long-term HM income through the special mechanism of microelement actions: they rigidly fixed the composition and ratio of substances that got into them during their growth [7].

The studies were performed by atomic absorption spectrophotometry on an atomic absorption spectrophotometer (AAS-1N) in the propane-butane-air mixture and inductively coupled plasma spectrometry according to the existing methods [8, 9]. To study the effect of the lead on the body of children, a biochemical marker of its constant exposure - the content of delta-aminolevulinic acid in urine (δ-ALA) was studied. The concentration of δ-ALA in urine increases in proportion to the increase of lead in the blood, due to its ability to block SH - groups of enzymes of porphyrin metabolism, and therefore this enzyme is classified as an early and specific indicator of microsaturnism. Determination of δ-ALA activity in urine was performed by biochemical method [10]. The analysis of the results was performed in comparison with existing physiological norms [8].

Statistical processing of research results included the calculation of the primary statistical indicators; identification of differences between groups on statistical grounds; establishing the relationship between variables using the licensed software packages for statistical analysis Statistica v.6.1 (StatsoftInc., USA, license number AJAR909E415822FA), Microsoft Excel. Pearson and Spearman correlation coefficients were used to determine the relationships between the studied traits. Correlations were considered statistically significant at $p < 0.05$ [11].

Research results. During the hygienic monitoring of lead, copper and zinc it was found that in the air of the monitored residential areas of the industrial city metals were detected in the concentrations that did not exceed the maximum allowable concentrations on average, except for copper, where the concentration

exceeded by 4.3 times. At the same time, the results of research of the lead content in the air of the monitored areas in comparison with the control one indicated its statistically significant excess of both maximum and average monthly concentrations ($p < 0.001$).

Comparing our results with the average data of other industrial cities, it was determined that the content of copper and zinc in the atmosphere of the observation areas exceeds 1.5-2 times the corresponding data in unpolluted areas [12].

In the tap water of the observation areas, lead, copper and zinc were registered in concentrations that were not higher than the corresponding TLV on average annual values. In some periods, the lead content in the water of industrial areas was observed at the level of the TLV. At the same time, the concentrations of these metals exceeded the literature data for drinking water from the surface water intakes in technologically uncontaminated areas in 16; 1.5; and 3 times, respectively [13].

The results of the analysis of HM content in the regional food products show that lead is constantly detected, but in concentrations not exceeding the TLV, except for the group of dietary fats (2.5 times). There was a significant ($p < 0.05$) excess of the average annual concentrations of the lead in the local food products of industrial areas compared to the control one. The obtained results of the lead content in the food coincided with similar data of other authors for the industrial areas [14]. Moreover, the microelement composition of food did not correspond to the biological value. Thus, if the concentrations of copper were at the lower levels of biological values, the zinc content was up to 5 times lower than the biological norm [15]. In contrast to the results of the study of lead in products of the control area, the inverse pattern of copper content was found: content of fats was increased by 1.7 times and zinc content was by 1.2-2 times higher in meat and milk, respectively, compared with products of the industrial areas.

From the standpoint of the toxicokinetic patterns, biomonitoring of abiotic metals in different biosubstrates has different informativeness regarding the time of entry of these substances into the body. Thus, if the blood is an indicator of the recent arrival, the urine – of the long-termed one. This fact is mainly due to the renal route of excretion of HM from the body, for example, 75% of lead is excreted by this way [1]. In the analysis of the obtained results, the increased content of lead in the biosubstrates of the examined children of industrial areas has been found. These data confirmed the regular intake of the lead from the various environmental objects, which in different ways forms its complex effect on the child's body and could further lead to the manifestation of symptoms of saturnism. Thus, the reference content of lead in the blood of the examined children, residents of the first industrial district, was by 1.6 times, the second was almost 5 times higher than the normative level ($p<0.001$). In the blood of children from the control area, lead was determined in an average amount that corresponded to the limits of physiological fluctuations and background values in children of uncontaminated areas. The average content of copper in the blood was at the physiological level in children of all areas of observation. However, the amount of zinc was below the normal level by 7-49% ($p<0.001$), which was especially dangerous against the background of increased lead content in the body, as it could conduce the formation of zinc deficiency in children [16].

Our previous studies [5, 12] showed that HM had different intensities of renal elimination from the body depending on the degree of their essentiality. These data were the evidence of the presence of differentiated elimination of biologically different values of HM in the body and was one of the manifestations of general biological laws of adaptation in conditions of industrial-related influences. Due to the above-listed, the results of lead content in the urine of examined children of both industrial and control areas were analyzed. The results showed that this metal was determined in concentrations higher than the normative [13, 17] by 6.4-11.2-12.8 times ($p<0.001$), respectively, which could be regarded as a metal carrier or the initial stage of intoxication of the body.

These data were typical for 33-66% of preschoolers in the industrial areas and 12% of the control one. The fact that the lead content in the urine of children from the relatively clean area also exceeded the norm may be the evidence of the long-term intake of small concentrations of this xenobiotic from the environment. In terms of copper and zinc, their average concentrations in children of different areas were at the level that exceeded the limits of physiological fluctuations, which confirmed the assumptions about the antagonistic interaction of these microelements with lead.

The hair of the monitored preschoolers of industrial districts contained lead in concentrations that were by 2-3.5 times higher than in children of the control district, but were at the limiting level of 8-9 μg/g recommended by I. M. Trachtenberg and others [18, 19].

It should be emphasized that 73-78% of the surveyed children in industrial areas had a higher content of lead in their hair than the standard. The average content of zinc in the hair of children of the second industrial area was 80% of physiological value, in the hair of children of the first area the concentration of zinc was even lower and comprised 40%. The copper content was normal in the first area, and in the second was 48% of norm. Deficiency of micronutrients in chil-

dren was probably associated with their deficiency in children's nutrition, which was unbalanced, as well as with some metabolic disorders in the body due to biological antagonism of these vital elements with lead [16, 18].

Studies showed that the lead content in the nails of children in the industrial areas was 3.2 times higher than the normative values. The content of copper corresponds, and zinc was much lower than physiological values and data from literature sources (Cu - 11-53 μg/g, Zn - 100 μg/g) [17].

The content of lead in deciduous teeth, as a marker of long-term intake of this toxicant in children, in industrial areas exceeded the WHO recommended physiological norm by 4.6 times, in control children it was at its level [4]. The high content of lead was determined in the deciduous teeth of all examined children of the industrial areas.

The increase of the lead concentrations in the biosubstrates of the examined children was naturally accompanied by an increase of the activity of δ-aminolevulinic acid in the urine as a biochemical marker for this toxicant. Its level was higher than the recommended norm (1.6 mg/g creatinine) for children from the industrial areas by 1.2 and 1.9 times [20]. It should be emphasized that the increase in the concentration of δ-ALA was found in 51% of the surveyed children of the first industrial area and 89% of the second and indicated a tension of porphyrin metabolism in their body due to the exposure to lead. For children in the control area, this value was significantly lower. The level of δ-ALA in the urine of these children did not exceed the norm in all studies.

Discussion of the obtained results. Thus, in the conditions of industrial districts of the city there was a systematic and complex intake of such a priority regional pollutant as lead by the child's body. The fact of reducing the intake of micronutrients, especially copper and zinc, which are especially important for children's growth and development, is alarming. It should be emphasized that this circumstance, combined with the inherent biological antagonism of lead with these substances, generally potentiates its adverse effects on the health of children, which can cause the lead-associated changes [21].

Despite the relatively low external concentrations of HM in the objects of environment, such an abiotic metal as lead was determined in high concentrations in the body of children from the industrial areas, which can be explained by long-termed, constant and complex intake by body of the child with air, water, food, which forms a significant internal pollution [17, 22].

A comparative analysis of our biomonitoring data confirmed the assumption of a more significant technogenic associated load on the child's body in the industrial areas of the city.

Conclusion

1. On the basis of long-term observations, we gave a hygienic assessment of the aspects of lead migration and certain metals in the system "source of pollution - environment - the child's body".
2. We determined a statistically significant ($p<0.001$) excess of lead content in the biosubstrates of children from the industrial areas compared with control area children: from 15.6 μg/dl to 45.9 μg/dl in the blood, from 0.16 μg/ml to 0,32 mcg/ml in urine, from 5 mcg/g to 23.23 mcg/g in deciduous teeth, which was 5-7 times higher than the existing standards and was found in 50-100% of examined children, which proved the technogenic origin of the lead.
3. A certain deficiency of essential microelements, such as copper and zinc, increased the negative impact of lead on the body of one of the most sensitive parts of the population, children.
4. The obtained data on the relationship between the accumulation of macro- and micronutrients in children's biosubstrates and the ecological state of the environment in the place of residence of these children significantly expanded the possibilities of managing public health by correcting micronutrient imbalance.

Prospects for further research. The results of the conducted research allowed to scientifically substantiate the need for the further research on the development and implementation of effective measures to prevent the negative effects of lead on children of the industrial contaminated areas, in order to increase the adaptive reserves, accelerate rehabilitation and improve the health of children.

References

1. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol*. 2014 Jun; 7(2): 60-72. doi: 10.2478/intox-2014-0009
2. Boev VM, Boev MV, Tulina LM, Neplokhov AA. Determinirovannye ekologicheskie faktory riska dlya zdorovya naseleniya monogorodov [Deterministic environmental risk factors for the health of the population of single-industry towns]. *Analiz riska zdorovyu*. 2013; 2: 39-44. [Russian]
3. Kundiev YuI, Trakhtenberg IM. *Khimicheskaya bezopasnost v Ukraine* [Chemical safety in Ukraine]. K: VD «Avitsena»; 2007. 71 s. [Russian]
4. Agadzhanyan NA, Skalnyy AV, Detkov VYu. Elementnyy portret cheloveka: zabolevaemost, demografiya i problema upravleniya zdorovem natsii [Elemental portrait of a person: incidence, demography and the problem of managing the health of the nation]. *Ekologiya cheloveka*. 2013; 11: 3-12. [Russian]

5. Antonova OV, Zemlyakova T.D. Biomonitoring of lead in children organism as marker of its technogenic intake. *Aktualni problemi transportnoyi meditsini*. 2016; 2: 63-66.
6. Kushnareva MV, Yureva EA, Keshishyan ES. Soderzhanie khimicheskikh elementov v moche u zdorovykh novorozhdennykh i detey s perinatalnoy patologiey [The content of chemical elements in urine in healthy newborns and children with perinatal pathology]. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2015; 60(2): 37-41. [Russian]
7. Kupraszewicz E, Brzóska MM. Excessive ethanol consumption under exposure to lead intensifies disorders in bone metabolism: A study in a rat model. *Chemico-Biological Interactions.* 2013; 203(2): 486-501. doi: 10.1016/j.cbi.2013.01.002
8. Andrusishina IN, Lampeka EG, Golub IA, Straub OV, Ermakova OV. Spektralnye metody otsenki soderzhaniya makro- i mikroelementov v biologicheskikh sredakh cheloveka v norme [Spectral methods for assessing the content of macro- and microelements in human biological media in normal conditions]. *Mikroelementy v medits ine.* Materialy III mezhdunar nauch-prakt konf. Orenburg; 2011. 2011; 12(3-4): 35-42. [Russian]
9. *Atomno-absorbtsiyni metodi viznachennya makro- ta mikroelementiv u biologichnikh seredovishchakh pri porushenni yikh obminu v organizmi lyudini* [Atomic absorption methods for the determination of macro- and microelements in biological media in violation of their metabolism in the human body]. Metod rek. Ed by VF Demchenko, et al. K: Avitsena; 2010. 59 s. [Ukrainian]
10. Moskvyak NV. Monitoring stanu zdorov'ya shkolyariv molodshikh klasiv m. Lvova [Monitoring of Junior Schoolchildren Health State in the City of Lviv]. *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2015. № 3. C. 64-67. [Ukrainian]
11. Antomonov MYu. *Matematicheskaya obrabotka i analiz mediko-biologicheskikh dannykh* [Mathematical processing and analysis of medical and biological data]. K; 2017: 578 s. [Russian]
12. Biletska EM, Onul NM, Antonova OV. Contamination of industrial city atmospheric air as an actual ecological and hygienic problem. *Nauka i studia*. 2014; 8(118): 35-42.
13. Stus VP, Biletska EM, Golovkova TA. Kharakteristika renalnoyi eliminatsiyi vazhkikh metaliv u meshkantsiv industrialno rozvinenogo regionu [Characteristics of renal elimination of important metals in sackcans of an industrialized region]. *Medichni perspektivi*. 2010; 4: 1-10. [Ukrainian]
14. Suldina TI. Soderzhanie tyazhelykh metallov v produktakh pitaniya i ikh vliyanie na organizm [The content of heavy metals in food and their effect on the body]. *Ratsionalnoe pitanie, pishchevye dobavki i biostimulyatory*. 2016; 1: 136-140. [Russian]
15. *Mediko-biologichni vimogi i sanitarni normi yakosti prodovolchoyi sirovini i produktiv kharchuvannya* [Medical and biological standards and sanitary standards for the quality of food products]. K; 1989. 185 s. [Ukrainian]
16. Cantoral A, Téllez-Rojo MM, Levy TS, Hernández-Ávila M, Schnaas L, Hu H, et al. Differential association of lead on length by zinc status in two-year old Mexican children. *Environ Health*. 2015 Dec 30; 14: 95. doi: 10.1186/s12940-015-0086-8
17. Rafikova YuS, Semenova IN, Suyundukov YaT. Rezultaty biomonitoringa mikroelementov u detey gornorudnogo regiona Bashkortostana [Results of biomonitoring of trace elements in children of the mining region of Bashkortostan]. *Gigiena i sanitariya*. 2018; 97(3): 245-250. [Russian]
18. Kupchik OYu. Viznachennya deyakikh vazhkikh metaliv u volossi lyudini metodom inversiynoyi voltamperometriyi [Determination of important metals in human hair by the method of inversion voltammetry]. *Visnik Prikarpatskogo natsionalnogo universitetu imeni Vasilya Stefanika*. 2014; 18: 51-54. [Ukrainian]
19. Trakhtenberg IM, Levitskiy YeL. Genotoksichna diya potentsiyno nebezpechnikh khimichnikh spoluk [Genotoxic action of potentially insecure chemical spoluk]. *Visnik NAN Ukrayini*. 2016; 7: 27-42. [Ukrainian]
20. Trakhtenberg IM, Biletska EM, Demchenko VF. Svinets v umovakh promislovikh mist: zovnishnya ekspozitsiya, biomonitoring, markeri diyi ta efektu, profilaktika [Lead in the minds of industrial places: the call of the exhibition, biomonitoring, markers for the effectiveness, prevention]. *Dovkillya ta zdorov'ya*. 2002; 3: 10-12. [Ukrainian]
21. Antonova OV. The disbalance of the microelement status of children population as result of antropogenic pollution of environment. *Scientific achievements of modern society. Abstracts of the 4th International scientific and practical conference.* Liverpool UK: Cognum Publishing House; 2019. p. 21-27.
22. Antonova OV, Zemlyakova TD. Biotic and abiotic metals in the organism of children of the industrial region. *Dynamics of the development of world science. Abstracts of the 4th International scientific and practical conference.* Vancouver Canada: Perfect Publishing; 2019. p. 664-666. Available from: http://sci-conf.com.ua

УДК 614.7: 548.815/.819:616-074-053.2

БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ ДИТЯЧОГО МІКРОСАТУРНІЗМУ

Антонова О. В., Землякова Т. Д., Безуб О. В.

Резюме. *Метою роботи* було оцінити низькодозовий вплив свинцю на мікроелементний стан та донозологічні показники здоров'я дітей дошкільного віку, які мешкають в умовах постійного його впливу.

Проведено гігієнічний моніторинг вмісту свинцю, міді та цинку в атмосферному повітрі, воді та продуктах харчування двох промислових районів м. Дніпро та «умовно чистого» району непромислового міста. Для оцінки донозологічного стану здоров'я дитячого контингенту одночасно обстежено 46 та 57 дітей з дитячих дошкільних закладів районів спостереження віком від 5 до 6 років та 20 дітей контрольного району за аналогічною схемою.

Середній вміст свинцю в крові 70-100% дітей промислових районів в 1,6-5 разів вище нормативного і у 9,5-30 разів - контрольного. У сечі 33-66% обстежених дітей промислових районів і 12% дітей контрольного концентрації свинцю вище нормативу у 6,4-12,8 разів. Волосся дошкільнят містять свинець в концентраціях, які відповідають допустимому рівню, але в 2-3,5 рази вищі, ніж у дітей контрольного району, що виявлено у 73-78% обстежених. Концентрація свинцю в зубах дітей промислових районів за середніми значеннями у 4,6 рази вища за нормативного рівня, рекомендованого Всесвітньою організацією охорони здоров'я, а в нігтях - у 3,2 рази перевищує фонові значення. Вміст міді в усіх біосубстратах дітей визначений на рівні фізіологічного, а цинку – нижчий на 49-80%. Підвищений вміст свинцю в біосубстратах супроводжується збільшенням активності δ-АЛК в сечі у дітей промислових районів в 1,2 і 1,9 рази у порівнянні з рекомендованою нормою, що спостерігалося у 51-89% обстежених.

Виявлені біохімічні порушення в організмі дітей свідчать про початок розвитку мікросатурнізму, що на фоні порушень мікроелементного статусу, є обґрунтуванням пошуку ефективних засобів зниження «свинцевого пресингу» на здоров'я дитячого населення.

Ключові слова: довкілля, свинець, здоров'я дітей, біосубстрати.

УДК 614.7: 548.815/.819:616-074-053.2

БИОХИМИЧЕСКИЕ ПОКАЗАТЕЛИ ДЕТСКОГО МИКРОСАТУРНИЗМА

Антонова Е. В., Землякова Т. Д., Безуб О. В.

Резюме. *Целью работы* было оценить низкодозовое влияние свинца на микроэлементное состояние и донозологические показатели здоровья детей дошкольного возраста, проживающих в условиях постоянного его воздействия.

Проведен гигиенический мониторинг содержания свинца, меди и цинка в атмосферном воздухе, воде и продуктах питания двух промышленных районов г. Днепр и «условно чистого» района непромышленного города. Для оценки донозологического состояния здоровья детского контингента одновременно обследовано 46 и 57 детей из детских дошкольных учреждений районов наблюдения в возрасте от 5 до 6 лет и 20 детей контрольного района по аналогичной схеме.

Среднее содержание свинца в крови 70-100% детей промышленных районов в 1,6-5 раз выше нормативного и в 9,5-30 раз – контрольного. В моче 33-66% обследованных детей промышленных районов и 12% детей контрольного концентрации свинца выше норматива в 6,4-12,8 раз. Волосы дошкольников содержат свинец в концентрациях, которые соответствуют допустимому уровню, но в 2-3,5 раза выше, чем у детей контрольного района обнаружено в 73-78% обследованных. Концентрация свинца в зубах детей промышленных районов по средним значениям в 4,6 раза выше нормативного уровня, рекомендованного Всемирной организацией охраны здоровья, а в ногтях – в 3,2 раза превышает фоновые значения. Содержание меди во всех биосубстратах детей определен на уровне физиологического, а цинка – ниже на 49-80%. Повышенное содержание свинца в биосубстратах сопровождается увеличением активности δ-АЛК в моче у детей промышленных районов в 1,2 и 1,9 раза по сравнению с рекомендуемой нормой, наблюдалось в 51-89% обследованных.

Выявленные биохимические нарушения в организме детей свидетельствуют о начале развития микросатурнизма, что на фоне нарушений микроэлементного статуса, является обоснованием поиска эффективных средств снижения «свинцового прессинга» на здоровье детского населения.

Ключевые слова: окружающая среда, свинец, здоровье детей, биосубстраты.

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

Стаття надійшла 06.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.214
УДК 616.31+614.251:579.61+614.446.6
Горзов Л. Ф., Кривцова М. В., Костенко Є. Я., Калиняк М. М.

МІКРОБНИЙ СКЛАД ПОВІТРЯ КАБІНЕТІВ СТОМАТОЛОГІЧНОГО ПРОФІЛЮ ЯК ФАКТОР ПОШИРЕННЯ ВНУТРІШНЬОЛІКАРНЯНИХ ІНФЕКЦІЙ

ДВНЗ «Ужгородський національний університет», Україна
liudmyla.horzov@uzhnu.edu.ua

Повітряне середовище приміщень лікувальних установ відіграє значну роль в поширенні збудників ряду нозокоміальних інфекцій. В наш час в умовах епідеміологічної ситуації, щодо Covid-19, все більше уваги приділяють питанням мікробіологічної оцінки якості повітря в установах медичного профілю. Постійна циркуляція патогенної і умовно-патогенної мікрофлори і пов'язана з цим потенційна небезпека інфікування медичного персоналу обумовлена специфікою робочого процесу в стоматології.

Метою даного дослідження було проведення санітарно-мікробіологічного дослідження повітря.

Проводили відбір проб седиментаційним методом в 14 кабінетах стоматологічних клінік. Чашки Петрі з поживними середовищами *м'ясопептонний агар* та жовтковосольовий агар ставили на горизонтальну поверхню на рівні органів дихання людини. Кількість мікроорганізмів, що виросли на поживному середовищі, підраховували через 24 години інкубації.

Встановлено, що у досліджених приміщеннях, загальне мікробне число варіювало від 756±0,8 КУО/1м^3 до 6497±3,4 КУО/1м^3. Таким чином тільки у 4 кабінетах повітря за мікробіологічними критеріями було чистим, у 3 – сумнівним і у – 6 забрудненим. Аналіз наявності санітарно-показових мікроорганізмів показав, що у 2 кабінетах у повітрі не виявлено *S. aureus*, у інших – кількість стафілококу варіювала від 2 до 8 КУО/1м^3. Мікроскопічні гриби не виявляли тільки у 4 кабінетах. У інших приміщеннях, кількість мікроскопічних грибів варіювала від 12 до 345 КУО/м^3.

Саме тому, особливого значення набуває систематична оцінка повітряного середовища у стоматологічних кабінетах та розробка системи ефективного моніторингу та заходів профілактики аерогенної передачі збудників інфекційних хвороб.

Ключові слова: внутрішньолікарняна інфекція, мікробіота, повітря, стоматологічна клініка.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Впровадження сучасних матеріалів та технологій в стоматологічну практику, № державної реєстрації 0119U102057.

Вступ. Повітряне середовище приміщень лікувальних установ відіграє значну роль в поширенні збудників ряду нозокоміальних інфекцій, в першу чергу коагулазопозитивних стафілококів, а також респіраторних вірусів і збудників деяких мікозів [1].

Все більше уваги приділяють питанням мікробіологічної оцінки якості повітря лікувальних установ у зв'язку із збільшеною значимістю повітряного середовища в передачі інфекційного агента в стоматологічних кабінетах. Постійна циркуляція патогенної і умовно-патогенної мікрофлори і пов'язана з цим потенційна небезпека інфікування медичного персоналу обумовлена специфікою робочого процесу в стоматології. Ця специфіка пояснюється рядом факторів: постійним контактом лікаря з інфікованою середовищем (слина, гній, кров), можливістю дрібних пошкоджень шкіри рук в зв'язку з роботою ріжучо-колючими інструментами, повітряно-крапельною передачею інфекції за рахунок надзвичайно близького і тривалого контакту з хворим в процесі лікування, що посилюється утворенням бактеріального аерозольного хмари при роботі на високошвидкісних бормашинах. Є дані про можливості аерогенного поширення грамнегативних умовно-патогенних бактерій [2].

Мета дослідження – проведення санітарно-мікробіологічного дослідження повітря в стоматологічних клініках.

Матеріал та методи дослідження. Проводили відбір проб повітря седиментаційним методом в 14 кабінетах стоматологічних клінік. Чашки Петрі з поживними середовищами МПА та ЖСА ставили на горизонтальну поверхню на рівні органів дихання людини. Витримували відкриті чашки з МПА 10 хв, чашки з ЖСА – 1 годину. Після ставили чашки у термостат з температурою 37℃. Кількість мікроорганізмів, що виросли на поживному середовищі, підраховували через 24 години інкубації. Підраховували усі колонії, що виросли на середовищі МПА, і робили перерахунок кількості бактерій на 1 м^3 повітря. Дослідження проводили у літній період [3].

Отримані дані були виражені як середнє значення ± стандартне відхилення трьох вимірювань. Тест Тьюкі застосовувався для порівняння даних; різниці вважались значними при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Встановлено, що у досліджених приміщеннях, загальне мікробне число (ЗМЧ) варіювало від 756±0,8 КУО/1м^3 до 6497±3,4 КУО/1м^3 (**табл. 1**). Згідно класифікації, чистоти повітря у приміщеннях: в 1 м^3 чистого повітря закритих приміщень улітку міститься 1500 клітин, узимку − 4500; у сумнівному − відповідно до 2500 і до 7000; брудному − понад 2500 і 7000 [4].

Таблиця 1 – Результати аналізу мікробного обсіменіння повітря КУО/1 м^3 повітря, M±m

Кабінет, №	ЗМЧ	*S. aureus*	Мікроскопічні гриби
1	2038±2,5^g	4±0,5^d	762±1,0^a
2	6497±3,4^b	4±0,5^d	254±1,8^c
3	5477±3,7^c	8±1,0^b	0
4	892±1,2^j	2±0,25^e	0
5	7770±3,9^a	14±0,5^a	0
6	1856±1,4^h	2±0,25^e	231±1,6^c
7	2567±1,7^f	4±0,5^d	121±1,2^e
8	3456±2,4^e	8±1,0^b	345±1,4^b
9	923±1,8^i	4±0,5^d	25±1,0^f
10	5341±2,2^c	6±0,5^c	12±1,3^g
11	2342±1,6^f	4±1,0^d	0
12	3451±2,5^e	2±0,5^e	13±1,5^g
13	1200±1,4^d	0	131±2,4^d
14	765±0,8^k	0	24±2,8^f

Примітка: різними літерами у колонках позначені дані, що статистично достовірно відрізняються P <0,05 відповідно до Тьюки тесту.

Таким чином, за показником ЗМЧ тільки у 4 кабінетах, повітря за мікробіологічними критеріями було чистим, у 3 – сумнівним і у – 6 забрудненим. Водночас, для кабінетів медичних установ, зокрема акушерських стаціонарів критерії оцінки мікробного обсіменіння повітря інші [5, 6]. Так у пологових кімнатах допустиме значення мікроорганізмів в 1 м^3 1000, у операційних та маніпуляційних 500 КУО/м^3. Згідно даних критеріїв, тільки у повітрі 3 кабінетів санітарний стан повітря був задовільним.

Аналіз наявності санітарно-показових мікроорганізмів показав, що у 2 кабінетах у повітрі не виявлено *S. aureus*, у інших – кількість стафілококу варіювала від 2 до 8 КУО/1м^3. Водночас, у маніпуляційних дана група санітарно-показових мікроорганізмів має бути відсутня, у пологових кімнатах – допустима кількість до 4 КУО/1м^3 (**рис. 1-4**).

Мікроскопічні гриби не виявляли тільки у 4 кабінетах. У інших приміщеннях, кількість мікроскопічних грибів варіювала від 12 до 345 КУО/м^3.

Мікробне забруднення повітря становить найбільшу небезпеку у медичних закладах, особливо інфекційних, хірургічних, опікових та пологових відділеннях, оскілки відіграє провідну роль у поширенні внутрішньо лікарняних інфекцій. Водночас, саме заклади стоматологічного профілю представлять особливу небезпеку з точки зору високого ступеня розповсюдження мікроорганізмів у повітряне середовище. Утворення аерозолів, що складаються з дрібних крапель олії, слини, води, пилу, гною, крові, мікроорганізмів при роботі високообертовими турбінами, бормашинами, ультразвуковими приладами. Аерозолі можуть утримуватися в зоні дихання лікаря і пацієнта до 30 хвилин і поширюватися на відстань до 50-80 см. При застосуванні водяного охолодження діаметр аерозольного хмари досягає двох метрів.

Саме тому, особливого значення набуває систематична оцінка повітряного середовища у стоматологічних кабінетах та розробка системи ефективного моніторингу та заходів профілактики аерогенної передачі збудників інфекційних хвороб.

Обговорення отриманих результатів. Ряд авторів висловлюються про необхідність використання при виконанні діагностичних і лікувальних процедур мікробіологічних методів дослідження, вважаючи, що це позитивно позначиться не тільки на ефективності лікування, але і на більш цілеспрямованому виборі оздоровчих заходів, щодо

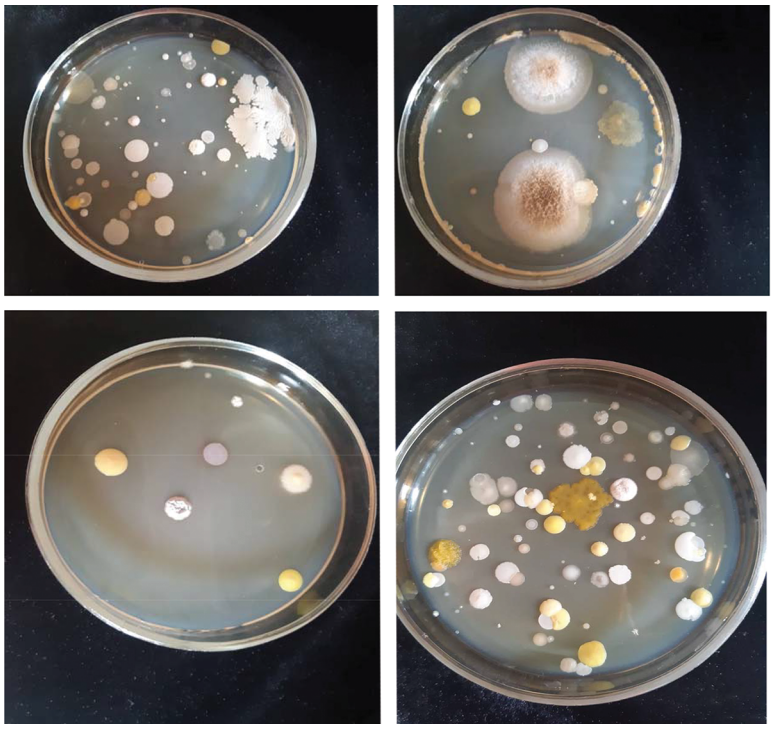


Рис.1-4. Бактеріологічне вивчення мікробного обсіменіння повітря кабінетів стоматологічного профілю

зниження рівня мікробного забруднення в стоматологічних кабінетах різного профілю [7, 8].

У літературі є відомості про характер мікробного пейзажу в стоматологічних кабінетах, кількісна ж характеристика мікробного забруднення наведена лише в нечисленних дослідженнях. Так вивчаючи склад мікроорганізмів повітря в різних стоматологічних кабінетах, В. А. Катаєва отримала такі результати: рівень сумарної бактеріального обсіменіння повітря хірургічних відділень (1018±273 мікробних тіла (колонієутворюючих одиниць) в 1 м^3) був нижче, ніж терапевтичного (2410±271) і ортопедичного (2593±330). Однак патогенні мікроорганізми найчастіше висівалася з повітря хірургічних кабінетів (32% проб). У терапевтичному кабінеті цей показник склав 29%, а в ортопедичному 18% (13). У жодній з робіт не простежено «епідеміологічний ланцюжок», тобто не доведена наявність ідентичних за біологічними властивостями штамів мікроорганізмів, виділених з різних джерел (хворі, носії, зовнішнє середовище). Оцінку мікробного обсіменіння об'єктів зовнішнього середовища стоматологічних кабінетів ускладнює і та обставина, що немає офіційних стандартів рівня бактеріального забруднення. Необхідність такої стандартизації є очевидною, тому що створення нормативів забезпечить підтримання чистоти на необхідному рівні і полегшить контроль за її дотриманням [9].

Висновки. Дотримання санітарних вимог за станом повітряного середовища особливо зростає в умовах вірусної пандемії (Covid-19).

Встановлено високий рівень ЗМЧ у повітрі приміщень соматологічного профілю до 6497±3,4 КУО/1м^3. «Чисте» повітря за рівнем мікробного обсіменіння було лише у 4 кабінетах. Виявлено циркуляція *S. aureus* у 12 кабінетах із 14 досліджених.

Отримані результати обґрунтовують перспективність постійного моніторингу повітряного середовища, як фактора передачі інфекцій аерогенним шляхом.

Перспективи подальших досліджень. Розробка рекомендацій, щодо організації профілактики внутрішньолікарняних інфекцій в закладах стоматологічного профілю.

References

1. WHO The burden of health care-associated infection worldwide. Accessed on 10th August, 2016. [Internet] Available from: http://www.who.int/gpsc/country_work/burden_hcai/en/
2. Hirotaka T. Nosocomial infection in dentistry. *Journal of the Osaka Odontological Society.* 2001; 64(1): 57-65. doi: 10.18905/shikaigaku.64.1_57
3. Kryvcova MV, Nikolajchuk MV. *Ekologiya mikroorganizmiv* [Ecology of microorganisms]. Navchalnyj posibnyk. K; 2011. 184 p. [Ukrainian]
4. Chajka VYe. *Praktykum z mikrobiologiyi* [Workshop on microbiology]. Navchalnyj posibnyk. Vinnycya: Knyga-Vega; 2004. 96 p. [Ukrainian]
5. *Nakaz MOZ Ukrayiny №234 vid 10.05.2007*. Pro organizaciyu profilaktyky vnutrishnolikarnyanykh infekcij v akusherskykh stacionarakh [About the organization of prevention of internal carnial infections in obstetric hospitals]. 2007. [Ukrainian]. [Internet]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/z0694-07#Text
6. Lyuta VA, Kononov OV. *Mikrobiologiya z tekhnikoyu mikrobiologichnykh doslidzhen, virusologiya ta imunologiya* [Microbiology with the technology of microbiological studies, virology and immunology]. K: VSV "Medycyna"; 2017. 576 p. [Ukrainian]
7. Weiner LM, Webb AK, Limbago B, Dudeck MA, Patel J, Kallen AJ, et al. Antimicrobial-Resistant Pathogens Associated with Healthcare-Associated Infections: Summary of Data Reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2011-2014. *Infection Control and Hospital Epidemiology*. 2016; 37(11): 1288-1301. doi: 10.1017/ice.2016.174
8. Mulchin MA. Sovremennyiy vzglyad na problemu vnutribolnichnogo infitsirovaniya v stomatologicheskih uchrezhdeniyah [Modern view of the problem of nosocomial infection in dental facilities]. *Nauchnyiy almanah*. 2017; 2-3(28): 371-373. [Russian]
9. Kataeva VA, Ermolina EP, Tomek M, Zhdanova LP. Bakterialnoe zagryaznenie vneshney sredyi stomatologicheskih poliklinik i puti ego snizheniya [Bacterial contamination of the external environment of dental clinics and ways to reduce it]. *Stomatologiya.* 1982; 4: 62-64. [Russian]

УДК 616.31+614.251:579.61+614.446.6

МИКРОБНЫЙ СОСТАВ ВОЗДУХА КАБИНЕТОВ СТОМАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ КАК ФАКТОР РАСПРОСТРАНЕНИЯ ВНУТРИБОЛЬНИЧНЫХ ИНФЕКЦИЙ

Горзов Л. Ф., Кривцова М. В., Костенко Е. Я., Калиняк М. М.

Резюме. Воздушную среду помещений лечебных учреждений играет значительную роль в распространении возбудителей ряда нозокомиальных инфекций. В настоящее время в условиях эпидемиологической ситуации, по Covid-19, все больше внимания уделяют вопросам микробиологической оценки качества воздуха в учреждениях медицинского профиля. Постоянная циркуляция патогенной

и условно-патогенной микрофлоры и связанная с этим потенциальная опасность инфицирования медицинского персонала обусловлена спецификой рабочего процесса в стоматологии.

Целью данного исследования было проведение санитарно-микробиологического исследования воздуха.

Проводили отбор проб седиментационными методом в 14 кабинетах стоматологических клиник. Чашки Петри с питательными средами *мясопептонный агар* и *желточно-солевой агар* размещали на горизонтальную поверхность на уровне органов дыхания человека. Количество микроорганизмов, выросших на питательной среде, подсчитывали через 24 часа инкубации.

Установлено, что в исследованных помещениях, общее микробное число варьировало от 756±0,8 КОЕ / 1м^3 до 6497±3,4 КОЕ / 1м^3. Таким образом только в 4 кабинетах воздуха по микробиологическим критериям было чистым, у 3 - сомнительным и в - 6 загрязненным. Анализ наличия санитарно-показательных микроорганизмов показал, что в 2 кабинетах в воздухе не обнаружено *S. aureus*, в других - количество стафилококка варьировала от 2 до 8 КОЕ / 1м^3. Микроскопические грибы не проявляли только в 4 кабинетах. В других помещениях, количество микроскопических грибов варьировала от 12 до 345 КОЕ / м^3.

Именно поэтому, особое значение приобретает систематическая оценка воздушной среды в стоматологических кабинетах и разработка системы эффективного мониторинга и мер профилактики аэрогенной передачи возбудителей инфекционных болезней.

Ключевые слова: внутрибольничная инфекция, микробиота, воздуха, стоматологическая клиника.

UDC 616.31+614.251:579.61+614.446.6

Microbial Composition of Dental Clinics' Air as a Factor of Spread of Nosocomial Infections

Horzov L. F., Kryvtsova M. V., Kostenko Y. Y., Kalynyak M. M.

Abstract. The air environment of medical institutions plays a significant role in the spread of pathogens of a number of nosocomial infections, primarily coagulase-positive staphylococci, as well as respiratory viruses and pathogens of some mycoses. Nowadays, in the epidemiological situation regarding Covid-19, more and more attention is paid to the issues of microbiological assessment of air quality in medical institutions. The constant circulation of pathogenic and opportunistic microflora and the associated potential risk of infection of medical personnel is due to the specifics of the work process in dentistry.

The purpose of this study was to conduct a sanitary-microbiological study of the air.

Material and methods. Sampling was carried out by sedimentation method in 14 offices of dental clinics. Petri dishes with nutrient media, meat peptone agar and bile salt agar were placed on a horizontal surface at the level of human respiratory organs. The number of microorganisms grown on the nutrient medium was counted after 24 hours of incubation.

Results and discussion. The obtained results showed that in the studied premises, the total microbial count varied from 756±0.8 Colony-forming units /1m^3 to 6497±3.4 CFU / 1m^3. Thus, only in 4 rooms the air was clean according to microbiological criteria, in 3 - questionable and in - 6 polluted. Analysis of the presence of sanitary-indicative microorganisms showed that *S. aureus* was not detected in 2 rooms in the air, in others - the amount of staphylococcus varied from 2 to 8 CFU / 1m^3. Microscopic fungi were not detected in only 4 rooms. In other rooms, the number of microscopic fungi varied from 12 to 345 CFU/m^3. Microbial air pollution is the greatest danger in medical institutions, especially infectious, surgical, burn and maternity wards, as it plays a leading role in the spread of nosocomial infections. At the same time, dental institutions pose a special danger in terms of the high prevalence of microorganisms in the air. Formation of aerosols consisting of small drops of oil, saliva, water, dust, manure, blood, microorganisms when working with high-speed turbines, drills, ultrasonic devices. Aerosols can be kept in the breathing zone of the doctor and the patient for up to 30 minutes and spread over a distance of up to 50-80 cm. When using water cooling, the diameter of the aerosol cloud reaches two meters.

Conclusion. The systematic assessment of the air environment in dental offices and the development of a system of effective monitoring and measures to prevent aerogenic transmission of infectious diseases is of particular importance. The development of recommendations for the organization of nosocomial infections prevention in dental institutions is a promising task to be solved.

Keywords: nosocomial infection, microbiota, air, dental clinic.

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

Стаття надійшла 09.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.218
UDC 616.699-008:546.48:614.7
Onul N. M., Biletska E. M., Holovkova T. A.

EFFECT OF CADMIUM EXPOSURE ON MALE FERTILITY

State Institution "Dnipropetrovsk Medical Academy of Health Ministry of Ukraine", Dnipro, Ukraine

sangreena_@ukr.net

Among the xenobiotics of diverse nature, heavy metals are especially dangerous for the human reproductive system in case of excessive intake. Cadmium, which is one of the most common toxic substances for the environment and production, can pose a potential threat to human health. An increasing amount of cadmium in the environmental objects and in nutrition is believed to be related to a poor semen quality.

The purpose of the study was to determine the impact of cadmium on the reproductive potential of men who live in ecologically contrasting conditions.

Material and methods. Clinical and hygienic assessment of the reproductive health was carried out among 2 experimental groups: the 1st group consisted of fertile men living in the city of Dnipro (62 respondents), the 2nd group included men with normal fertility living in the control city (37 respondents). To determine the cadmium concentration, venous blood samples and ejaculate were selected according to the standard methods. Biological samples were transferred to aliquots, frozen and stored at -20 ° C until analysis. The research was carried out using inversion voltammetry on the device AVA-2. Statistical processing of the results was carried out using statistical software packages of statistical analysis Statistica v.6.1 (StatsoftInc., США, licence NAJAR909E415822FA), Microsoft Excel.

Results and discussion. Cadmium content in the blood and in the sperm of the fertile men of industrial city 1.3-5.8 times higher than the results of research in the control city and literature data. Differences between the cadmium content in the blood and semen of fertile men was shown to be unlikely, suggesting that the hematotesticular barrier is insufficient to protect the male reproductive organs from the toxic effects of the metal. The ejaculate in the fertile men of the studied cities is characterized by normosospermia and meets the standards. However in the residents of the industrial city the ejaculate quality indices were mostly at the lower level of the norm and were significantly worse than in the residents of the control city. Cadmium contained in male biosubstrates affect the hormonal status and quality of semen.

Conclusion. Violations of spermatogenesis can serve as a rapidly-responding and reliable criterion for assessing the adaptation and maladaptation processes of men under the influence of xenobiotics of the environment, in particular cadmium. In this case, the markers of influence are the total number of sperm in the ejaculate, their concentration, mobility and the number of pathological forms, semen viscosity.

Keywords: cadmium, exposure, biomonitoring, fertility, ejaculate.

Research relation to the programs, plans, and department themes. The study was carried in accordance with the department research work: «Hygienic diagnostics of forming of ecologically dependent microelementosis among the population of industrial region and their prophylaxis», the State registration number is 0114U005582.

Introduction. The problem of preserving and strengthening of the reproductive health of the population is becoming one of the key medical and social issues [1, 2]. At the same time infertility rate continues to trend higher in this century and about 15% of couples in different populations are infertile and male causes of infertility account for 40-50% [3]. The causes of male infertility are complex and the etiology of about 50% of male infertility remains unknown. Although genetic factors can explain a few percentages of male infertility, increasing environmental pollution might also contribute to the persistent increase of male infertility [4].

The male appears more susceptible than the female to the effects of occupational or environmental exposures to reproductive toxicants, and it is not surprising that environmental agents have been postulated to be contributory to deteriorating semen quality and a decline in male reproductive health [5]. Studies of the effects of environmental agents on semen quality in man have largely focused on organic toxicants with potential endocrine disrupting activity, but heavy and transition metal endocrine disruptors, may be influential as well [6].

Among the xenobiotics of diverse nature, heavy metals are especially dangerous for the human reproductive system in case of excessive intake [7].

Cadmium, which is one of the most common toxic substances for the environment and production, can pose a potential threat to human health [8]. The general population is exposed to cadmium mainly via drinking water and food products. It accumulates and is proved to cause severe damage to a variety of organs [9]. Due to its high toxicity and cumulative effect,

cadmium easily leads to multi-organ injury, especially to the genital system [10, 11].

An increasing amount of cadmium in the environmental objects and in nutrition is believed to be related to a poor semen quality. The reproductive effects of cadmium are complex and numerous studies in animal models (mainly rodents) and growing evidence from human epidemiological research point to the adverse effects of cadmium on male fertility [3, 12].

Therefore, we conducted an ongoing study to assess two questions: whether cadmium levels in blood and seminal plasma differ among men living in ecologically contrasting conditions; and whether cadmium levels in blood and seminal plasma affect normal sperm parameters and hormone levels.

The purpose of research was to determine the impact of cadmium on the reproductive potential of men who live in ecologically contrasting conditions.

Material and methods. Clinical and hygienic assessment of reproductive health was carried out in Dnipropetrovs'k region [5]. All patients gave informed consent to the use of research results for a scientific purpose without the indication of personal data. They underwent a series of studies in accordance with the standard protocol [13] to form 2 groups: the 1st group included fertile men living in the city of Dnipro (62 respondents), the 2nd group consisted of men with normal fertility living in the control city (37 respondents). The age of the subjects was within the range of 20-50 years. All researches are approved by the Commission on Biomedical Ethics of the SI DMA.

To determine the cadmium concentration, venous blood samples and ejaculate were selected according to the standard methods [13, 14]. Biological samples were transferred to aliquots, frozen and stored at -20 ° C until analysis. The research was carried out using inversion voltammetry on the device AVA-2. In addition, to study the peculiarities of metals translocation from the blood to the male reproductive organs, the index of penetration through the hemato-testicular barrier (IPB) - the ratio of metal concentration in the ejaculate to its content in the whole blood, conventional units (c.u.) was calculated.

As it is well-known [1, 6], the hormonal status, quantitative and qualitative characteristics of the sperm are the criteria for the full value of the male fertility status. To assess gonadotoxic effects of the environmental ecological factors and quality of sperm, ejaculate of males with varying fertility was selected in accordance with WHO requirements [13, 14, 15].

Statistical processing of the results was carried out using statistical software packages of statistical analysis Statistica v.6.1 (StatsoftInc., USA, licence NAJAR909E415822FA), Microsoft Excel.

Results. As a result of the conducted research, it was found that the concentrations of cadmium (**table 1**) in the blood of residents of the region range from 0.0011 to 0.0355 mg/l, which is an average of 0.0097±0.0008 mg/l with higher rates among the male population of the industrial city although without a significant difference.

The content of cadmium in the ejaculate of fertile men at average values was 0.008±0.001 mg/l, 1.3 times higher among the male population of the industrial city ($p<0.05$). Differences in the content of cadmium in the blood and sperm of fertile men were unreliable.

Therewith, calculated index – the index of penetration of xenobiotic cadmium through the hemato-testicular barrier is quite high and is 0.82 c.u., that is, the predominant amount of this metal from the blood penetrates into the testicles (**table 1**).

Table 1 – The cadmium concentration in biosubstrates of fertile men, mg/l

City of study	N	Biosubstrates of fertile men	
		venous blood	ejaculate
industrial	62	0.0107±0,0011 °°	0.009±0.001*, °°°
control	62	0.0081±0.0013 °	0.0067±0,0004 °
total	99	0.0097±0.0008 °°	0.008±0.001 °°

Notes: * – p<0,05 in comparison with the control city; ° – p<0,05; °° – p<0,01; °°° – p<0,001 in comparison with the literature data

Complex clinical and hygienic studies have established that gonadotropic activity and the level of testosterone in the blood plasma of fertile men are characterized by minor variable rate changes in the indexes of secretory activity and are within the limits of physiological fluctuations – 4.9-23.0 nmol/l for testosterone, 2.3-10.3 mU / ml – for follicle stimulating hormone, 5.4-8.6 mU/ml - for luteinizing hormone. The content of testosterone in the blood plasma of industrial city men was by 4.2% lower ($p<0.01$) compared with similar results in the control city, while the activity of follicle stimulating hormone and luteinizing hormone secretion, by contrast, was increased by 8.9-15.5% ($p<0.05$).

The results of the study of the fertility potential of men in the Dnipropetrovsk region indicate (**table 2**) that the semen volume varied within 2-6 ml. The viscosity of semen varied within 0-0.5 cm and, on average was 0.34±0.02 and 0.23±0.02 cm in the industrial and control cities respectively. The time of the ejaculate liquefaction in fertile men was within 20-40 minutes, the pH reaction was weakly alkaline and within 7,4-7,8 c.u.

The total amount and concentration of sperm in the ejaculate of the fertile men was 90.14±5.58 on average and 96.09±6.83, 25.61±1.01 and 28.53±1.11 million/ml in industrial and control cities respectively.

Table 2 – Indicators of fertility potential of men in the industrial region

Index	City of study				Norm, WHO [6]
	industrial		control		
	M±m	min-max	M±m	min-max	
semen volume, ml	3.38±0.12	2.0-6.0	3.42±0.13	2.0-5.0	≥1.5
pH	7.79±0.006^{ooo}	7.6-7.8	7.71±0.017	7.4-7.8	≥7.2
semen viscosity, cm	0.34±0.02$^{ooo,▪▪▪}$	0-0.5	0.23±0.02$^{▪▪▪}$	0-0.5	<0.5
time of the ejaculate liquefaction, min	34.11±0.58$^{▪▪▪}$	20-40	33.13±0.85$^{▪▪▪}$	20-40	<60
total amount of sperm, mln	90.14±5.58$^{o,▪▪▪}$	32-300	96.09±6.83$^{▪▪▪}$	40-200	≥ 39
sperm concentration, mln/ml	25.61±1.01$^{▪▪▪}$	15-50	28.53±1.10$^{▪▪▪}$	15-41	≥ 15
generally-moving spermatozoa (A+B), %	63.39±0.61$^{▪▪▪}$	51-72	62.63±0.68$^{▪▪▪}$	53-69	≥ 32
progressively-moving spermatozoa (A+B+C), %	82.13±0.44$^{▪▪▪}$	75-90	81.19±0.64$^{▪▪▪}$	72-87	≥ 40
number of live forms of sperm, %	72.15±1.19$^{▪▪,oo}$	59-92	75.28±1.03	64-88	≥ 58
number of forms with normal morphology, %	57.96±1.40	32-80	59.19±1.11	48-74	≥ 4
number of pathologi-cally modified forms,%	42.04±1.40	20-68	40.8±1.11	26-52	-

Notes: * – p<0.05; ** – p<0.01; *** – p<0.001 in comparison with the recommended norm; ^{o} – p<0.05; ^{oo} – p<0.01; ^{ooo} – p<0.001 in comparison with the control city; ▪ – p<0.05; ▪▪ – p<0.01; ▪▪▪ – p<0.001 in comparison with the infertile group

The progressive sperm motility was 63.39±0.61 and 62.63±0.68% in industrial and control cities respectively. A similar situation was observed with respect to the generally-moving spermatozoa. The number of live forms of sperm in the fertile men of both cities under observation ranged from 51-92% and averaged 72.15-75.28%.

The number of forms with normal morphology in all experimental groups ranged from 14-80%. Pathologically modified forms of spermatozoa occur with the frequency from 40.8±1.1% in fertile men in the control city, to 42.04±1.40% in the industrial city (**table 2**).

Using correlation and regression analysis were found an increase in the content of cadmium in the blood and in the ejaculate causes a probable decrease in testosterone levels (r = -0.96; p <0.05) with simultaneous activation of gonadotropin secretion (r=0.94-0.97; p <0.01). Cadmium, contained in male biosubstrates affects the quality of semen – it leads to the increase of the sperm viscosity and the number of pathological forms of spermatozoa (r = 0.93-0.98; p<0.01), the decrease in the total number of spermatozoa, their concentration and mobility (r = -0.90 – -0.98; p<0.01).

Reliable single-factor regression models of the effect of the influence of cadmium concentration in the blood on the reproductive potential of men in the industrial region (p<0.05-p <0.001, R^2 = 0.87-0.98) are presented in **table 3**.

Discussion. The results showed that the cadmium content in the blood and in the sperm of the fertile men even at average values 1.3-5.8 times higher than the results of research in the control city and literature data (p<0.05-p<0.01) on the content of this abiotic metal in the blood and ejaculate of almost healthy men who do not have occupational hazards and do not smoke [6, 7, 16, 17]. Differences between the cadmium content in the blood and semen were shown to be unlikely, suggesting that the hematotesticular barrier is insufficient to protect the male reproductive organs from the toxic effects of the metal.

The revealed differences in the toxicant levels in the biosubstrates of the fertile men coincide with the results of other studies [3, 4, 9] and testify to an active accumulation of cadmium in the ejaculate, which probably leads to the violation of the fertile properties of the sperm and, along with other factors, may be a risk factor for infertility development. The latter assumption is confirmed by the high

Table 3 – Parameters of regression models of the influence of cadmium concentration in the blood on the reproductive potential of men in the industrial region

Index	Parameters of regression models				
	a	m_a	b	m_b	x*
Testosterone, nmol/l	22.07	0.16	-301.66	11.69	0.001
Luteinizing hormone, mO/ml	6.59	0.17	38.01	14.19	0.004
Follicle stimulating hormone, mO/ml	2.63	0.55	535.12	40.35	0.001
Number of pathologically modified forms, %	36.27	0.31	598.38	22.68	0.001
Generally-moving spermatozoa (A+B), %	64.76	1.15	-226.44	96.67	0.005

Notes: a and b – model parameters; ma and mb – model parameter errors; x * – critical levels of influence of the factor

value of IPB, which indicates that the overwhelming majority of cadmium penetrates from the blood to the testicles which are particularly susceptible to cadmium [10]. The reason for this may be that, according to the data [2, 9, 18] cadmium reproductive toxicity is mediated by multiple mechanisms, including direct damage to testis vasculature and blood-testis barrier, inflammation, cytotoxicity on Sertoli and Leydig cells, oxidative stress mainly by means of mimicry and interference with essential ions, apoptosis, interference with selected signaling pathways and epigenetic regulation of genes involved in the regulation of reproductive function, and disturbance of the hypothalamus-pituitary-gonadal axis, raising the level of entropy in the morphofunctional system of the testicles due to the combined action of intravascular (slow blood flow, change in blood rheology), intrmural (damage to the epithelium and serous cells, damage to the integrity of the basement membrane) and extravascular factors (perivascular fibrosis).

Comparison of the ejaculate quality results in the men of the control and industrial city reveiled, that in the control city the semen volume complied with the norm in all cases, while in the industrial city this finding was lower than the regulatory level - 39 mln in 7.7% of the patients surveyed. It should be noted that in the residents of the industrial city the ejaculate quality indices were mostly at the lower level of the norm and were significantly worse than in the residents of the control town, especially concerning viscosity, sperm concentration and number of the live forms – 6.0-32.4% ($p < 0.01$), which coincides with similar studies [1, 8].

Having grouped all the detected changes in spermograms, we found that the ejaculate in the fertile men of the studied cities is characterized by normosospermia and meets the standards [18]. It should be noted that today there are ongoing discussions among scholars [15] regarding the adequacy of the existing reference values of spermograms in accordance with the latest WHO recommendations, since they are significantly understated and do not fully characterize the fertilizing properties of the ejaculate.

Data of the complex clinical and hygienic research of the reproductive health of men of Dnipropetrovsk region are largely supplemented by the results of correlation and regression analysis. It was found that cadmium contained in male biosubstrates affect the hormonal status which is consistent with the data of other authors, according to which [2] cadmium mimics the function of steroid hormones; therefore, this “metallohormone” has been proposed as endocrine disruptor interfering with endogenous endocrine system. It has been shown that cadmium can directly bind to estrogen receptor and androgen receptor and exerts strong estrogenic-like and androgenic-like actions, both in vivo and in vitro.

Cadmium, contained in male biosubstrates affects the quality of semen – it leads to the increase of the sperm viscosity and the number of pathological forms of spermatozoa, the decrease in the total number of spermatozoa, their concentration and mobility. This ties up with the data of other authors regarding the negative influence on spermatogenesis with deterioration of ejaculate quality in men with concentration of cadmium [17, 20].

Conclusion

1. Cadmium content in the blood and in the sperm of the fertile men 1.3-5.8 times higher than the results of research in the control city and literature data ($p<0.05$-$p<0.01$). Differences between the cadmium content in the blood and semen of fertile men have been shown to be unlikely, suggesting that the hematotesticular barrier is insufficient to protect the male reproductive organs from the toxic effects of the metal.
2. The ejaculate in the fertile men of the studied cities is characterized by normosospermia and meets the standards. However, in the residents of the industrial city the ejaculate quality indices were mostly at the lower level of the norm and were significantly worse than in the residents of the control city.
3. Cadmium contained in male biosubstrates affect the hormonal status and quality of semen. We propose single-factor regression models of the effect of the influence of cadmium concentration in the blood on the reproductive potential of men in the industrial region, that can be used for diagnosing and predicting fertility potential of men according to the data of cadmium biomonitoring.

Prospective for the further research. We propose single-factor regression models of the effect of the influence of cadmium concentration in the blood on the reproductive potential of men in the industrial region that can be used for diagnosing and predicting fertility potential of men according to the data of cadmium biomonitoring.

References

1. Merzenich H, Zeeb H, Blettner M. Decreasing sperm quality: a global problem? *BMC Public Health.* 2010; 10: 24.
2. De Angelis C, Galdiero M, Pivonello C, Salzano C, Gianfrilli D, Piscitelli P, et al. The environment and male reproduction: the effect of cadmium exposure on reproductive system and semen quality and its implication in fertility. *Reprod Toxicol*. 2017; 73: 105-127. doi: 10.1016/j.reprotox.2017.07.021
3. Zhu Q, Li X, Ge RS. Toxicological effects of cadmium on mammalian testis. *Front Genet*. 2020 May 26; 11: 527. doi: 10.3389/fgene.2020.00527

4. 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(8): 1073-1090. doi: 10.1517/14728222.2015.1039513
5. Onul NM, Biletska EM, Stus VP, Polion MYu. The role of lead in the etiopathogenesis of male fertility reduction. *Wiadomości Lekarskie*. 2018; LXXI(6): 1155-1160.
6. Benoff S, Hauser R, Marmar JL, Hurley IR, Napolitano B, Centola GM. Cadmium concentrations in blood and seminal plasma: correlations with sperm number and motility in three male populations (infertility patients, artificial insemination donors, and unselected volunteers). *Mol Med*. 2009; 15(7-8): 248-262. doi: 10.2119/molmed.2008.00104
7. Alaee S, Talaiekhozani A, Rezaei S, Alaee K, Yousefian E. Cadmium and male infertility. *Journal of Infertility and Reproductive Biology*. 2014; 2(2): 62-69.
8. Zhou Z, Lu YH, Pi HF, Gao P, Li M, Zhang L, et al. Cadmium exposure is associated with the prevalence of dyslipidemia. *Cell Physiol Biochem*. 2016; 40(3-4): 633-643. doi: 10.1159/000452576
9. Pavlova E, Atanassova N. Impact of cadmium on male fertility. *Acta morphologica et anthropologica.* 2018; 25(1-2): 108-116.
10. Alkhedaide A, Alshehri ZS, Sabry A, Abdel-Ghaffar T, Soliman MM, Attia H. Protective effect of grape seed extract against cadmium-induced testicular dysfunction. *Mol Med Rep*. 2016; 13(4): 3101-3109. doi: 10.3892/mmr.2016.4928
11. Niknafs B, Salehnia M, Kamkar M. Induction and determination of apoptotic and necrotic cell death by cadmium chloride in testis tissue of mouse. *J Reprod Infertil*. 2015; 16(1): 24-29.
12. Wang HF, Chang M, Peng TT, Yang Y, Li N, Luo T, et al. Exposure to cadmium impairs sperm functions by reducing catsper in mice. *Cell Physiol Biochem*. 2017; 42(1): 44-54. doi: 10.1159/000477113
13. *WHO Laboratory Manual for the Examination and Processing of Human Semen*. 5th edition. Geneva: WHO Press; 2010. 287 p.
14. Dolhov VV, Luhovskaia SA, Fanchenko ND. *Laboratory diagnosis of male infertility*. Tver: OOO «Yzd-vo «Tryada»; 2006. 145 p.
15. Cooper TG, Noonan E, von Eckardstein S, Auger J, Baker HW, Behre HM, et al. World Health Organization reference values for human semen characteristics. *Human Reprod Update*. 2010 May-Jun; 16(3): 231-45. doi: 10.1093/humupd/dmp048
16. Mendiola J, Torres-Cantero AM, Moreno-Grau JM, Ten J, Roca M, Moreno-Grau S, et al. Exposure to environmental toxins in males seeking infertility treatment: a case-controlled study. *Reprod Biomed*. 2008; 16(6): 842-850. doi: 10.1016/s1472-6483(10)60151-4
17. Famurewa AC, Ugwuja EI. Association of blood and seminal plasma cadmium and lead levels with semen quality in non-occupationally exposed infertile men in Abakaliki, South East Nigeria. *J Family Reprod Health*. 2017 Jun; 11(2): 97-103.
18. Romaniuk AM, Moskalenko YuV, Sauliak SV, Bonchev SD, Moskalenko RA. Vascular parenchymal ratios of the testicles when correction of the influence of compounds of heavy metals. *Likarska sprava*. 2013; 4: 122-127.

УДК 616.699-008:546.48:614.7

НАСЛІДКИ ВПЛИВУ КАДМІЮ НА ФЕРТИЛЬНІСТЬ ЧОЛОВІКІВ

Онул Н. М., Білецька Є. М., Головкова Т. А.

Резюме. Серед ксенобіотиків різноманітної природи важкі метали особливо небезпечні для репродуктивної системи людини у разі надмірного споживання. Кадмій, який є одним із найпоширеніших токсичних речовин для навколишнього середовища та виробництва може становити потенційну загрозу репродуктивному здоров'ю чоловіків.

Мета – визначити вплив кадмію на репродуктивний потенціал чоловіків, які проживають в екологічно контрастних умовах.

Клініко-гігієнічна оцінка репродуктивного здоров'я була проведена серед фертильних чоловіків, які проживають у місті Дніпро (62 респонденти) та у контрольному місті (37 респондентів).

Вміст кадмію в крові та спермі фертильних чоловіків, які мешкають у промисловому місті у 1,3-5,8 рази перевищує результати досліджень у контрольному місті та дані літератури. Відмінності між вмістом кадмію в крові та спермі фертильних чоловіків є недостовірними, що свідчить про те, що гематотестикулярний бар'єр не в достатній мірі захищає чоловічі репродуктивні органи від токсичного впливу металу. Еякулят у фертильних чоловіків досліджуваних міст характеризується нормоспермією і відповідає існуючому нормативу. Однак у жителів промислового міста показники якості еякуляту були переважно на нижній межі норми і гіршими, ніж у жителів контрольного міста. Кадмій, що міститься в чоловічих біосубстратах, впливає на гормональний статус та якість сперми.

Порушення сперматогенезу можуть служити швидко реагуючим та надійним критерієм для оцінки процесів адаптації та дезадаптації чоловіків під впливом ксенобіотиків довкілля, зокрема кадмію. У цьому випадку маркерами впливу є загальна кількість сперматозоїдів в еякуляті, їх концентрація, рухливість і кількість патологічних форм, в'язкість сперми.

Ключові слова: кадмій, вплив, біомоніторинг, фертильність, еякулят.

УДК 616.699-008:546.48:614.7

ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ КАДМИЯ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ МУЖЧИН

Онул Н. М., Белецкая Э. Н., Головкова Т. А.

Резюме. Среди ксенобиотиков различной природы тяжелые металлы особенно опасны для репродуктивной системы в случае чрезмерного потребления. Кадмий, который является одним из самых распространенных токсичных веществ для окружающей среды и производства может представлять потенциальную угрозу репродуктивному здоровью мужчин.

Цель – определить влияние кадмия на репродуктивный потенциал мужчин, проживающих в экологически контрастных условиях.

Клинико-гигиеническая оценка репродуктивного здоровья была проведена среди фертильных мужчин, проживающих в городе Днепр (62 респондента) и в контрольном городе (37 респондентов).

Содержание кадмия в крови и сперме фертильных мужчин, проживающих в промышленном городе в 1,3-5,8 раза превышает результаты исследований в контрольном городе и данные литературы. Различия между содержанием кадмия в крови и сперме фертильных мужчин являются недостоверными, что свидетельствует о том, что гематотестикулярный барьер не в достаточной мере защищает мужские репродуктивные органы от токсического воздействия металла. Эякулят у фертильных мужчин исследуемых городов характеризуется нормоспермией и соответствует нормативу. Однако у жителей промышленного города показатели качества эякулята были преимущественно на нижней границе нормы, и хуже, чем у жителей контрольного города. Кадмий, содержащийся в биосубстратах мужчин, влияет на гормональный статус и качество спермы.

Нарушение сперматогенеза может служить быстро реагирующим и надежным критерием для оценки процессов адаптации и дезадаптации мужчин под влиянием ксенобиотиков окружающей среды, в частности кадмия. В этом случае маркерами воздействия является общее количество сперматозоидов в эякуляте, их концентрация, подвижность и количество патологических форм, вязкость спермы.

Ключевые слова: кадмий, влияние, биомониторинг, фертильность, эякулят.

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

Стаття надійшла 29.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.224
УДК 616.995.42:595.42-191(477.85)
Трефаненко І. В.[1], Тимофійчук Л. І.[2], Гречко С. І.[1], Рева Т. В.[1], Шупер В. О.[1]

РОЗПОВСЮДЖЕНІСТЬ КЛІЩІВ-ПЕРЕНОСНИКІВ *Borrelia burgdorferi* В ЛАНДШАФТНО-ГЕОГРАФІЧНИХ ЗОНАХ ЧЕРНІВЕЦЬКОЇ ОБЛАСТІ

[1] ВДНЗ України Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна
[2] Державна установа «Чернівецький обласний лабораторний центр МОЗУ», Україна
ira.trefanenko@gmail.com

В останні роки значно розширився перелік інфекційних захворювань людини за рахунок нових природно-вогнищевих інфекцій, які передаються трансмісивним шляхом при укусі кровосисних членистоногих. Іксодові кліщові бореліози, в тому числі хвороба Лайма, залишаються найбільш поширеними природно-осередкованими трансмісивними інфекціями, що зустрічаються в США, Європі та в Україні зокрема. Впродовж останніх 10-ти років в Україні відмічається тенденція до зростання рівня захворюваності на хворобу Лайма з інтенсивним показником від 0,12 у 2000 році до 6,45 – у 2016-му. Рівень захворюваності на хворобу Лайма у Чернівецькій області за період реєстрації захворювання зріс в 30 разів (зі збільшенням інтенсивного показника з 0,11 % у 2000 році до 3,31 % – у 2016-му).

Метою роботи було дослідити розповсюдженість іксодових кліщів, в тому числі з позитивними знахідками на *Borrelia burgdorferi* в Чернівецький області за період 2018-2019 років. Використовували загальноприйнятий поділ Чернівецької області на ландшафтно-географічні зони.

За своїм рельєфом територія Чернівецької області поділяється на гірську зону (Буковинські Карпати), передгір'я (Прут-Сіретське межиріччя) та рівнинну (Прут-Дністровське межиріччя, Лісостеп). Були проаналізовані показники відносної чисельності іксодових кліщів в ландшафтно-географічних зонах та відсоток іксодових кліщів з позитивними знахідками, тобто тих, що переносять патогенну *Borrelia burgdorferi*. Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом визначення довірчого інтервалу, за рівень вірогідності приймали величину $p \leq 0,05$.

Порівняння даних, отриманих за 2018 та 2019 роки показало, що за період дослідження спостерігається значне зростання кількості кліщів, які переносять патогенну борелію, в усіх регіонах, окрім гірської зони. Особливо виражене воно в зоні Передгірних Карпат. За статистикою знаходили ризик виявлення, який інтерпретується як ризик заразитися хворобою Лайма при укусі кліща. При порівнянні зон Передгірні Карпати (19,5 %) та Гірські Карпати (21 %) в 2018 році ризик виявлення складав 0,92 [0,63-1,36], а в 2019 році – Передгірні Карпати (41 %) та Гірські Карпати (15 %) відповідно рівень виявлення 2,7 [1,66-4,41]. За обома роками ризик виявлення 1,4 [1,66-4,41]. При порівнянні зон Передгірні Карпати (19,5 %) та Лісостеп (13,5 %) у 2018 році ризик виявлення складав 1,44 [1,01-2,06], а в 2019 році – Передгірні Карпати (41 %) та Лісостеп (24 %) відповідно ризик виявлення 1,56 [1,17-2,09]. За обома роками ризик виявлення 1,5 [1,2-1,89]. На наступному етапі дослідження співставили показники розповсюдженості іксодових кліщів, які переносять бореліоз з бактеріальним забрудненням води у відповідних районах. Ми виявили достовірний зв'язок середньої сили між бактеріальним забрудненням води та відсотком заражених кліщів – коефіцієнт Крамера склав 0,37.

Отже, ми виявили збільшення чисельності іксодових кліщів, в тому числі переносників *Borrelia burgdorferi*, в Чернівецькій області за останні два роки. Ризик зараження на бореліоз від іксодових кліщів має достовірне зростання та поширюється від Лісостепної зони на Передгірну зону та на Гірські Карпати за період 2018-2019 років. Виявили достовірний зв'язок між бактеріальним забрудненням води та відсотком заражених іксодових кліщів в Чернівецькій області.

Ключові слова: хвороба Лайма, іксодові кліщі, ризик виявлення.

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. В останні роки значно розширився перелік інфекційних захворювань людини за рахунок нових природно-вогнищевих інфекцій, які передаються трансмісивним шляхом при укусі кровосисних членистоногих. Іксодові кліщі (ІК) – постійний компонент більшості наземних екосистем. Вони належать до найбільших за розмірами видів *Acarina.* ІК є тимчасовими зовнішніми паразитами наземних, переважно теплокровних, хребетних.

Бореліози, в тому числі хвороба Лайма (ХЛ), залишаються найбільш поширеними природно-осередковими трансмісивними інфекціями, що зустрічаються в США, Європі та в Україні зокрема. Історія дослідження хвороби Лайма, як окремої нозологічної форми, триває вже близько сорока років. Перші випадки захворювання людей на ХЛ в Україні були виявлені лише в 1994 р. З того часу кількість випадків з підтвердженим діагнозом ХЛ невпинно зростала і станом на 2012-2014 рр. вже становила 5264 випадків [1].

Впродовж останніх 10-ти років в Україні відмічається тенденція до зростання рівня захворюваності на ХЛ з інтенсивним показником від 0,12 у 2000 році до 6,45 – у 2016-му. Дослідження ХЛ в Україні розпочалося у 1995 р. В цей час ендемічними вважалися кілька західних областей, на сьогодні це – усі регіони України [1]. Збудниками ХЛ є спірохети комплексу *Borrelia burgdorferi* sensu lato, а переносниками – декілька видів іксодових кліщів (ІК). Зміна клімату та екологічної ситуації створюють сприятливі умови для життєдіяльності і розмноження ІК. Сьогодні відома досить велика кількість робіт, присвячених дослідженню ІК в різних регіонах України, серед яких: М.С. Лугінін (2011), О.А. Бобкова (2003), І.А. Акімов (2016), Г.В. Білецька (2005) та інші [2-4]. Рівень захворюваності на ХЛ у Чернівецькій області за період реєстрації захворювання зріс в 30 разів (зі збільшенням інтенсивного показника з 0,11 % у 2000 році до 3,31 % – у 2016-му) [5]. Це і обумовлює актуальність вивчення епідеміологічної ситуації стосовно ІК також у Чернівецькій області.

Мета дослідження. Метою роботи було дослідити розповсюдженість ІК, в тому числі з позитивними знахідками на *Borrelia burgdorferi* в Чернівецький області за період 2018-2019 років. Для досягнення мети були поставлені наступні ***завдання***:

1. Порівняти розповсюдженість *I. ricinus* в різних ландшафтно-географічних зонах Чернівецької області.
2. Встановити відсоток заражених на *Borrelia burgdorferi* ІК в популяціях з різних ландшафтно-географічні зон досліджуваного регіону.
3. Проаналізувати взаємозв'язок розповсюдженості заражених *I. ricinus* із бактеріологічним забрудненням води.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилось у співпраці з Державною установою «Чернівецький обласний лабораторний центр МОЗУ». Для дослідження були використані препарати з іксодових кліщів, які були зібрані з природних біотопів та великої рогатої худоби. Виявлення патогенних борелій, в тому числі *Borrelia burgdorferi* spp., проводили методом темнопольної мікроскопії.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за методом визначення довірчого інтервалу, за рівень вірогідності приймали величину $p \leq 0,05$ [13].

Результати дослідження. Використовували загальноприйнятий поділ Чернівецької області на ландшафтно-географічні зони. За своїм рельєфом територія Чернівецької області поділяється на гірську зону (Буковинські Карпати), передгір'я (Прут-Сіретське межиріччя) та рівнинну (Прут-Дністровське межиріччя, Лісостеп).

Місто Чернівці розміщене на межі двох зон. В роботі його розглядали окремо, тому що люди, які знімали кліщів з себе, не вказували де саме вони відпочивали, а міграція мешканців міста висока по всіх районах області.

Розподіл адміністративних районів області відповідно до зон наведений в **таблиці 1**.

Таблиця 1 - Ландшафтно-географічні зони Чернівецької області

Гірські Карпати	Карпати Передгірні	Лісостеп
Вижницький Путильський	Глибоцький Сторожинецький	Заставнівський Кельменецький Кіцманський Новоселицький Сокирянський Хотинський Герцаєвський

Були проаналізовані показники відносної чисельності ІК в ландшафтно-географічних зонах та відсоток ІК з позитивними знахідками, тобто тих, що переносять патогенну *Borrelia burgdorferi*.

Ми проаналізували показники відносної чисельності іксодових кліщів в усіх ландшафтно-географічних зонах та адміністративних районах Чернівецької області. Визначили кількість та частку особин, які виявилися переносниками збудника хвороби Лайма. Отримані результати за 2018 календарний рік узагальнені в **таблиці 2**.

Відповідні дані за 2019 календарний рік наведені в табл. 3.

Порівняння даних, отриманих за 2018 та 2019 роки показало, що за період дослідження спостерігається значне зростання кількості кліщів, які переносять патогенну борелію, в усіх регіонах, окрім гірської зони. Особливо виражене воно в зоні Передгірних Карпат (**рис. 1**).

За статистикою знаходили РВ (ризик виявлення), який інтерпретується як ризик заразитися ХЛ при укусі кліща.

При порівнянні зон Передгірні Карпати (19,5 %) та Гірські Карпати (21 %) в 2018 році **РВ** складав **0,92** [0,63-1,36], а в 2019 році – Передгірні Карпати (41 %) та Гірські Карпати (15 %) відповідно **РВ 2,7** [1,66-4,41]. За обома роками **РВ 1,4** [1,66-4,41].

Таким чином, у 2018 році не виявлено достовірної різниці, а в 2019 році вона зареєстрована і має достовірну тенденцію до прогресування.

При порівнянні зон Передгірні Карпати (19,5 %) та Лісостеп (13,5 %) у 2018 році **РВ складав 1,44** [1,01-2,06], а в 2019 році – Передгірні Карпати (41 %) та Лісостеп (24 %) відповідно **РВ 1,56** [1,17-2,09]. За обома роками **РВ 1,5** [1,2-1,89].

Таким чином, між рівнинною та передгірною зонами вже у 2018 році виявлена достовірна різ-

Таблиця 2 – Виявлення збудника кліщового бореліозу в об'єктах довкілля за 12 місяців 2018 року

Райони	кліщі, зібрані в природних вогнищах			кліщі, зняті з людей			Загальна кількість кліщів		
	досліджено зразків ос	з позит. знахідками		Досліджено разків ос.	з позит. знахідками		Досліджено зразків ос.	з позит. знахідками	
		ос.	%		ос.	%		ос.	%
Гірські Карпати									
Вижницький	54	14	25.9 %	35	6	17.1%	89	20	22.5
Путильський	53	11	20.8 %	5		0.0%	58	11	19
Всього							147	31	21
Карпати Передгірні									
Глибоцький	50	7	14.0%	79	12	15.2%	129	19	14.7
Сторожинецьк	51	10	19.6%	118	29	24.6%	169	39	23
Всього							298	58	19.5
Лісостеп									
Заставнівський	10	1	10.0%	19	7	36.8%	29	8	27.6
Кельменецький	50	4	8.0%	7	1	14.3%	57	5	9
Кіцманський	50	4	8.0%	40	9	22.5%	90	13	14.4
Новоселицький	50			45	9	20.0%	95	9	9
Сокирянський	50	8	16.0%	5	1	20.0%	55	9	16.3
Хотинський							8	2	25.0
Герцаєвський				26	5	19.2%	3		
Всього							326	44	13,5
м. Чернівці	108	37	34.3%	400	69	17.3%	508	104	20.5
Всього							508	104	20.5

Таблиця 3 – Виявлення збудника кліщового бореліозу в об`єктах довкілля за 12 місяців 2019 року

Район	кліщі, зібрані в природних вогнищах			кліщі, зняті з людей			Загальна кількість кліщів		
	досліджено зразків	з позит. знахідками	%	досліджено зразків	з позит. знахідками	%	досліджено зразків	з позит. знахідками	%
Гірські Карпати									
Вижницький	56	3	5.4	11	5	45.5	67	8	21
Путильський	45	9	20.0	-	-		45	9	20
Всього	101	12					112	17	15,1
Карпати Передгірні									
Глибоцький	55	30	54.5	4	2	50.0	59	32	54
Сторожинецьк	28	5	17.9	30	11		58	16	28
Всього							117	48	41
Лісостеп									
Заставнівський	33	16	48.5	8	2	25.0	41	18	44
Кельменецький	50	9	18.0				50	9	18
Кіцманський	50	14	28.0	7	2	28.6	57	16	28
Новоселицький	50	6	12.0	30	11	36.7	80	17	21
Сокирянський	55	8	14.5	3	1	33.3	58	9	16
Всього							286	69	24
м. Чернівці	116	42	36.2	196	62	31.6	312	104	33
Всього							312	104	33

ниця, яка має достовірну тенденцію до прогресування.

Отже отримані нами дані свідчать, що ризик зараження на бореліоз від кліщів достовірно зростає та поширюється від Лісостепної зони на Передгірну зону та на Гірські Карпати.

На наступному етапі дослідження були співставлені показники розповсюдженості ІК, які переносять бореліоз з бактеріальним забрудненням води у відповідних районах. Отримані результати відображені в **табл. 4**.

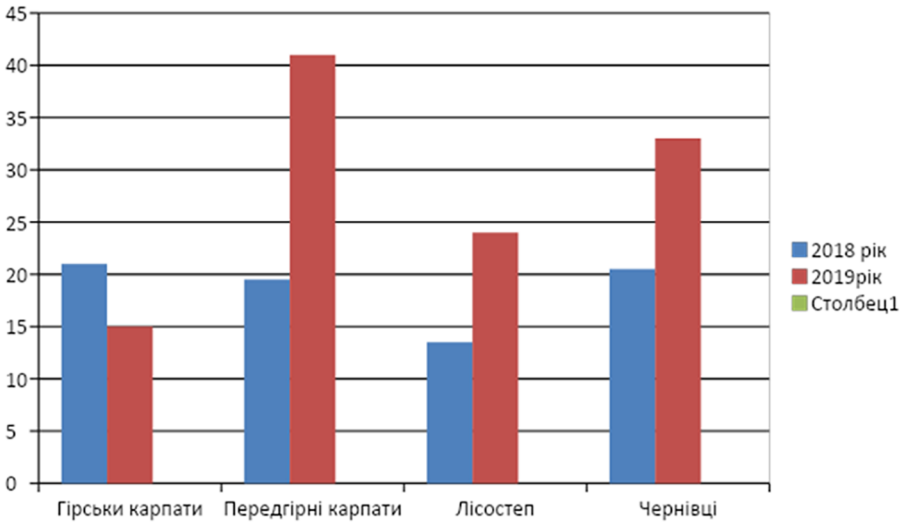


Рис. 1 Розповсюдженість іксодових кліщів в ландшафтно-географічних зонах Чернівецької області за 2018-2019 роки

Таблиця 4 - Порівняння зустрічальності ІК з показниками бактеріального забруднення води в ландшафтно-географічні зони Чернівецької області

Райони	Кліщі з позит. знахідками, %	% бактеріального забруднення води
Гірські Карпати		
Вижницький	22,5	13,3
Путильський	19	1
Карпати Передгірні		
Глибоцький	14,7	6,1
Сторожинецький	23	19
Лісостеп		
Заставнівський	27,6	12,5
Кельменецький	9	1
Кіцманський	14,4	1
Новоселицький	9	6,8
Сокирянський	16,3	12,2
м. Чернівці	20,5	22,9

Як видно з наведених даних, показник бактеріального забруднення води в 2019 році найбільшим був в Вижницькому, Сторожинецькому, Заставницькому районах та в місті Чернівці. В цих зонах також спостерігається найвища виявляємість ІК з позитивними знахідками. Враховуючи, що обидва показники відображають номінальні дані (виражені у відсотках), статистичне порівняння проводили за коефіцієнтом Крамера, який є мірою зв'язку двох номінальних змінних на основі критерію хі-квадрат. Коефіцієнт Крамера приймає значення від 0 (у випадку відсутності зв'язку між показниками) до 1 (якщо значення однієї змінної повністю визначається значенням другої) [6].

Ми виявили достовірний зв'язок середньої сили між бактеріальним забрудненням води та відсотком заражених кліщів – коеф. Крамера склав 0,37.

Обговорення отриманих результатів. Згідно даних літературних джерел, в останні роки відбувається збільшення чисельності в зонах проживання ІК на території України [7, 8]. Улюбленими місцями перебування ІК є помірно вологі рівнинні і гірські широколистяні та мішані ліси. У таких місцях ландшафт досить різноманітний: деревні породи, чагарники, високий травостан, що створює сприятливі умови для життєдіяльності ссавців і птахів, на яких паразитують іксодиди. Найбезпечніші для людини (низька вірогідність зустрічі з кліщами) хвойні ліси (соснові, ялицеві, ялинові) без трав'яного покриву. Там вони зустрічаються рідко [9, 10].

Ця ж тенденція виявлена нами для території Буковини. Однак ми спостерігаємо також збільшення саме кількості ІК, які переносять *Borrelia burgdorferi*. Отже, отримані нами дані співпадають з літературними для інших регіонів України та характеризують загальну тенденцію зростання захворюваності на ХЛ. Також слід відмітити, що кількість ІК збільшується в гірських зонах, де раніше їх майже не виявляли. Цей факт можна пояснити зміною екологічних умов, як загального масштабу (пом'якшення клімату) так і впливом різних факторів на місцевому рівні: викорінення хвойних лісів і виникнення на їх місці дрібнолистяних лісів з підліском і високим травостоєм, захаращення ландшафту у міських зонах, поява там мишовидних гризунів, інтенсивне будівництво на приміських територіях [11]. Всі ці фактори значною мірою створюють сприятливі умови для життєдіяльності і розмноження ІК.

Висновки

1. Виявили збільшення чисельності іксодових кліщів, в тому числі переносників *Borrelia burgdorferi*, в Чернівецькій області за останні два роки.

2. Ризик зараження на бореліоз від іксодових кліщів має достовірне зростання та поширюється від Лісостепної зони на Передгірну зону та на Гірські Карпати за період 2018-2019 років.
3. Виявили достовірний зв'язок між бактеріальним забрудненням води та відсотком заражених іксодових кліщів в Чернівецькій області.

Перспективи подальших досліджень. Таким чином, дослідження розповсюдженості, виявлення причин збільшення чисельності ІК в Чернівецькій області в умовах сьогодення є актуальним і представляє науковий і практичний інтерес не тільки для сучасної епідеміології, але і для практикуючих терапевтів та сімейних лікарів.

References

1. Zadorozhna VI, Rudenko AO, Klyus VYu. Lajm-borelioz – osoblyvo nebezpechna infekciya. Zagrozy ta ryzyky. Veterynarna medycyna. Rozdil 1. Problemy` biobezpeky ta biozaxystu [Lyme borreliosis is a particularly dangerous infection. Threats and risks. Veterinary medicine. Section 1. Problems of biosafety and biosecurity]. *Emerdzhentni infekciyi*. 2017; 103: 31. [Ukrainian]
2. Akymov YA, Nebohatkyn YV. *Iksodovi kleshchi horodskykh landshaftov h. Kyeva* [Ixodes mites of urban landscapes of Kyiv]. NAN Ukrayny, In-t zoolohyy im. YY Shmalhauzena. Kyev; 2016. 156 p. [Russian]
3. Biletska HV, Lozynskyi IM, Semenyshyn OB. Iksodovi klishchi – perenosnyky pryrodnovohnyshchevykh transmisyvnykh infektsii v Ukraini [Ixodes mites are carriers of natural focal transmission infections in Ukraine]. *Vestnyk zoolohyy*. 2005; 19-20(1): 49-51. [Ukrainian]
4. Luhinin MS. *Ekolohichni osoblyvosti iksodovykh klishchiv (Ixodidae) v bioheotsenozakh lisovykh nasadzhen Zaporizkoi oblasti* [Ecological features of ixodes mites (Ixodidae) are in the geobiocenosiss of the forest planting of the Zaporizhzhya area]. Abstr. PhDr. (Biol.). Dnipropetrovsk; 2011. 20 p. [Ukrainian]
5. Seleznova VO, Vlasyk LI, Seleznova LIa, Zhukovskyi OM, Vlasyk LI, Tymofiichuk LI. Doslidzhennia pryrodnoi infikovanosti iksodovykh klishchiv boreliiamy u Chernivetskii oblasti za 2015-2016 roky [Study of natural ixode mite infected with boreliams in Chernivtsi region for 2015-2016]. *Bukovynskyi medychnyi visnyk*. 2017; 2(1): 188-191. [Ukrainian]
6. Hurianov VH, Liakh YI, Parii VD. *Posibnyk z biostatystyky. Analiz rezultativ medychnykh doslidzhen u paketi EZR (R-statistics): dlia mahistriv, interniv, klinichnykh ordynatoriv ta aspirantiv haluzi znan «Okhorona zdorovia»* [Analysis of the results of medical researches in the package EZR (R-statistics): for masters, interns, clinical residents and postgraduate students in the field of knowledge «Healthcare»]. Nats med un-t im OO Bohomoltsia. K: Vistka; 2018. 206 c. [Ukrainian]
7. Voronova NV, Horban VV, Luhinin MS. *Ekolohichni osoblyvosti iksodovykh klishchiv (Ixodidae) Zaporizkoi oblasti: monohrafiia* [Ecological features of ixode mites (Ixodidae) of Zaporizhia region]. DVNZ «Zaporiz nats un-t M-va osvity i nauky, molodi ta sportu Ukrainy. Zaporizhzhia: Zaporiz nats un-t; 2012. 242 p. [Ukrainian]
8. Rusev YT. Vidovoi sostav, chyslennost i byotopycheskoe raspredelenye iksodovykh kleshchei severo-zapadnoho Prychernomoria [Species composition, number and biotopic distribution of ixod mites of the Northwest Black Sea]. *Visn Odes nats un-tu.* 2009; 14(14): 89-101. [Russian]
9. Tovpynets NN, Evstafev YL, Evstafev AY. Pervaia nakhodka kleshcha Rhipicephalus turanicus (Parasitiformes, Ixodoidea) v Ukrayne. *Vestn zoologii*. 2005; 5(39): 83-84. [Russian]
10. *Nakaz MOZ Ukrainy № 218 vid 16.05.2005*. Metodychni rekomendatsii z epidemiolohii, diahnostyky ta profilaktyky iksodovoho klishchovoho boreliozu (khvoroby Laima) v Ukraini [The first find of the tick Rhipicephalus turanicus (Parasitiformes, Ixodoidea) in Ukraine]. [Ukrainian]. Available from: http://www.moz.gov.ua
11. *Nakaz MOZ Ukrainy № 369 vid 13.05.2013.* Pro zatverdzhennia Metodychnykh rekomendatsii «Nespetsyfichna profilaktyka transmisyvnykh pryrodno-vohnyshchevykh infektsii, shcho peredaiutsia iksodovymy klishchamy» [On approval of methodological recommendations «Nonspecific prevention of transmission natural-focal infections transmitted by ixode mites»]. [Ukrainian]

УДК 616.995.42:595.42-191(477.85)

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ КЛЕЩЕЙ-ПЕРЕНОСЧИКОВ *Borrelia Burgdorferi* В ЛАНДШАФТНО-ГЕОГРАФИЧЕСКИХ ЗОНАХ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ

Трефаненко И. В., Тимофийчук Л. И., Гречко С. И., Рева Т. Б., Шупер В. А.

Резюме. В последние годы значительно расширился перечень инфекционных заболеваний человека за счет новых природно-очаговых инфекций, передающихся трансмиссивным путем при укусе кровососущих членистоногих. Иксодовые клещевые боррелиозы, в том числе болезнь Лайма, остаются наиболее распространенными природно-центровыми трансмиссивными инфекциями, встречаются в США, Европе и в Украине, в частности. В течение последних 10 лет в Украине отмечается тенденция к росту уровня заболеваемости болезнью Лайма с интенсивным показателем от 0,12 в 2000 году до 6,45 –

в 2016-м. Уровень заболеваемости болезнью Лайма в Черновицкой области за период регистрации заболевания вырос в 30 раз (с увеличением интенсивного показателя с 0,11% в 2000 году до 3,31% – в 2016-м).

Целью работы было исследовать распространение иксодовых клещей, в том числе с положительными находками на *Borrelia burgdorferi* в Черновицкой области за период 2018-2019 годов.

Использовали общепринятое деление Черновицкой области на ландшафтно-географические зоны. По своему рельефу территория Черновицкой области делится на горную зону (Буковинские Карпаты), предгорья (Прут-Сиретское междуречье) и равнинную (Прут-Днестровское междуречье, Лесостепь). Были проанализированы показатели относительной численности иксодовых клещей в ландшафтно-географических зонах и процент иксодовых клещей с положительными находками, то есть тех, которые переносят патогенную *Borrelia burgdorferi*. Статистическую обработку полученных данных проводили по методу определения доверительного интервала, уровня достоверности принимали величину ≤ 0,05.

Сравнение данных, полученных с 2018 и 2019 годов, показало, что за период исследования наблюдается значительный рост количества клещей, которые переносят патогенную боррелию, во всех регионах, кроме горной зоны. Особенно выражено оно в зоне предгорных Карпат. По статистике находили риск обнаружения, который интерпретируется как риск заразиться болезнью Лайма при укусе клеща. При сравнении зон Предгорные Карпаты (19,5%) и Горные Карпаты (21%) в 2018 году риск обнаружения составлял 0,92 [0,63-1,36], а в 2019 году – Предгорные Карпаты (41%) и Горные Карпаты (15%) соответственно риск обнаружения 2,7 [1,66-4,41]. По обоим годами риск обнаружения 1,4 [1,66-4,41]. При сравнении зон Предгорные Карпаты (19,5%) и Лесостепь (13,5%) в 2018 году риск обнаружения составлял 1,44 [1,01-2,06], а в 2019 году – Предгорные Карпаты (41%) и Лесостепь (24%) соответственно риск обнаружения 1,56 [1,17-2,09]. По обоим годами риск обнаружения 1,5 [1,2-1,89]. На следующем этапе исследования мы сопоставили показатели распространенности иксодовых клещей, которые переносят боррелиоз с бактериальным загрязнением воды в соответствующих районах. Мы обнаружили достоверная связь средней силы между бактериальным загрязнением воды и процентом зараженных клещей - коэффициент Крамера составил 0,37.

Так что мы обнаружили увеличение численности иксодовых клещей, в том числе переносчиков *Borrelia burgdorferi*, в Черновицкой области за последние два года. Риск заражения боррелиозом от иксодовых клещей имеет достоверный рост и распространяется от лесостепной зоны на предгорных зону и на Горные Карпаты за период 2018-2019 годов. Обнаружили достоверная связь между бактериальным загрязнением воды и процентом зараженных иксодовых клещей в Черновицкой области.

Ключевые слова: болезнь Лайма, иксодовые клещи, риск обнаружения.

UDC 616.995.42:595.42-191(477.85)

Prevalence of *Borrelia burgdorferi* Ticks-Ventors in Landscape-Geographical Zones of Chernivtsi Region

Trefanenko I.V., Tymofiichuk L.I., Grechko S.I., Reva T.V., Shyper V.O.

Abstract. The list of human infectious diseases has recently significantly expanded due to new focal infections that are transmitted by the bite of blood-sucking arthropods. Ixodes ticks borrelioses, including Lyme disease, remain the most common naturally occurring transmissible infection in the United States, Europe, and Ukraine in particular.

Material and methods. For the last 10 years in Ukraine there has been a tendency to increase the incidence of Lyme disease with an intensive rate from 0.12 in 2000 to 6.45 in 2016. The incidence of Lyme disease in Chernivtsi region during the period under analysis increased by 30 (with an increase in the intensive rate from 0.11% in 2000 to 3.31% in 2016).

The purpose of the work was to investigate the prevalence of Ixodes ticks, including positive findings on *Borrelia burgdorferi* in Chernivtsi region for the period of 2018-2019.

Results and discussion. We used the common division of Chernivtsi region into landscape-geographical zones. According to its relief, the territory of Chernivtsi region is divided into a mountain zone (the Bukovynian Carpathians), foothills (Prut-Sirets interfluve) and plain (Prut-Dniester interfluve, forest-steppe zone). We analyzed indicators of the relative number of Ixodes ticks in landscape-geographical areas and the percentage of Ixodes ticks with positive findings, i.e. those that carry the pathogenic Borrelia burgdorferi. Statistical analysis of the obtained data was performed by the method of determining the confidence interval, the level of probability was taken as p≤0.05. The data comparison obtained in 2018 and 2019 showed that during the study period there was a significant increase in the number of ticks that transmit pathogenic *Borrelia*, in all regions

except the mountain zone, especially prominent in the foothills of the Carpathians. Using statistics data, risk of detection was calculated, which is interpreted as the risk of Lyme disease infection when bitten by a tick. When comparing the zones of the foothills of the Carpathians (19.5%) and the Carpathian Mountains (21%) in 2018 the risk of detection was established at 0.92 [0.63-1.36], and in 2019 – the foothills of the Carpathians (41%) and the Carpathian Mountains (15%), respectively, risk of detection equaled 2.7 [1.66-4.41]. The risk of detection of 1.4 [1.66-4.41] was set for both years. When comparing the foothills of the Carpathians (19.5%) and the Forest-Steppe zone (13.5%) in 2018, the risk of detection was 1.44 [1.01-2.06], and in 2019 - the Foothills of the Carpathians (41%) and the Forest-Steppe zone (24%), respectively, risk of detection – 1.56 [1,17-2,09]. The risk of detection of 1.5 [1.2-1.89] was set for both years. During the next stage of the study, we compared the prevalence of Ixodes ticks, which could cause borreliosis, with bacterial contamination of water in the relevant areas. We found a reliable correlation of medium strength between bacterial contamination of water and the percentage of infected ticks – Cramer coefficient was 0.37.

Conclusion. Thus, we found an increase in the number of Ixodes ticks, including *Borrelia burgdorferi*, in Chernivtsi region over the past two years. The risk of infection with borreliosis from Ixodes ticks had a significant increase and extended from the Forest-Steppe zone to the Foothills and the Carpathian Mountains in the period from 2018 till 2019. A significant correlation was found between bacterial water contamination and the percentage of infected Ixodes ticks in Chernivtsi region.

Keywords: Lime disease, Ixodes ticks, risk of detection.

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

Стаття надійшла 05.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.231
UDC 579.61:616.62-002]=111
Vynohradova K.[1], Gavrylyuk V.[1], Khlopova O.[2], Pohorielova A.[1], Sklyar T.[1], Sokolova I.[1]

Monitoring of the Distribution of Antibiotic-Resistant Strains of Microorganisms - Causes of Infectious Processes of Urogenital Cystitis System of Patients

[1]Oles Honchar Dnipro National University, Dnipro, Ukraine
[2]Medical-Diagnostic Center of the Medical Academy, Dnipro, Ukraine
kariandr98@gmail.com

The purpose of the work was to conduct a comparative analysis of the quantitative and qualitative composition of the microbiota of the urogenital system in different segments of the population of Dnipro for the period of 1 January - 31 August, 2020**.**

Material and methods. To study the microbial landscape and determine the levels of resistance to antimicrobial drugs variants of microorganisms circulating in the urogenital tract, were examined 176 people of different ages and genders – patients of the Medical Diagnostic Center at the Dnieper Medical Academy (Dnipro) for the period of 1 January - 31 August, 2020.

Results and discussion. According to the results of the microbiological study, the fact of development of infectious processes was established in 86 people, which accounted for 32.31% of cases. When studying the microbial landscape of the reproductive system of the examined patients, there was the following spectrum of priority pathogens of urogenital infections: in children and adolescents: *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae* / *H. parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*; in women: *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Ureaplasma spp.*; in men: *Ureaplasma spp.* and *Escherichia coli*. During the monitoring of the proliferation of antibiotic-resistant variants of microorganisms – pathogens of infectious processes, the highest levels of resistance in isolated clinical isolates in relation to the drugs of classes were established: fluoroquinolons – 29.16%, cephalosporins – 18.75% and carbopenems – 10.42% of cases.

Conclusion. With the use of test systems "Femoflor" and "Androflor" the species spectrum of pathogens of dysbiotic conditions of the urogenital tract in 88 patients aged 17-75 years with the help of polymerase chain reaction in real time was investigated. The incidence of detection of conventional pathogenic and pathogenic microorganisms from the urogenital sphere of women and men and the ratio of aerobic and anaerobic microbiota in dysbiotic syndromes is shown. According to the results of the study, 60.97% of women and 76.59% of men had significant deviations toward reducing the titers of representatives of the symbiotic microbiota – bacteria of the genus *Lactobacilllus* on the background of increasing quantitative indicators of conventional pathogenic microorganisms *Gardnerella vaginalis* etc., *Eubacterium spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Candida spp.*, *Anaerococcus spp.*, *Bacteroides spp.* etc., *Enterobacterium spp.*, and the presence of pathogenic microorganisms *Mycopasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum* in significant titras.

Keywords: urogenital tract, microbiota, antibiotic resistance, real-time polymerase chain reaction

Research relation to the programs, plans, and department themes. The work was carried out within the framework of the initiative topic "The biological basis of the functioning of the microbiocenoses of the environment and the human body", the State Registration Number is 0119U100097.

Introduction. In recent years, on the background of increasing urbanization, changes in lifestyle and living conditions, deteriorating environmental conditions, diet, hypovitaminosis and increasing the number of immunodeficiency conditions, the incidence of urogenital infections is growing [1]. Medical and socio-economic significance of inflammatory diseases of the urogenital tract of infectious origin due to global prevalence, a wide range of pathological conditions with a high frequency of residual manifestations, complications, reproductive or gestational dis-

orders, the possibility of infection of newborns and the development of severe diseases in children [2]. The rapid growth of dysbiotic syndromes in the reproductive sphere remains a topical issue in scientific and medical practice. Biota imbalance is accompanied by immune and metabolic disorders, the severity of which can vary from asymptomatic carriers to severe clinical manifestations, which in turn contributes to the chronicity of the process, adverse effects on reproductive function and reduced quality of life [3-8]. Nowadays, numerous studies have shown that the etiological structure of urogenital infections is polymicrobial in nature and in some cases represented by associations of different species of microorganisms. The main issue is the timely detection of inflammation with the use of modern methods of laboratory diagnosis, the purpose of which is to prevent reproductive losses, opportunistic infections and dysbiosis [3-21]. The method of polymerase chain reaction in real time allows to detect pathogens even at low concentrations, to conduct etiological diagnosis in the early stages, to assess the qualitative and quantitative content of urogenital biocenosis, to control the quality of the bioassay and the effectiveness of therapy. Of all the available methods, the most complete range of microorganisms is presented in the tests "Femoflor" and "Androflor" [3-8]. One of the main problems of the XXI century is still the development of resistance to antibiotics in microorganisms of the genitourinary tract. Irrational antibiotic therapy significantly changes the biological properties of microorganisms and promotes the formation of populations of antibiotic-resistant variants. Therefore, the trigger for the reduction of genital pathology is the creation of proper monitoring, an effective system of prevention and adequate treatment with chemotherapeutic drugs [3-8, 10-21].

The purpose and objectives of the study. In view of the above, *the purpose of the work* was to conduct a comparative analysis of the quantitative and qualitative composition of the microbiota of the urogenital system in different segments of the population of Dnipro for the period of 1 January – 31 August, 2020**.**

Material and methods. Studies of the composition of the microbiota on quality and quantitative indicators were performed by methods of bacteriological analysis, species identification of isolated clinical isolates of *Enterobacteriaceae spp.* and other gram-negative rods were determined using test kits "API 20E" ("BioMerieux", France), non-fermentable gram-negative rods of the genus Pseudomonas – for "API 20 NE" ("BioMerieux", France), staphylococci for "API Staph" ("BioMerieux", France), streptococci and enterococci according to" API 20 Strep" ("BioMerieux", France), other types of microorganisms – representatives of normal, opportunistic aerobic and anaerobic microbiota were performed according to the schemes of identification of bacteria by Bergie bacterium [22]. Levels of resistance to antibiotics were determined by disco-diffusion method. Sensitivity assessment of isolated strains of microorganisms was performed according to the criteria of CLSI / NCCLS [23].

The experiments used test systems "Femoflor-16" and "Androflor" in Real time mode, which allowed to obtain a complete quantitative characterization of the microbiome and to differentiate the states of physiological balance or dysbiosis. When isolating DNA used standard sets of reagents – RealBest DNA extraction 3, lysing solution (JSC "VectorBest", Russia), TEST-NK (LLC "NPO DNA-Technology", Russia). When determining the microbial landscape, a set of reagents was used to study the biocenosis of the urogenital tract in women and men by real-time PCR ("Femoflor-16" and "Androflor") and a detecting amplifier DT-96 / DT-322 manufactured by NPO DNA – Technology »(RF).

To obtain adequate results, only samples with a sufficient number of cells in a test tube with the analyzed sample and sufficient total bacterial mass were used. Samples in which the number of human DNA cells was more than 10^4 genome equivalents (GE) in the sample and the value of the total bacterial mass ranged from 10^6 to 10^9 GE / sample were considered. When the value of the control of material uptake (KVM) is less than 10^4, the result of PCR analysis of biota is considered inaccurate, which requires re-capture of biomaterial.

Accounting and processing of results was performed automatically using the standard *Microsoft Office Excel* package. All examined patients signed an informative consent, the study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki of the World Medical Association, the Statute of the Ukrainian Association of Bioethics, standard provisions on ethics of the Ministry of Health of Ukraine №66 of February 13, 2006. Diagnosis of urogenital infections research methods, in accordance with the recommendations of the American Association of Microbiologists (ASM) and the European Association of Urologists (EAU) [24, 25].

Results and discussion. To study the microbial landscape and determine the levels of resistance to antimicrobial drugs variants of microorganisms circulating in the urogenital tract, were examined 176 people of different ages and genders – patients of the Medical Diagnostic Center at the Dnieper Medical Academy (Dnipro) for the period of 1 January – 31 August, 2020.

According to the results of a comprehensive study, the fact of the presence of an infectious process in 84 people was established, which was 32.31% of cases (**Table 1**). To conduct a comparative analysis of the incidence of urogenital infections during the study period, patients of three groups were

Table 1 – Indicators of infection of the urogenital tract of patients of different ages and sex for the period of 1 January – 31 August, 2020

Results		Children and adolescents	Women	Men	Total
examined	absolutely	59	63	54	176
	percent	33.52%	35.79%	30.68%	67.69%
infected	absolutely	20	41	23	84
	percent	23.81%	48.81%	27.38%	32.31%

examined: 1) children and adolescents under 16 years (n = 59), 2) women (n = 63), 3) men (n = 54). Each group of patients was divided into age categories: 1) children and adolescents: I – children from 1 to 5 years (n = 17); II – from 6 to 10 years (n = 32); III – from 11 to 16 years (n = 10); 2) women: I – from 17 to 35 years (n = 34); II – from 36 to 55 years (n = 19); III – from 56 to 75 years (n = 10); 3) men: I – from 17 to 35 years (n = 22); II – from 36 to 55 years (n = 19); III – from 56 to 75 years (n = 13).

Examination of 59 children and adolescents during the study period showed that 20 patients (23.81%) in the genitourinary tract circulating microorganisms – pathogens of infectious processes, namely: *Klebsiella oxytoca* – 25.49%, *Haemophilus influenzae / H. parainfluenzae* – 19, 61%, *Escherichia coli* – 15.68%, *Streptococcus agalactiae* – 13.73%, *Streptococcus pyogenes* – 7.84%, *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp.*, *Streptococcus anginosus group* - 5.88% of cases (**Table 2**). The obtained data coincided with the data of the authors Rampersaud R et al., Reid G et al., Moreno I et al., Franasiak JM et al., who noted the presence of microorganisms of the species: *Klebsiella oxytoca* – from 15.0 to 30.0% of cases, *Haemophilus influenzae / H. parainfluezae* – from 10.0 to 25.0%, *Escherichia coli* – up to 20.0%, *Streptococcus agalactiae* – up to 15.0% of cases, *Streptococcus pyogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus spp.*, *Streptococcus anginosus group* – up to 5.0% of cases in this age group [18-21, 26].

Table 2 – Frequency of excretion of uropathogenic microorganisms from children and adolescents

Type of microorganism	Indicators of isolation of opportunistic and pathogenic microorganisms from children of different ages (%)		
	1-5	**6-10**	**11-16**
Escherichia coli	6.25%	25.0%	9.09%
Klebsiella oxytoca	12.50%	33.33%	27.27%
Proteus spp.	6.25%	4.16%	9.09%
Staphylococcus aureus	12.50%	4.16%	-
Streptococcus pyogenes	6.25%	12.50%	-
Streptococcus agalactiae	18.75%	8.33%	18.18%
Streptococcus anginosus group	6.25%	4.16%	9.09%
Haemophilus influenzae/ H. parainfluenzae	31.25%	8.33%	27.27%
TOTAL	31.97%	47.06%	21.57%

As a result of examination of 63 women in 41 (48.81%) persons the development of inflammatory processes with such pathogens as (**Table 3**): *Candida albicans* – 24.64%, *Streptococcus agalactiae* – 14.49%, *Escherichia coli* – 13.04 %, *Ureaplasma spp.* – 11.59%, *Mycoplasma hominis* - 5.79%, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus anginosus group*, *Enterobacter spp.* – 4.35% each, *Candida tropicalis*, *Candida spp.* – 2.89%, *Candida glabrata*, *Candida krusei* – 1.45% of cases. In studies by Peric A et al., Linhares IM et al., Witkin S et al., Marchesi JR et al., and Dasari S et al. the frequency of infection of women of reproductive age is shown: *Candida albicans* – up to 30.0% of cases, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Ureaplasma spp.* – up to 20.0% of cases [27-31].

The examination of 54 men showed that 23 patients (27.38%) were infected with urogenital diseases, such as (**Table 3**): *Ureaplasma spp.* – 16.0%, *Escherichia coli* – 12.0%, *Candida albicans*, *Enterobacter spp.* – 9.33% of cases, *Proteus spp.*, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis* – 8.0% of cases, *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus* – 5.33% of cases, *Klebsiella spp.*, *Streptococcus anginosus group*, *Candida tropicalis*, *Candida glabrata* - 4.0%, *Candida krusei*, *Candida spp.* – 1.33% of cases. Similar data were obtained by Mändar R, De Francesco MA et al., Askienazy-Elbhar M, Purvis K et al., who noted the frequency of lesions of the male genital area by opportunistic pathogens when examining patients of reproductive age: *Ureaplasma spp.* – up to 25.0%, *Escherichia coli* – up to 20.0%, *Streptococcus agalactiae*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Mycoplasma hominis* and *Candida albicans* – up to 10.0% of cases [32-35].

In order to determine the spectrum of pathogens of urogenital infections, the frequency of microbial agents isolated from patients of different categories was monitored. During the study period, bacteria of the following species were isolated: *Escherichia coli* – 13.0% of cases, *Streptococcus agalactiae* – 11.79%, *Candida albicans* – 10.77%, *Ureaplasma spp.* – 10.26%, *Klebsiella oxytoca* – 6.66%, *Proteus spp.* – 6.15%, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae / H. parainfluenzae*, *Enterobacter spp.*, *Mycoplasma hominis* – 5.13%, *Streptococcus anginosus group* – 4.62%, *Enterococcus faecalis* – 3.59%, *Klebsiella spp.* – 3.07%, *Candida tropicalis* – 2.56%,

Table 3 – Frequency of excretion of uropathogenic microorganisms from women and men

Type of microorganism	Indicators of isolation of opportunistic and pathogenic microorganisms from women of different ages (%)			Indicators of isolation of opportunistic and pathogenic microorganisms from men of different ages (%)		
	17-35	36-55	56-75	17-35	36-55	56-75
Escherichia coli	12.91%	18.18%	6.25%	20.0%	10.34%	-
Klebsiella spp.	3.23%	4.55%	6.25%	3.33%	3.45%	6.25%
Proteus spp.	3.23%	4.55%	6.25%	6.66%	6.89%	12.50%
Enterococcus faecalis	3.23%	4.55%	6.25%	3.33%	10.34%	-
Staphylococcus aureus	3.23%	4.55%	6.25%	6.66%	3.45%	6.25%
Streptococcus agalactiae	6.45%	13.64%	31.25%	10.0%	3.45%	12.50%
Streptococcus anginosus group	3.23%	4.55%	6.25%	3.33%	3.45%	6.25%
Enterobacter spp.	3.23%	4.55%	6.25%	3.33%	10.34%	18.75%
Ureaplasma spp.	16.31%	9.09%	6.25%	16.66%	17.24%	12.50%
Mycoplasma hominis	3.23%	9.09%	6.25%	10.0%	6.89%	6.25%
Candida albicans	25.81%	18.18%	12.50%	6.66%	13.79%	6.25%
Candida tropicalis	6.45%	-	-	3.33%	3.45%	6.25%
Candida glabrata	3.23%	-	-	3.33%	3.45%	6.25%
Candida krusei	3.23%	-	-	3.33%	-	-
Candida spp.	3.23%	4.55%	-	-	3.45%	-
TOTAL	44.93%	31.88%	23.18%	40.0%	38.66%	21.33%

Streptococcus pyogenes, *Candida glabrata* - 2.05%, *Candida spp.* – 1.54%, *Candida krusei* – 1.06% of cases (**Fig. 1**).

As a result of the conducted research it is possible to define the priority activators which most often cause defeats of a urogenital tract of persons of different age categories and sex: *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*, *Candida albicans* and *Ureaplasma spp.*

The next stage of the study was to analyze the resistance of selected strains of uropathogenic microorganisms to antibacterial drugs, as the problem of antibiotic resistance, according to World Health Experts (WHO), the scale of the pandemic: the world has confidently entered the postantibiotic era. And taking into account the enormous damage caused by inadequate antibiotic therapy, researchers around the world agree that antibiotics should be preferred rather than broad-spectrum antibiotics, and if there is an effective alternative, it should be taken into account. Today, data on the etiological structure, susceptibility of pathogens to antibacterial drugs in the world differ, which indicates the need to study the regional features of antibiotic resistance. The increase in the number of patients with urogenital infections, the difficulties of therapy associated with antibiotic resistance, the complexity and ambiguity of many issues of the mechanism of the disease, the lack of clear criteria for diagnosis and impact of infection on the reproductive system, make this problem extremely relevant. The urgency of the problem of the spread of antibiotic-resistant strains of microorganisms – pathogens of urogenital tract infections reaches its incredible peak during treatment, which often leads to the development of recurrent infections and pathological changes in the tissues of the genitourinary tract. The presence or absence of complicating factors in patients with urogenital tract infections is one of the key parameters

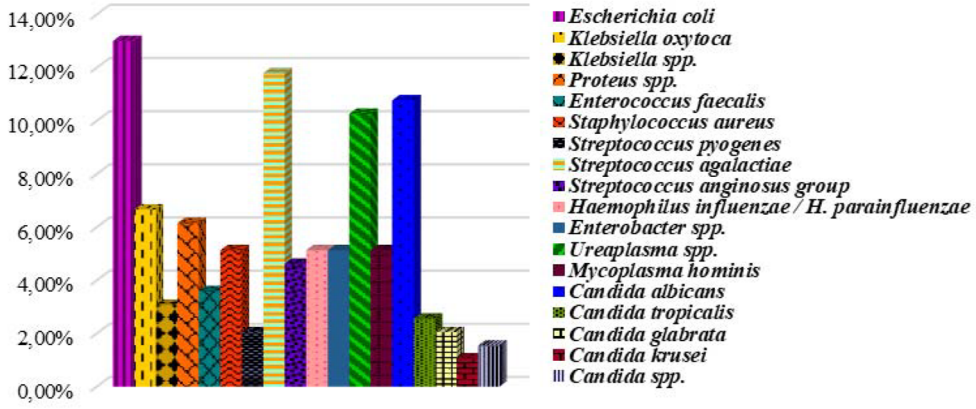


Fig. 1. Species spectrum of microorganisms isolated from the urogenital system of patients of different ages and sex

determining the characteristics of patient supervision and choice of therapy. The microbiological features of complicated infections include: a wider range of pathogens and a high frequency of excretion of resistant bacteria in relation to uncomplicated urogenital infections [36-38].

According to the results of the research, 96 antibiotic-resistant variants from 195 isolated cultures of opportunistic and pathogenic microorganisms were identified.

The highest levels of resistance in the studied cultures of microorganisms were found in relation to drugs of the class: fluoroquinolones – 29.16% of cases, cephalosporins – 18.75% and carbopenems – 10.42%; lower rates were recorded for penicillins – 9.37%, tetracyclines – 8.33%, monobactams – 7.29%, aminoglycosides – 6.25%, macrolides – 5.21%, lincosamides – 3.13%, sulfonamides – 2.08% of cases (**Fig. 2**).

The main mechanisms of resistance of classical bacteria to fluoroquinolones are connected with

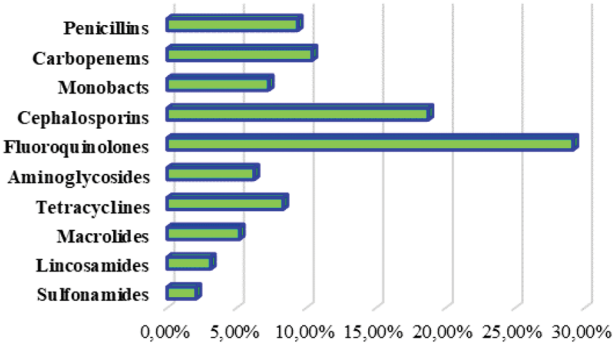


Fig. 2. Determination of the degree of resistance to antibiotics in uropathogenic strains of microorganisms

change of structure of two bacterial enzymes on which these antibiotics – DNA gyrase and topoisomerase IV which are responsible in a bacterial cell for the conformational changes of DNA necessary for its normal replication, and also from modification. targets as a result of mutations in the QRDR (Quinolone Resistance-Determing Region) of target genes, as well as with a decrease in the accumulation of drugs in the cell and the acquisition of determinants of resistance by horizontal gene transfer. Bacterial resistance to cephalosporin drugs is due to one of the mechanisms: 1) modification of peptidoglycan, which leads to a decrease in the effectiveness of the drug; 2) hydrolysis activation of the antibiotic by beta-lactamases; 3) violation of the permeability of the external structures of the microbial cell and the difficulty of binding of the antibiotic to the peptidoglycan. Resistance to carbapenems can be caused by various mechanisms, in particular: changes in the permeability of the outer cell membrane, activation of efflux systems or the production of hydrolyzing carbapenems β-lactamases (carbapenemases) [39-42].

The obtained data correlate with the results of studies by Komolafe OO, Amyes S.G.B., Laxminarayan R., Malik B. et al. and Martinez J. L. et al., who noted the highest levels of resistance in clinical isolates of uropathogenic microorganisms to antibiotics of classes: fluoroquinolones – up to 35.0%, cephalosporins – up to 25.0% and carbopenems – up to 20.0% of cases [43-47].

Increasingly, scientists are noticing a rapid growth of dysbiotic disorders of the urogenital system in both women and men. Therefore, in today's conditions, urogenital imbalance is an urgent problem in clinical microbiology, given that not all the mechanisms of dysbiotic conditions are fully understood, there are no clear diagnostic criteria, difficulties in selecting effective therapy due to antibiotic resistance.

In the process of studying the state of the microbiota of the urogenital system of 41 women of different ages by real-time PCR, the fact of the presence of dysbiotic disorders in 25 (60.97%) patients was established.

Examination of 47 males in 36 (76.59%) patients revealed dysbiotic disorders in the urogenital tract.

It should be noted that the state of microbial coenosis of the reproductive system of women and men is influenced by a number of different environmental factors – environmental, climatic, sanitary and epidemiological, stress, sexual activity, drugs, invasive manipulations, surgery and more.

Dysbiotic conditions in the examined patients were established by quality and qualitative indicators of the presence of certain representatives of the microbiome of the urogenital system. As a result of real-time PCR analysis in the vast majority of patients revealed a significant decrease in titers of *Lactobacillus* – the main symbionts of the genital habitat of women from 0 to 10^6 CFU / ml at a rate of 10^7-10^9 CFU / ml: 68.0% of cases (**Fig. 3**).

Among the representatives of the obligate anaerobic microbiota, the titers of which should not exceed the permissible values <10^4-10^5 CFU / ml, significant deviations in the direction of increasing the quantitative indicators to 10^6-10^9 CFU / ml: *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porhyromonas spp.* – 56.0% of cases, *Eubacterium spp.* – 52.0%, *Atopobium vaginae* – 48.0%, *Megasphera spp.* / *Velionella spp.* / *Dialister spp.* – 24.0%, *Sneathia spp.* / *Leptotrihia spp.* / *Fusobacterium spp.* – 20.0%, *Peptostreptococcus spp.* – 16.0%, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.* – 12.0% and *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.* – 8.0% of cases.

It should be noted that the bacteria of the species *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis* etc. and

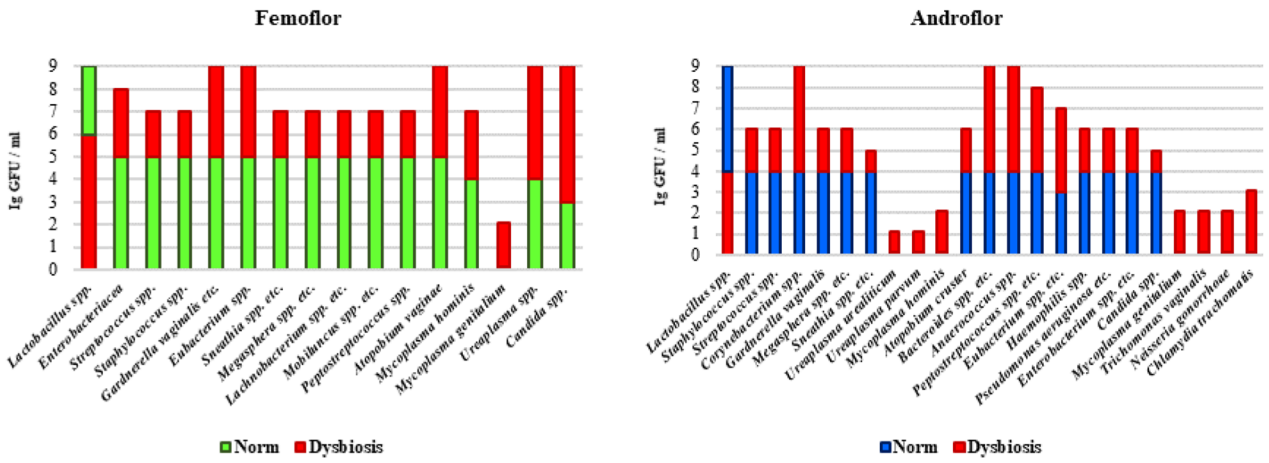


Fig. 3. Indicators of deviation of titers of microorganisms – representatives of the microbiome of the urogenital system of females and males

Eubacterium spp. during the study period were detected with almost the same frequency, which confirms their role in the development of dysbiotic disorders. There is also a high degree of colonization by fungi of the genus *Candida* urogenital habitat of the studied patients, which may indicate a decrease in immune status, changes in the physiological and hormonal status of the macroorganism and the presence or transmission of chronic diseases.

The presented data coincide with the studies of other authors: Gergova R. T. et al., who noted a significant deviation from the norm of *Gardnerella vaginalis* to 10^6-10^8 CFU / ml in 35.0-70.0% of patients [48]. Teixeira G. S. et al. recorded an increase in *G. vaginalis* titer to 10^6–10^9 CFU / ml in 56.7% of women with urogenital inflammation and in 17.6% without health complaints [49]. Janulaitiene M. et al. noted the presence of *G. vaginalis* in the titer of 10^6-10^7 CFU / ml in 45.8-68.3% of women [50]. The data obtained correlate with the results of a study by Gruzevsky O. A. et al., who noted the predominance of obligate anaerobic bacteria *G. vaginalis* (69.2% of cases), *Eubacterium spp.* (69.8-79.7%), *Ureaplasma spp.* (45.3%) in healthy patients from 18 to 52 years and from 16 to 64 years with existing infectious-inflammatory processes in the vagina [51]. Manzoor S. et al. noted steady growth of yeast-like fungi of the genus *Candida* (up to 30.0%) in patients aged 18 to 41 years [52]. According to studies by Okodo M. et. al., who noted that with age the level of estrogen and the number of *Lactobacillus* decreases, which causes a gradual increase in pH to neutral, and this stimulates an increase in the number of yeasts and contamination with opportunistic and pathogenic biota agents [54].

For the male sexual sphere, the state of the normocenosis is provided by the bacteria of the species *Lactobacillus spp.* – 10^4 CFU / ml and more, *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium spp.* in titers not more than 10^4 CFU / ml. More than half of the examined male patients showed deviations in normobiota in the direction of reducing the number of *Lactobacillus spp.* from 0 to 10^3 CFU / ml – 77.77% of cases (**Fig. 3**).

Obligatory-anaerobic microorganisms with a high frequency were isolated in significant quantities 10^4-10^9 CFU / ml at an acceptable rate of not more than 10^3-10^4 CFU / ml: *Bacteroides spp.* / *Prevotella spp.* / *Porhyromonas spp.* – 91.66%; *Peptostreptococcus spp.* / *Parvimonas spp.* – 86.11%; *Eubacterium spp.* – 80.55%; *Megasphera spp.* / *Veilonella spp.* / *Dialister spp.* – 19.44%; *Gardnerella vaginalis* – 16.66%; *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.* and *Atopobium cruster* – 5.55% of cases.

Detection rates of aerobic and facultative anaerobic microbiota also had deviations from 10^5-10^9 CFU / ml compared with the permissible values of not more than 10^4 CFU / ml: *Anaerococcus spp.* - 94.44%; *Corynebacterium spp.* – 47.22%; *Streptococcus spp.* – 30.55%; *Enterobacterium spp.* – 25.0%; *Staphylococcus spp.* – 22.22%; *Haemophilus spp.* – 8.33%; *Pseudomonas aeruginosa* / *Ralstonia spp.* / *Durkholderia spp.* – 5.55% of cases.

Real pathogens were isolated in titers of 10^1-10^3 CFU / ml from some patients. Their presence is not allowed at all reference values: *Trichomonas vaginalis* – 19.44%; *Chlamydia trachomatis* and *Ureaplasma parvum* – 11.11%; *Neisseria gonorrhoae* and *Ureaplasma urealyticum* – 8.33%; *Mycoplasma genitalium* and *Mycoplasma hominis* – 5.55% of cases. The detection rates of yeast-like fungi of the genus *Candida* significantly exceeded the norm (not more than 10^4 CFU / ml) to 10^5 CFU / ml in 2.77% of cases.

According to the results of real-time PCR studies using the test system “Androflor” showed significant changes in the microbiome of the male reproductive system due to excessive growth of opportunistic and pathogenic microorganisms against the background

of reducing the number or complete elimination of symbiotic bacteria.

The results of the studies correlate with the data obtained by Okodo M. et al. and Kiessling A. A. et al., which noted significant deviations in the direction of increasing the quantitative indicators of obligate anaerobic (10^4-10^9 CFU / ml) and facultative anaerobic (10^5-10^9 CFU / ml) representatives, namely *Anaerococcus spp.* in 55.0-95.0%, *Bacteroides spp.* etc. in 40.0-90.0%, *Peptostreptococcus spp.* etc. in 45.0-85.0%, *Eubacterium spp.* in 55.0-80.0% patients [54].

Conclusion

1. In the study of the microbial landscape of the reproductive tract of the examined patients, a range of priority pathogens of urogenital infections was determined: in children and adolescents – *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae* / *H. parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*; in women – *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Ureaplasma spp.*; in men – *Ureaplasma spp.* and *Escherichia coli*.
2. According to the results of monitoring the spread of antibiotic-resistant variants of uropathogenic microorganisms, the highest levels of resistance in the studied cultures of microorganisms were recorded in relation to drugs of fluoroquinolones, cephalosporins and carbopenems classes.
3. As a result of real-time PCR analysis of the composition of the microbiome of the urogenital tract dysbiotic disorders were caused by falling titers of bacteria *Lactobacillus* and excessive colonization of opportunistic and pathogenic microorganisms: in the female sphere – *Ureaplasma spp.*, *Gardnerella vaginalis* etc., *Eubacterium spp.* and yeast-like fungi of the genus *Candida*; in the urogenital system of men – *Anaerococcus spp.*, *Bacteroides spp.* etc., *Enterobacterium spp.*; as well as the presence of real pathogens – *Mycopasma genitalium* in females and *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum*, *Mycopasma genitalium* in males.

Prospects for further research. The data was obtained from continuous microbiological monitoring of infectious processes and dysbiotic conditions, as well as the spread of antibiotic-resistant variants of opportunistic and pathogenic microorganisms in the urogenital system in different segments of the population. This determines the need to improve and develop new diagnostic tools, corrective and therapeutic measures to improve the health of the population.

References

1. Vyalov SS. Diagnostika i lechenie urogenitalnykh infektsiy v obshchey praktike [Diagnosis and treatment of urogenital infections in general practice]. *Arkh vnutr med*. 2012; 3(3): 20-6. [Russian]
2. Goncharenko VV. Mikrobiologichniy monitoring infektsiy urogenitalnogo traktu v umovakh venerologichnoyi kliniki [Microbiological monitoring of infections of the urogenital tract in the minds of a venereologic clinic]. *Dermatologiya ta venerologiya*. 2014; 4(1): 44-53. [Ukrainian]
3. Magistro G, Stief CG. The urinary tract microbiome: the answer to all our open questions? *Eur Urol*. 2018; 5(1): 36-8.
4. Aragón IM, Herrera-Imbroda B, Queipo-Ortuño MI, Castillo E, Del Moral JS, Gómez-Millán J, et al. The Urinary Tract Microbiome in Health and Disease. *Eur Urol*. 2018; 4(1): 128-38.
5. Whiteside SA, Razvi H, Dave S, Reid G, Burton JP. The microbiome of the urinary tract - a role beyond infection. *Nat Rev Urol*. 2018; 12(1): 81-90.
6. Wolfe AJ, Brubaker L. “Sterile urine” and the presence of bacteria. *Eur Urol*. 2018; 68(1): 173-4.
7. Brubaker L, Wolfe AJ. The new world of the urinary microbiota in women. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213(1): 644-9.
8. Schneeweiss J, Koch M, Umek W. The human urinary microbiome and how it relates to urogynecology. *Int Urogynecol J*. 2016; 27(1): 1307-12.
9. Radzinskiy VE, Khamoshina MB, Kaygorodova LA. Korrektsiya narusheniy biotsenoza vlagalishcha – marsh na meste ili dvizhenie vpered? [Correction of violations of the vaginal biocenosis - marching in place or moving forward?]. *Reproduktivnaya endokrinologiya*. 2014; 4(18): 92-100. [Russian]
10. Gottschick C, Deng ZL, Masur C, Abels C, Pieper DH, Wagner-Döbler I. The urinary microbiota of men and women and its changes in women during bacterial vaginosis and antibiotic treatment. *Microbiome*. 2017; 5 (99): 1-15.
11. Bao Y, Al KF, Chanyi RM, Whiteside S, Dewar M, Razvi H, et al. Questions and challenges associated with studying the microbiome of the urinary tract. *Ann Transl Med*. 2017; 5(2): 33-6.
12. Prestinaci F, Pezzotti P, Pantosti A. Antimicrobial resistance: a global multifaceted phenomenon. *Pathog Glob Health*. 2015; 109(1): 309-18.
13. Richard JF, Yitzhak T. Antibiotics and bacterial resistance in the 21st century. *Perspect Medicin Chem*. 2014; 6(1): 25-64.

14. Cosgrove SE, Carmeli Y. The impact of antimicrobial resistance on health and economic outcomes. *Clinical Infect Dis*. 2003; 36(1): 1433-7.
15. Friedman ND, Temkin E, Carmeli Y. The negative impact of antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect*. 2016; 22(1): 416-22.
16. Yusuf EO, Kemjou TS. Antibiotic resistance among genital tract isolates from sexually-transimitted disease patients. *Med Lab Sci J*. 2005; 14(1): 63-8.
17. Amin ET, Njumkeng C, Kika BT, Fualefac A, Njukeng P. Pattern of antimicrobial resistance among bacterial isolates from urogenital clinical specimens: a descriptive study from the Buea Health District, Cameroon. *Drugs-Real World Outcomes*. 2018; 5(1): 101-8.
18. Rampersaud R, Randis TM, Ratner AJ. Microbiota of the upper and lower genital tract. Semin. *Fetal Neonatal Med*. 2012; 17(1): 51-7.
19. Moreno I, Simon C. Deciphering the effect of reproductive tract microbiota on human reproduction. *Reprod Med Biol*. 2019; 18(1): 40-50.
20. Franasiak JM, Scott RT. Introduction: microbiome in human reproduction. *Fertil Steril*. 2015; 104(6): 1341-3.
21. Franasiak JM, Scott RT. Reproductive tract microbiome in assisted reproductive technologies. *Fertil Steril*. 2015; 104(6): 1364-71.
22. Whitman WB, Holt JG. *Bergey's manual of systematic bacteriology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. 787 p.
23. CLSI. *Performance standards for antimicrobial susceptibility testing*. 30th ed. Wayne PA: Clinical and Laboratory Standards Institute; 2019. 332 p.
24. American Society for Microbiology. *ASM style manual for journals and books*. Washington, DC: American Society for Microbiology; 1985. 190 p.
25. Naber KG, Holfstetter A. Recommended standards in diagnosis and therapy of urinary tract infections. *Eur Urol*. 1998; 34(1): 1-6.
26. Reid G, Brigidi P, Burton JP, Contractor N, Duncan S, Fargier E, et al. Microbes central to human reproduction. *Am J Reprod Immunol*. 2015; 73(1): 1-11.
27. Peric A, Weiss J, Vulliemoz N, Baud D, Stojanov M. Bacterial Colonization of the Female Upper Genital Tract. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019; 20(14): 34-45.
28. Linhares IM, Witkin SS, Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2007; 21(1): 347-54.
29. Witkin SS. The vaginal microbiome, vaginal anti-microbial defence mechanisms and the clinical challenge of reducing infection-related preterm birth. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015; 122(2): 213-8.
30. Marchesi JR, Ravel J. The vocabulary of microbiome research: a proposal. *Microbiome*. 2015; 3(31): 123-8.
31. Dasari S, Anandan SK, Rajendra W, Valluru L. Role of microbial flora in female genital tract: a comprehensive review. *Asian Pacific J Trop Dis*. 2016; 6(6): 909-17.
32. Mändar R. Microbiota of male genital tract: impact on the health of man and his partner. *Pharmacol Res*. 2013; 69(11): 32-41.
33. De Francesco MA, Negrini R, Ravizzola G, Galli P, Manca N. Bacterial species present in the lower male genital tract: a fiveyear retrospective study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2011; 16(1): 47- 53.
34. Askienazy-Elbhar M. Male genital tract infection: the point of view of the bacteriologist. *Gynecol Obstet Fertil*. 2005; 33(9): 691-7.
35. Purvis K, Christiansen E. Infection in the male reproductive tract. Impact, diagnosis and treatment in relation to male infertility. *Int J Androl*. 2020; 16(1): 1-13.
36. Carlet J, Pulcini C, Piddock LJV. Antibiotic resistance: A geopolitical issue. *Clin Microbiol Infect*. 2014; 20(10): 949-53.
37. Opal SM. Non-antibiotic treatments for bacterial diseases in an era of progressive antibiotic resistance. *Crit Care*. 2016; 20(1): 10-2.
38. Hulscher ME, Grol RP, Vandermeer JW. Antibiotic prescribing in hospitals: a social and behavioural scientific approach. *Lancet Infect Dis*. 2010; 10(3): 167-75.
39. Bondar MV, Pilipenko MM, Svintukovskiy MYu, Kharchenko LA, Previsla OM, Tsvik IM. Antibiotikorezistentnist mikroorganizmiv: mekhanizmi rozvitku y shlyakhi zapobigannya [Antibiotic-resistant microorganism: mechanisms of development and paths for getting rid of]. *Meditsina neotlozhnykh sostoyaniy.* 2016; 3(3): 11-7. [Ukrainian]
40. Andrukh VS, Andrukh VN. Antibiotiki i antibiotikorezistentnist: problemi i shlyakhi virishennnya [Antibiotics and antibiotic resistance: problems and ways of life]. *Dityachiy likar*. 2017; 4(4): 32-6. [Ukrainian]
41. Gumenyuk MI, Denisov OS, Feshchenko YuI. Antibiotikorezistentnist mikroorganizmiv. Stan problemi ta shlyakhi virishennya [Antibiotic-resistant microorganisms. Problem status and solutions]. *Ukrayinskiy khimioterapevtichniy zhurnal*. 2010; 1(23): 4-10. [Ukrainian]

42. Supotnitskiy MV. Mekhanizmy razvitiya rezistentnosti k antibiotikam u bakteriy [Mechanisms for the development of antibiotic resistance in bacteria]. *Biopreparaty*. 2011; 2(2): 4-44. [Russian]
43. Komolafe OO. Antibiotic resistance in bacteria – an emerging public health problem. *Malawi Med J*. 2003;15(2): 63-7.
44. Amyes SGB. The rise in bacterial resistance. *Brit Med J*. 2000; 320(10): 199-200.
45. Laxminarayan R. Antibiotic resistance: the need for global solutions. *Lancet Infect Dis.* 2013; 13(12): 1057-98.
46. Malik B, Bhattacharyya S. Antibiotic drug-resistance as a complex system driven by socio-economic growth and antibiotic misuse. *Sci Rep*. 2019; 9(1): 151-84.
47. Martínez JL, Baquero F. Interactions among strategies associated with bacterial infection: pathogenicity, epidemicity, and antibiotic resistance. *Clin Microbiol Rev*. 2018; 15(4): 647-79.
48. Gergova RT, Strateva TV, Mitov IG. Gardnerella vaginalis-associated bacterial vaginosis in Bulgarian women. T*he Brazilian Journal of Infectious Diseases.* 2013; 17(3): 307-13.
49. Teixeira GS, Carvalho FP, Arantes RM, Nunes AC, Moreira JL, Mendonca M, et al. Characteristics of Lactobacillus and Gardnerella vaginalis from women with or without bacterial vaginosis and their relationships in gnotobiotic mice. *J Med Microbiol*. 2012; 61(1): 1074-81.
50. Janulaitiene M, Paliulyte V, Grinceviciene S, Zakareviciene J, Vladisauskiene A, Marcinkute A, et al. Prevalence and distribution of Gardnerella vaginalis subgroups in women with and without bacterial vaginosis. *BMC Infect Dis*. 2017; 17(1): 389-94.
51. Gruzevsky OA, Vladimirova MP. The results of a complex bacteriological study of vaginal contents under the conditions of bacterial vaginosis. *Advances in biology and medicine*. 2014; 2(2): 54-7.
52. Manzoor S, Aziz M, Sheikh AS. Identification and Characterization of Candida on CHROM Agar™ in Pregnant Women of Multan, Pakistan. *J Women's Health Care*. 2018; 7(1): 2-8.
53. Okodo M, Kawamura J, Okayama K, Kawai K, Fukui T, Shiina N, et al. Cytological features associated with ureaplasma urealyticum in pap cervical smear. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2017; 18(8): 2239-42.
54. Kiessling AA, Desmarais BM, Yin HZ, Loverde JJ, Eyre RC. Detection and identification of bacterial DNA in semen. *Fertility and Sterility*. 2008; 90(5): 1744-56.

УДК 579.61:616.62-002]=111

МОНІТОРИНГ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНИХ ШТАМІВ МІКРООРГАНІЗМІВ – ЗБУДНИКІВ ІНФЕКЦІЙНИХ ПРОЦЕСІВ УРОГЕНІТАЛЬНОЇ СИСТЕМИ ПАЦІЄНТІВ

Виноградова К. О., Гаврилюк В. Г., Хлопова О. В., Погорєлова А. М., Скляр Т. В., Соколова І. Є.

Резюме. З метою визначення частоти інфекційних уражень урогенітального тракту було обстежено 176 осіб різного віку та статі – пацієнтів Лікувально-діагностичного центру на базі Дніпровської медичної академії (м. Дніпро) протягом (01.01-31.08) 2020 року. За результатами проведеного мікробіологічного дослідження встановлено факт розвитку інфекційних процесів у 86 осіб, що складало 32,31% випадків. При вивченні мікробного пейзажу репродуктивної системи обстежених пацієнтів визначено спектр пріоритетних збудників урогенітальних інфекцій: у дітей і підлітків – *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae* / *H. parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*; у жінок – *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Ureaplasma spp*.; у чоловіків – *Ureaplasma spp.* та *Escherichia coli.* При проведенні моніторингу розповсюдження антибіотикорезистентних варіантів мікроорганізмів – збудників інфекційних процесів встановлено найвищі рівні стійкості у виділених клінічних ізолятів по відношенню до препаратів класів: фторхінолонів – 29,16%, цефалоспоринів – 18,75% та карбопенемів – 10,42% випадків.

З використанням тест-систем «Фемофлор» та «Андрофлор» досліджено видовий спектр збудників дисбіотичних станів урогенітального тракту у 88 пацієнтів віком 17-75 років за допомогою полімеразної ланцюгової реакції в режимі реального часу. Показано частоту виявлення умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів із урогенітальної сфери жінок і чоловіків та співвідношення аеробної й анаеробної мікробіоти при дисбіотичних синдромах. За результатами дослідження у 60,97% жінок та 76,59% чоловіків було зафіксовано значні відхилення в бік зниження титрів представників симбіотичної мікробіоти – бактерій роду *Lactobacilllus* на фоні підвищення кількісних показників умовно-патогенних мікроорганізмів *Gardnerella vaginalis* etc., *Eubacterium spp.*, *Ureaplasma spp.*, *Candida spp.*, *Anaerococcus spp.*, *Bacteroides spp.* etc., *Enterobacterium spp.*, і наявності патогенних мікроорганізмів *Mycopasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum* у значних титрах.

Ключові слова: урогенітальний тракт, мікробіота, антибіотикорезистентність, ПЛР в режимі реального часу.

УДК 579.61:616.62-002]=111

МОНИТОРИНГ РАСПРОСТРАНЕНИЯ АНТИБИОТИКОРЕЗИСТЕНТНЫХ ШТАММОВ МИКРООРГАНИЗМОВ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИОННЫХ ПРОЦЕССОВ УРОГЕНИТАЛЬНОЙ СИСТЕМЫ ПАЦИЕНТОВ

Виноградова К. О, Гаврилюк В. Г., Хлопова Е. В., Погорелова А. Н., Скляр Т. В., Соколова И. Е.

Резюме. С целью определения частоты инфекционных поражений урогенитального тракта было обследовано 176 человек разного возраста и пола – пациентов Лечебно-диагностического центра на базе Днепровской медицинской академии (г. Днепр) в течение (01.01-31.08) 2020 года. По результатам проведенного микробиологического исследования установлен факт развития инфекционных процессов у 86 человек, что составляло 32,31% случаев. При изучении микробного пейзажа репродуктивной системы обследованных пациентов определен спектр приоритетных возбудителей урогенитальных инфекций: у детей и подростков – *Klebsiella oxytoca*, *Haemophilus influenzae* / *H. parainfluenzae*, *Escherichia coli*, *Streptococcus agalactiae*; у женщин – *Candida albicans*, *Streptococcus agalactiae*, *Escherichia coli*, *Ureaplasma spp.*; у мужчин – *Ureaplasma spp.* и *Escherichia coli*. При проведении мониторинга распространения антибиотикорезистентных вариантов микроорганизмов – возбудителей инфекционных процессов установлено высокие уровни устойчивости в выделенных клинических изолятов по отношению к препаратам классов: фторхинолонов – 29,16%, цефалоспоринов – 18,75% и карбопенемам – 10,42% случаев.

С использованием тест-систем «Фемофлор» и «Андрофлор» исследован видовой спектр возбудителей дисбиотических состояний урогенитального тракта у 88 пациентов в возрасте 17-75 лет с помощью полимеразной цепной реакции в режиме реального времени. Показано частоту выявления условно-патогенных и патогенных микроорганизмов с урогенитальной сферы женщин и мужчин и соотношение аэробной и анаэробной микробиоты при дисбиотических синдромах. По результатам исследования у 60,97% женщин и 76,59% мужчин были зафиксированы значительные отклонения в сторону снижения титров представителей симбиотической микробиоты - бактерий рода *Lactobacilllus* на фоне повышения количественных показателей условно-патогенных микроорганизмов *Gardnerella vaginalis* etc., *Eubacterium spp.*, *Ureaplasma spp* ., *Candida spp.*, *Anaerococcus spp.*, *Bacteroides spp.* etc., *Enterobacterium spp.*, и наличия патогенных микроорганизмов *Mycopasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma parvum* в значительных титрах.

Ключевые слова: урогенитальный тракт, микробиота, антибиотикорезистентнисть, ПЦР в режиме реального времени.

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

Стаття надійшла 05.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.241
УДК 616.711-006.04-089
Попов А. І.[1], Петренко Д. Є.[2], Яресько О. В.[1]

ДОСЛІДЖЕННЯ НАПРУЖЕНО-ДЕФОРМОВАНОГО СТАНУ СИСТЕМИ «ХРЕБЕТ-ІМПЛАНТАТ» ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ ПУХЛИННОГО УРАЖЕННЯ

[1]ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Сітенка» НАМН України, Харків, Україна
[2]ННМК «Університетська клініка» Харківський національний медичний університет, Україна

laimua@ukr.net

Ураження, що виникають внаслідок онкологічного процесу порушують структурну стабільність хребта та призводять до патологічних переломів і компресії структур спинного мозку. Хірургічні втручання, що застосовуються при новоутвореннях хребта можуть бути як паліативними, так і радикальними. Будь-яка з цих хірургічних маніпуляцій в значній мірі змінює біомеханічні умови функціонування хребта, а помилковий вибір хірургічної тактики може привести до фатальних помилок.

Мета дослідження – дослідити напружено-деформований стан хребта і системи «хребет-імплантат» при різних варіантах пухлинного ураження до і після стабілізаційних хірургічних утручань. Методи: побудова моделі проводилась в програмі SolidWorks. Розрахунки на основі методу кінцевих елементів та аналіз результатів проводилися в програмі ANSYS Workbench.

У ході дослідження було проведено порівняння між характером розподілу напружено-деформованого стану в інтактній моделі і в моделях, де були змодельовані наступні зміни: ураження тіла хребця Т12 пухлинним процесом на 30% від його обсягу (модель 1) і цементна аугментація створеного дефекту (модель 2), а також ураження тіла хребця на 60% з супутнім локальним кіфозом L5 (модель 3) і стабілізація транспедикулярною конструкцією Т10-L2 (модель 4). На основі результатів проведених розрахунків було визначено, що наявність дефекту тіла хребця Т12 до 30% призводить до збільшення абсолютних значень напруг в тілі хребця і задньому опорному комплексі, а проведення цементної аугментації веде до відновлення значень напруг, близьких до інтактних хребту. Отже, наявність патологічного ураження в тілі хребця, що займає до 60% від його обсягу призводить до порушень опорної функції не тільки ураженого сегмента, але і сегментів, прилеглих до нього. Встановлення транспедикулярного імплантату і відновлення опорності передньої колони ураженого хребця дозволяє наблизити стан розподілу навантаження ураженої ділянки хребта до нормальних показників.

Застосування цементної аугментації і транспедикулярної конструкції дозволяє відновити опорну функцію хребта відповідно до нормальних показників розподілу навантаження.

Ключові слова: напружено-деформований стан, пухлинні ураження, хірургічне втручання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Удосконалити діагностику та хірургічне лікування хворих на гематопоетичні та метастатичні ураження грудного та поперекового відділів хребта», № державної реєстрації 0111U003213.

Вступ. Ураження, що виникають внаслідок онкологічного процесу порушують структурну стабільність хребта та призводять до патологічних переломів та компресії структур спинного мозку. Процеси, що відбуваються в ураженій ділянці хребта ускладнюють вибір хірургічного втручання, що має на меті відновлення порушених функцій [1].

Хірургічні втручання, що здійснюють при новоутвореннях хребта можуть бути як паліативними (вертебропластика або декомпресія структур спинного мозку), так і радикальним (тотальне видалення ураженої ділянки). Будь-яка з цих хірургічних маніпуляцій у значній мірі змінює біомеханічні умови функціювання хребта, а хибний вибір хірургічної тактики може призвести до фатальних помилок [2].

Розвиток обчислювальної потужності комп'ютерів, побудова стійких алгоритмів розв'язання задач за допомогою методу кінцевих елементів (МКЕ) призвело до можливості проведення аналізу різних моделей травм і захворювань хребта. Найчастіше

в літературі зустрічається дослідження проблем поперекового відділу хребта [3-5]. Значно менше дослідження грудо-поперекового відділу [6, 7], або всього хребта в цілому [8, 9].

Саме тому, на наш погляд є доцільним провести порівняльне дослідження математичних моделей хребта при різних варіантах ураження онкологічним процесом. Таке дослідження дозволить вивчити зміни, що відбуваються у хребті під час утворення патологічних процесів та обґрунтувати застосування стабілізаційних хірургічних утручань.

Мета дослідження – дослідити напружено-деформований стан хребта та системи «хребет-імплантат» при різних варіантах пухлинного ураження до та після стабілізаційних хірургічних утручань.

Матеріал та методи дослідження. Побудова моделі проводилась в програмі SolidWorks [10]. Розрахунки на основі методу кінцевих елементів [11] і аналіз результатів проводились в програмі ANSYS Workbench. При побудові розрахункової моделі за основу було взято відому кінцево-елементну модель [12]. У ході дослідження порівнювали між собою характер розподілу НДС в інтактній моделі та в моделях, де були змодельовані наступні зміни: ураження тіла хребця Т12 пухлинним процесом на 30% від його об'єму (модель 1) та цементна аугментація створеного дефекту (модель 2), а також ураження тіла хребця на 60% з супутнім локальним кіфозом 15 (модель 3) та стабілізація транспедикулярною конструкцією Т10-L2 (модель 4). У даному досліджені матеріал вважали однорідним та ізотропним. При виборі кісткових структур, біологічних тканин та імплантатів ми базувалися на літературних даних [13-16] (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Механічні властивості матеріалів, що використовували у дослідженні

Матеріал	Модуль напруження E (МПа)	Коефіцієнт Пуассона v
Кортикальна кістка	12000	0,3
Губчаста кістка	100	0,2
Міжхребцевий диск	4,2	0,45
Хрящ	5,6	0,45
Дефект тіла хребця	1	0,45
Кістковий цемент	2200	0,34
Імплантат	110	0,32

Розглядали варіант вертикального навантаження. Відповідно до досліджень [6, 17], навантаження на хребець у інтактної моделі розподіляється таким чином, 75% – на передній опорний комплекс, а 25% –- на задній. Для розподілу м'язових напружень, що діють на рівні ділянки хребта, що досліджується, були використані розрахунки приведені в роботах [18-21]. Відповідно до цього, на окремі хребці діє тільки стискаюче навантаження, що прикладено в умовному перпендикулярі, який проведено до тіла хребця. Таким чином, розглядаючи ділянку хребта Т9-L3, усі діючі сили можна звести до двох взаємно перпендикулярних сил та моменту сили, що прикладено до верхньої площини тіла хребця Т9. В нашому дослідженні ми отримали наступні значення навантажень: вертикальне навантаження – 280 Н, горизонтальне навантаження – 44 Н та момент сил – 3 Нм. Місце прикладення та направлення сили представлено на **рис. 1**. Модель зафіксована в нижній поверхні тіла хребця та суглобових поверхонь L3.

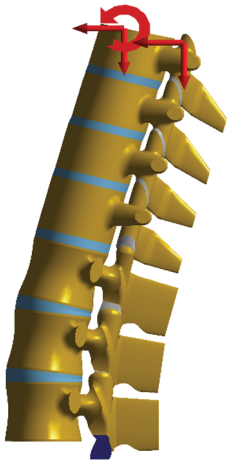


Рис. 1. Схема розподілу навантаження та закріплення в моделі, що досліджується

Результати дослідження та їх обговорення. Розрахунок напружено-дефомованого стану моделі хребта, на якій було змодельовано наявність дефекту тіла хребта, що займає 30% від його об'єму та відсутністю локального кіфозу у зоні ураження патологічним процесом, показав, що характер розподілу НДС в блоці хребців не змінився Т9-L3, але абсолютні значення напружень порівняно з інтактною моделлю виросли. Так у ділянці Т9-Т11 значення напружень складають 7,7 МПа (5,3 МПа в інтактній моделі). В блоці хребців L1-L3 значення напруженого стану збільшились до 11,3 МПа (10 МПа в інтактній моделі. Максимальне значення напружень за Мізесом в тілі хребця Т12 в розрахунковій моделі складає 7,5 МПа (2,8 МПа в інтактній моделі), а в задньому опорному комплексі – 3,1 МПа (3,4 МПа в інтактній моделі) (**рис. 2**).

Дослідження НДС у моделі 2 при заміщенні патологічного ураження кістковим цементом показало, що порівняно з моделлю 2 (**рис. 2**) характер розподілу напружень не змінився, за виключенням хребця Т12. Рівень напруженого стану в блоці хребців У Т9-Т11 досягає значення 4,8 МПа (7,7 МПа в першій моделі). В блоці хребців L1-L3 рівень напружено-деформованого стану складає 9,5 МПа (11,3 МПа в моделі з пух-

линним дефектом тіла хребця). Максимальне значення напружень в тілі хребця Т12 за Мізесом складає 0,8 МПа (7,5 МПа в моделі 1), а в задньому опорному комплексі – 2 МПа (3,1 МПа в моделі 1).

Таким чином, з проведених розрахунків можна визначити, що наявність дефекту тіла хребця Т12 до 30% призводить до збільшення абсолютних значень напружень у тілі хребця та задньому опорному комплексі, а проведення цементної аугментації веде до відновлення значень напружень, що є близькими до інтактного хребта.

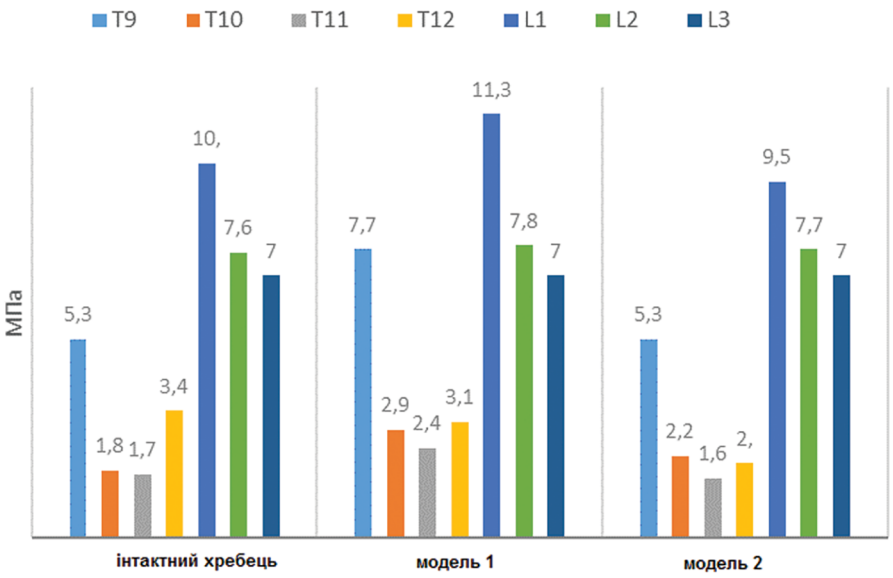


Рис. 2. Діаграми значень напружень в тілах хребців інтактної моделі, моделі 1 та моделі 2

На наступному етапі нашого дослідження ми вивчали розподіл НДС хребта при ураженні тіла хребця Т12 на 60% з формуванням локального кіфозу L5 (модель 3) та після стабілізації хребта транспедикулярним імплантатом в сполученні з цементною аугментацією тіла ураженого хребця (модель 4).

Аналіз результатів розрахунків напружень в моделі у (**рис. 3**) показав, що характер зміни напружень в сегменті Т9-L3 змінився. В цілому, рівень напружень змінився, як в передньому так і в задньому опорних комплексах. Рівень напруженого стану збільшився як у передньому, так і в задньому опорному комплексі блоку хребців Т9-L3. Так напруження у всіх тілах хребців в середньому збільшилися до 5,9 МПа (4,2 МПа в інтактній моделі), а в задньому опорному комплексі до 13,5 МПа (5,3 МПа в інтактній моделі). В блоці хребців L1-L3 рівень НДС збільшився майже в 2 рази порівняно з неураженим хребтом 8 МПа проти 4,2 МПа, а в задньому опорному комплексі знизився з 13 МПа проти 10 МПа, що може бути пояснено утворенням кіфотичної деформації хребта, що розвивається за рахунок порушення структури хребця Т12, максимальне значення напружень в якому досягли значення 15,5 МПа (2,8 МПа в інтактній моделі), а в задньому опорному комплексі – 5,6 МПа (3,4 МПа в інтактній моделі).

Моделювання встановлення транспедикулярного імплантату в хребці Т9-Т10 та L1-L2 та цементної аугментації дефекту тіла хребця Т12 (модель 4) показало, наступні зміни у розподілу НДС. Ми спостерігали зменшення напружень не тільки в хребці Т12, а й в хребцях Т11 та L1, що ймовірно зв'язано з встановленням імплантату. Характер розподілу НДС був ближче за все до інтактної моделі (**рис. 3**). Так в блоці Т9-Т11 рівень напруженого стану досягав 5,2 МПа (13,5 МПа в моделі 3 та 5,3 МПа в інтактній моделі). В сегменті L1-L3 значення напружень складали 9,5 МПа (13 МПа та 10 МПа в моделі 3 та інтактній моделі відповідно). Максимальне значення напружень за Мізесом в тілі хребця Т12 в розрахунковій моделі дорівнює 3,3 МПа (15,5 МПа та 2,8 МПа порівняно з моделлю 3 та інтактним хребтом), а в задньому

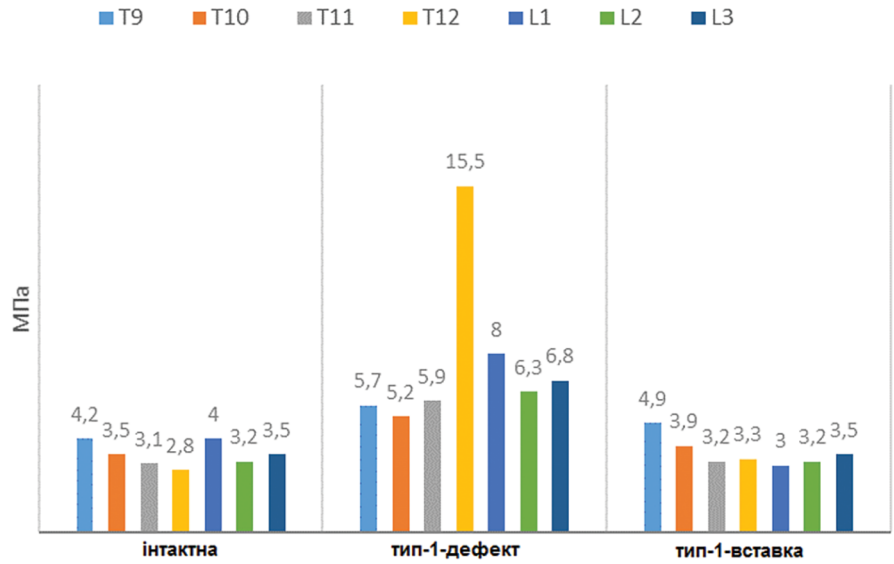


Рис. 3. Діаграми значень напружень в тілах хребців інтактної моделі, моделі 3 та моделі 4

опорному комплексі – 0,5 МПа (5,6 МПа – модель 3 та 3,4 МПа – інтактний хребет). Основне навантаження розподіляється на транспедикулярний імплантат, і середній рівень напружень складає 94 МПа.

Отже, наявність патологічного ураження у тілі хребця, що сягає до 60% від його об'єму призводить до порушень опорної функції не тільки ураженого сегменту, але й сегментів, прилеглих до нього. Встановлення транспедикулярного імплантату та відновлення опорності передньої колони ураженого хребця дозволяє приблизити стан розподілу навантаження ураженої ділянки хребта до нормальних показників.

У порівнянні з дослідженнями, які були проведені попередніми авторами [6, 8] в роботі були отримані нові знання про напружено-деформований стан системи «хребет-імплантат» при різноманітних ушкодженнях грудо-поперекового відділу хребта пухлинним процесом.

Висновки

1. Дослідження НДС системи «хребет-імплантат» в умовах наявності патологічного ураження, що займає 30% від об'єму тіла хребця призводить до порушення опорної функції ураженого хребця, а збільшення дефекту до 60% від об'єму тіла та наявність локальної кіфотичної деформації хребта негативно впливає на розподіл напружень у сегментах, що прилежать до нього.
2. Застосування цементної аугментації та транспедикулярної конструкції дозволяє відновити опорну функцію хребта у відповідності до нормальних показників розподілу напружень.
3. Показаннями до застосування цементної вертебропластики є наявність дефекту до 30% від об'єму тіла хребця. У разі збільшення об'єму дефекту до 60% та виникненню кіфотичної деформації необхідно цементну вертебропластику доповнювати транспедикулярною фіксацією хребта.

Перспективи подальших досліджень. Проведені дослідження в подальшому дають можливість провести біомеханічне тестування даних видів стабілізації хребта та провести їх клінічну апробацію у пацієнтів з пухлинними ураженнями хребта.

References

1. Whyne CM. Biomechanics of metastatic disease in the vertebral column. *Neurological Research*. 2014; 35: 493-501.
2. Schulte M, Schulththeiss M, Hartwing E, Wilke E-J. Vertebral body replacement with a bioglass-polyurethane composite in spine metastases – clinical, radiological and biomechanical results. *European Spine Journal.* 2000; 9: 437–444.
3. Ben-Hatira F, Saidane K, Mrabet A. A finite element modeling of the human lumbar unit including the spinal cord. *J Biomedical Science and Engineering.* 2012; 5: 146-152. doi: 10.4236/jbise.2012.53019
4. Srinivas GR, Kumar MN, Deb A. Adjacent Disc Stress Following Floating Lumbar Spine Fusion: A Finite Element Study. *Asian Spine J*. 2017; 11(4): 538-547. doi: 10.4184/asj.2017.11.4.538
5. Zhanga Zh, Fogel GR, Liao Zh, Sun Y, Sun X, Weiqiang L. Biomechanical evaluation of four surgical scenarios of lumbar fusion with hyperlordotic interbody cage: A finite element study. *Bio-Medical and Materials Engineering*. 2018; 29: 485-497. doi: 10.3233/BME-181004
6. Tyndyk MA, Barron V, Mchugh PE, O'Mahoney D. Generation of a finite element model of the thoracolumbar spine. *Acta of bioengineering and biomechanics. Wroclaw University of Technology*. 2007; 9(1): 35-46.
7. Cota Aroeira RM, de Melo Pertence AE, Kemmoku DK, Greco M. Three-dimensional geometric model of the middle segment of the thoracic spine based on graphical images for finite element analysis. *Res Biomed Eng*. 2017 June; 33(2): 97-104. doi: 10.1590/2446-4740.08916
8. Nakashima D, Kanchiku T, Nishida N, Ito S, Ohgi J, Suzuki H, et al. Finite element analysis of compression fractures at the thoracolumbar junction using models constructed from medical images. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2018; 15: 3225-3230. doi: 10.3892/etm.2018.5848
9. Nishida N, Ohgi J, Jiang F, Ito S, Imajo Ya, Suzuki H, et al. Finite Element Method Analysis of Compression Fractures on Whole-Spine Models Including the Rib Cage. *Hindawi Computational and Mathematical Methods in Medicine*. 2019; 2019(Article ID 8348631): 10 pages. doi: 10.1155/2019/8348631
10. Kurowski PM. *Engineering Analysis with SolidWorks Simulation 2012*. SDC Publications; 2012. 475 p.
11. Zienkiewicz OC, Taylor RL. *The Finite Element Method for Solid and Structural Mechanics*. 6th edition. Butterworth-Heinemann; 2005. 736 p.
12. Petrenko DYe, Mezentsev AO, Yaresko OV. Kintsevo-elementna model hrudnoho ta poperekovoho viddiliv khrebta [Finite element model of the thoracic and lumbar spine]. *Informatsiynyi byuleten NAMN Ukrainy*. 2014; 37: 151-152. [Ukrainian]
13. Kong WZ, Goel VK. Ability of the Finite Element Models to Predict Response of the Human Spine to Sinusoidal Vertical Vibration. *Spine.* 2003; 28(17): 1961-1967. doi: 10.1097/01.BRS.0000083236.33361.C5
14. Vidal-Lesso A, Ledesma-Orozco E, Daza-Benítez L, Lesso-Arroyo R. Mechanical Characterization of Femoral Cartilage Under Unicompartimental Osteoarthritis. *Ingeniería Mecánica Tecnología y Desarrollo*. 2014; 4(6): 239-246.

15. Boccaccio A, Pappalettere C. Mechanobiology of Fracture Healing: Basic Principles and Applications in Orthodontics and Orthopaedics. In: *Theoretical Biomechanics*. 2011. p 21-48. doi: 10.5772/19420
16. Loskutov OA, Vasilchenko EV. Zhestkostnye i prochnostnye kharakteristiki razlichnykh marok kostnogo tsementa na osnove polimetilmetakrilata i ikh izmenenie so vremenem [Stiffness and strength characteristics of various brands of bone cement based on polymethyl methacrylate and their change over time]. *Travma*. 2014; 15(1): 114-117. [Russian]
17. Mobbs RJ, Loganathan A, Yeung V, Rao PJ. Indications for Anterior Lumbar Interbody Fusion. *Orthopaedic Surgery*. 2013; 5(3): 153-63. doi: 10.1111/os.12048
18. Park WM, Kim YJ, Wang SB, Kim YH, Li GA. Investigation of lumbar spine biomechanics using global convergence optimization and constant loading path methods. *Math Biosci Eng*. 2020 Mar 31; 17(4): 2970-2983. doi: 10.3934/mbe.2020168
19. Han K, Rohlmann A, Yang S-J, Kim BS, Lim T-H. Spinal muscles can create compressive follower loads in the lumbar spine in a neutral standing posture. *Med Eng Phys*. 2011; 33(4): 472-478. doi: 10.1016/j.medengphy.2010.11.014
20. Kim K, Kim YH. Role of trunk muscles in generating follower load in the lumbar spine of neutral standing posture. *J Biomech Eng*. 2008 Aug; 130(4) :041005. doi: 10.1115/1.2907739
21. Shirazi-Adl A, El-Rich M, Pop DG, Parnianpour M. Spinal muscle forces, internal loads and stability in standing under various postures and loads—application of kinematics-based algorithm. *Eur Spine J.* 2005; 14: 381-392. doi: 10.1007/s00586-004-0779-0

УДК 616.711-006.04-089

ИССЛЕДОВАНИЕ НАПРЯЖЕННО-ДЕФОРМИРОВАННОГО СОСТОЯНИЯ СИСТЕМЫ «ПОЗВОНОЧНИК-ИМПЛАНТАТ» ПРИ РАЗЛИЧНЫХ ВАРИАНТАХ ОПУХОЛЕВОГО ПОРАЖЕНИЯ

Попов А. И., Петренко Д. Е., Яресько А. В.

Резюме. Поражения, возникающие вследствие онкологического процесса, нарушают структурную стабильность позвоночника и приводят к патологическим переломам и компрессии структур спинного мозга. Хирургические вмешательства, применяемые при новообразованиях позвоночника, могут быть как паллиативными, так и радикальными. Любая из этих хирургических манипуляций в значительной степени меняет биомеханические условия функционирования позвоночника, а ошибочный выбор хирургической тактики может привести к фатальным ошибкам.

Цель исследования – исследовать напряженно-деформированное состояние позвоночника и системы «позвоночник-имплантат» при различных вариантах опухолевого поражения до и после стабилизационных хирургических вмешательств. Методы: построение модели проводилось в программе SolidWorks. Расчеты на основе метода конечных элементов и анализ результатов проводились в программе ANSYS Workbench.

В ходе исследования было проведено сравнение между характером распределения напряженно-деформированного состояния в интактной модели и в моделях, где были смоделированы следующие изменения: поражение тела позвонка Т12 опухолевым процессом на 30% от его объема (модель 1) и цементная аугментация созданного дефекта (модель 2), а также поражения тела позвонка на 60% с сопутствующим локальным кифозом L5 (модель 3) и стабилизация транспедикулярной конструкцией Т10-L2 (модель 4). На основе результатов проведенных расчетов было определено, что наличие дефекта тела позвонка Т12 до 30% приводит к увеличению абсолютных значений напряжений в теле позвонка и заднем опорном комплексе, а проведение цементной аугментации ведет к восстановлению значений напряжений, близких к интактному позвоночнику. Следовательно, наличие патологического поражения в теле позвонка, занимающего до 60% от его объема, приводит к нарушениям опорной функции не только пораженного сегмента, но и сегментов, прилежащих к нему. Установка транспедикулярного имплантата и восстановление опорности передней колонны пораженного позвонка позволяет приблизить состояние распределения нагрузки пораженного участка позвоночника к нормальным показателям.

Применение цементной аугментации и транспедикулярной конструкции позволяет восстановить опорную функцию позвоночника в соответствии с нормальными показателями распределения нагрузки.

Ключевые слова: напряженно-деформированное состояние, опухолевые поражения, хирургическое вмешательство.

UDC 616.711-006.04-089

Study of the Stress-Strain State of the «Spine-Implant» System in Different Types of Tumor Lesions

Popov A., Petrenko D., Yaresko O.

Abstract. Lesions resulting from the oncological process disrupt the structural stability of the spine and lead to pathological fractures and compression of the spinal cord structures. Surgical interventions used for spinal neoplasms can be both palliative and radical. Any of these surgical procedures significantly changes the biomechanical conditions of the spine functioning, and the wrong choice of surgical tactics can lead to fatal errors.

The purpose of the study was to investigate the stress-strain state of the spine and the "spine-implant" system in various types of tumor lesions before and after stabilization surgical interventions.

Material and methods. The model was built in the SolidWorks software. The calculations based on the finite element method and the analysis of the results were carried out in the ANSYS Workbench program. In the course of the study, a comparison was made between the character of stress-strain state distribution in the intact model and in models where the following changes were modeled: lesion of the T12 vertebral body by a tumor process by 30% of its volume (model 1) and cement augmentation of the created defect (model 2), and also lesions of the vertebral body by 60% with concomitant local kyphosis L5 (model 3) and stabilization with a transpedicular construction T10-L2 (model 4).

Results and discussion. Based on the results of the calculations, it was determined that the presence of a T12 vertebral body defect by up to 30% leads to an increase in the absolute values of stresses in the vertebral body and the posterior supporting complex, while cement augmentation leads to the restoration of stress values close to the intact spine. Consequently, the presence of a pathological lesion in the vertebral body, occupying up to 60% of its volume, leads to disturbances in the supporting function of not only the affected segment, but also the segments adjacent to it. Placement of a transpedicular implant and restoration of the support of the anterior column of the affected vertebra makes it possible to bring the state of load distribution of the affected area of the spine closer to normal values.

Conclusion. The study of the stress-strain state of the "spine-implant" system in the presence of a pathological lesion occupying 30% of the volume of the vertebral body leads to a violation of the supporting function of the affected vertebra, and an increase in the defect to 60% of the volume of the vertebral body and the presence of local kyphotic deformity of the spine negatively affects the distribution stresses in the segments that are adjacent to it. The use of cement augmentation and transpedicular construction allows the support function of the spine to be restored in accordance with normal parameters of load distribution. Indications for the use of cement vertebroplasty is the presence of a defect up to 30% of the volume of the vertebral body. In the case of the volume increase of the vertebra defect up to 60% and the occurrence of kyphotic deformity, it is necessary to supplement the cement vertebroplasty with transpedicular fixation of the spine.

Keywords: stress-strain state, tumor lesions, surgical intervention.

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

Стаття надійшла 23.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.247
УДК 611311:613.84
Ільчишин М. П., Фурдичко А. І., Бариляк А. Я., Федун І. Р., Ган І. В.

ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ СИСТЕМ НАГРІВАННЯ ТЮТЮНУ (GLO та IQOS) НА СТАН ТКАНИН ПОРОЖНИНИ РОТА

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

immartella@gmail.com

Однією з найактуальніших проблем сучасності − тютюнопаління, що є причиною багатьох тяжких захворювань. Дослідження останніх років свідчать, що динаміка розповсюдженості тютюнопаління в Україні загрозливо зростає – нині палять 62% чоловіків та 16 % жінок. У сучасній стоматології достатньо висвітлена проблема пов'язана зі згубним впливом тютюнового диму, а також встановлений прямий причинно-наслідковий зв'язок між тютюнопалінням та поширеністю і тяжкістю перебігу захворювань тканин та органів порожнини рота.

У тютюнових продуктах виявлено карієс-переважаючі субстанції, концентрація яких залежить від виду тютюну, умов зберігання, наявності ароматичних домішок для поліпшення смаку. Встановлено, що у курців агрегація тромбоцитів прискорюється внаслідок впливу нікотину на синтез простацикліну в судинах, яка спричиняє порушення мікроциркуляції в тканинах пародонту подібне до того, як це спостерігається при пародонтиті.

Клінічно доведений зв'язок тривалості тютюнопаління зі збільшенням втрати кісткової тканини, (майже в чотири рази), більшою втратою прикріплення пародонту (у 2,5-3,5 рази), більшою рецесією ясен і формуванням пародонтальної кишені у порівнянні з некурцями. Навіть якщо курець ретельно дотримується правил гігієни порожнини рота його пародонтальний статус гірший порівняно тими, що не мають нікотинової залежності.

В останні роки, у зв'язку з проведеними чисельними клінічними дослідженнями, які підтвердили вплив тютюнопаління на організм людини в цілому, провідні тютюнові компанії докладають великі зусилля для розробки менш шкідливих нікотиновмісних продуктів для здоров'я населення. До них належать електронні сигарети та системи нагрівання тютюну. Досі тривають дослідження щодо їх впливу на здоров'я людини. І жодне не має доказової відповіді, включно з міжнародними організаціями.

Ключові слова: карієс, захворювання пародонту, індексна оцінка, системи нагрівання тютюну GLO та IQOS.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом теми дослідження кафедри терапевтичної стоматології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького «Розробка та вдосконалення методів діагностики, профілактики та лікування пародонту, карієсу та його ускладнень» (державна реєстрація № 0120U002139).

Вступ. Серед пріоритетних напрямків розвитку стоматології одне з чільних місць посідає проблема дослідження поширеності, інтенсивності та оптимізації комплексного лікування захворювань твердих тканин зуба та тканин пародонту. Перелічені захворювання широко розповсюджені у всіх вікових групах і уражають більше 75,0 % населення у світі [1-7]. В Україні спостерігають помітну тенденцію до зростання частоти виникнення даних захворювань у зв'язку з присутністю супутньої патології, негативному впливу факторів зовнішнього середовища, а саме наявністю шкідливих звичок. Тютюнопаління залишається однією з найважливіших проблем сьогодення через значну поширеність та шкідливий вплив на здоров'я людини, адже місцем первинного контакту з компонентами тютюнового диму є органи і тканини порожнини рота, ротова рідина [8, 9]. Якщо шкідливість паління цигарок доказово доведено та обґрунтовано, то особливості впливу стіків Heets та Neo із застосуванням систем нагрівання тютюну, зокрема на стан тканин порожнини рота, не мають незалежних клінічних досліджень[10-14].

Мета роботи - дослідити інтенсивність і поширеність захворювань твердих тканин зуба та патології тканин пародонту серед осіб, які користуються системами нагрівання тютюну (GLO та IQOS).

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставленої мети у період 2018-2020 рр. було проведено обстеження 75 осіб віком від 18 до 25 років, які проходили лікування на базі Стоматологічного медичного центру Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності пацієнтів.

Обстежені пацієнти були поділені на дві групи: основну – 39 осіб, які користуються системами нагрівання тютюну (GLO та IQOS) та порівняльну 36 осіб, які не мають нікотинової залежності. Стоматологічний статус пацієнтів оцінювали за загальноприйнятими критеріями стоматологічного обстеження. При огляді зубних рядів досліджували інтенсивність ураження зубів карієсом за індексом КПВ. Визначали рівень резистентності зубів до карієсу (В. Б. Недосеко, 1988 р.). Діагноз патології пародонту встановлювали за класифікацією захворювань тканин пародонту М. Ф. Данилевського (1994 р.). Для об'єктивізації стану гігієни порожнини рота всім пацієнтам проводилося визначення індексу Stallard (Stallard, 1969 р.), з використанням розчину Шиллєра-Пісарєва. Із метою визначення глибини та поширеності запального процесу ясен застосовували показник числа Свракова (Свраков, 1963 р.).

Усім хворим проводили комплексне лікування захворювань твердих тканин зуба та пародонту. Призначали індивідуальний гігієнічний режим порожнини рота з подальшим контролем за ступенем очищення зубів від зубних відкладень, індивідуально підбирали зубну щітку та пасту. Видаляли тверді зубні відкладення ультразвуковим апаратом «П'єзон-Майстер 400 (Швейцарія)». Проводили функціональне вибіркове пришліфовування. Математично опрацьовували результати дослідження за допомогою статистичного пакета програм «Excel» і «STATISTICA».

Результати дослідження. Результати дослідження показників інтенсивності карієсу зубів у обстежених осіб обох груп подано у **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Показники інтенсивності карієсу зубів у обстежених осіб

Групи, n	КПВ (бали)	КПВп (бали)
Основна група, n=39	13,68±0,23*	15,25±0,32*
Група порівняння, n=36	9,34±0,30	11,46±0,30*

Примітка: *вірогідна різниця (p<0,05) між даними основної групи та групи порівняння

Аналіз результатів дослідження інтенсивності карієсу свідчить, що у пацієнтів, які використовують системи нагрівання тютюну показник КПВ у 1,5 рази (p<0,05) є вищим ніж у групі порівняння. А також значення індексу КПВп у обстежених основної групи є у 1,3 рази (p<0,05) вищим, ніж у групі осіб без нікотинової залежності.

Результати дослідження показників резистентності зубів до карієсу у обстежених осіб обох груп подано у **таблиці 2**.

Таблиця 2 – Рівень резистентності твердих тканин зуба до карієсу в обстежених пацієнтів

Групи	високий		середній		низький		дуже низький		Всього	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Основна група, n=39	2	5,13	13	33,33	18	46,16	6	15,38	39	100
Група порівняння, n=36	13	36,11	12	33,33	10	27,78	1	2,78	36	100

Згідно з даних, наведених у **табл. 2**, переважна більшість обстежених осіб у основній групі мала низький рівень резистентності зубів до карієсу (46,16 %). Отже, чітко простежується залежність рівня резистентності зубів до карієсу від наявності нікотинової залежності. У пацієнтів, які не користуються системами нагрівання тютюну цей показник був низьким і дуже низьким у 30,56 % обстежених, а у обстежених, анамнез яких є обтяженим використанням нагрівальних систем він становив 61,54 %.

У **таблиці 3** наведені результати дослідження індексу гігієни Stallard у обстежених осіб обох груп.

Результати, подані у **таблиці 3**, свідчать про те, що у осіб основної групи показники індексу

Таблиця 3 – Показники індексу гігієни в обстежених пацієнтів

Групи	Stallard, бали
Основна група, n=39	1,85±0,02*
Група порівняння, n=36	1,25±0,01

Примітка: *вірогідна різниця (p<0,05) між даними основної групи та групи порівняння

гігієни є вірогідно гіршими у 1,5 рази (p<0,05) ніж у обстежених осіб групи порівняння.

У **таблиці 4** наведені результати дослідження визначення йодного числа Свракова у обстежених основної групи та групи порівняння.

Таблиця 4 – Результати визначення йодного числа Свракова в обстежених пацієнтів

Групи	ЧС, бали
Основна група, n=39	5,83±0,43*
Група порівняння, n=36	2,08±0,23

Примітка: *вірогідна різниця (p<0,05) між даними основної групи та групи порівняння

Аналіз результатів визначення йодного числа Свракова, які представлено у таблиці 4, вказує на те, що показники цього індексу у осіб основної групи є у 2,8 рази (p<0,05) вищими, у порівнянні із обстеженими групи порівняння, які не використовують системи нагрівання тютюну.

Частота захворювань тканин пародонту, а саме гінгівіту та генералізованого пародонтиту (ГП) в обстежених осіб основної групи та групи порівняння представлено у **таблиці 5**.

Таблиця 5 – Поширеність захворювань пародонту в обстежених групах

Стан пародонту	Основна група, n=39		Група порівняння, n=36	
	абс.	%	абс.	%
Катаральний гінгівіт	11	28,21	13	36,12
ГП початкового ступеня	16	41,02	16	44,44
ГП I ступеня	12	30,77	7	19,44
Всього	39	100	36	100

Серед обстежених поширеність ГП I ступеня у осіб основної групи було діагностовано у 12 осіб та склало 30,77 %, натомість у групі порівняння ГП I ступеня виявлено у 7 пацієнтів (19,44 %).

Аналіз розповсюдженості захворювань пародонту в осіб основної групи залежно від тривалості використання систем нагрівання тютюну подано у **таблиці 6**.

У осіб основної групи з тривалістю використання систем нагрівання тютюну до 1 року катаральний гінгівіт виявили у 37,5 % обстежених, з тривалістю 1-3 роки – у 33,3 % пацієнтів, а з тривалістю понад 3 роки – у 21,1 %.

ГП початкового ступеня виявили у осіб основної групи з тривалістю використання систем нагрівання тютюну до 1 року у 50,0 % обстежених, з

Таблиця 6 – Поширеність захворювань тканин пародонту в основній групі залежно від тривалості використання систем нагрівання тютюну

Стан пародонту	Тривалість паління							
	до 1 року, n=8		1–3 роки, n=12		понад 3 роки, n=19		Всього	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Катаральний гінгівіт	3	37,5	4	33,3	4	21,1	11	28,2
ГП початкового ступеня	4	50,0	5	41,7	7	36,8	16	41,0
ГП I ступеня	1	12,5	3	25,0	8	42,1	12	30,8

тривалістю 1-3 роки – у 41,7 % пацієнтів, а з тривалістю понад 3 роки – у 36,8 %.

У обстежених основної групи з тривалістю використання систем нагрівання тютюну до 1 року ГП I ступеня виявили у 12,5 % пацієнтів, з тривалістю 1-3 роки – у 25,0 % студентів, а з тривалістю понад 3 роки – у 42,1 %.

Обговорення отриманих результатів. Проведені дослідження свідчать, що у осіб, які використовують системи нагрівання тютюну поширеність захворювань тканин пародонту була значно вищою, ніж у обстежених групи порівняння, а збільшення тривалості терміну їх користування супроводжувалось збільшенням частоти виникнення захворювань тканин пародонту та ступенем їх тяжкості [1, 13, 14]. Нікотинозалежним пацієнтам слід проводити тематично-мотивуючі бесіди з метою усунення пагубної звички.

Висновки. Результати дослідження довели, що використання пацієнтами систем нагрівання тютюну (GLO та IQOS) безперечно можна розглядати як негативний чинник, який підвищує інтенсивність карієсу, знижує резистентність ураження зубів карієсом, сприяє погіршенню гігієни порожнини рота та провокує розвиток запальних та дистрофічно-запальних захворювань тканин пародонту та обтяжує їх перебіг.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати підтверджують наявність шкідливого впливу на тканини та органи порожнини рота, за умови використання стіків для систем нагрівання тютюну (GLO та IQOS), тому на наш погляд подальші клінічні дослідження будуть перспективними задля надання фахової допомоги тематичним хворим.

References

1. Rychert M. New Zealand court dismisses Ministry of Health case against 'heat-not-burn' tobacco products, highlighting the need to future-proof tobacco control laws. *Addiction*. 2018; 113(10): 1953-4. doi: 10.1111/add.14376

2. Hodovana OI. Aspekty etiolohiyi ta patohenezu zapal'nykh i dystrofichno-zapal'nykh zakhvoryuvan' parodontu [Aspects of etiology and pathogenesis of inflammatory and dystrophic-inflammatory periodontal diseases]. *Novyny stomatolohiyi*. 2010; 3: 69-73. [Ukrainian]
3. Petrushanko TO. Epidemiolohiya zakhvoryuvan parodonta v osib molodoho viku [Epidemiology of periodontal disease in young people]. *Ukrayinskyi stomatolohichnyi almanakh*. 2000; 2: 204-207. [Ukrainian]
4. Barylyak AYa, Furdychko AI, Ilchyshyn MP. Vplyv zakhvoryuvan' hepatobiliarnoyi systemy ta nayanist' shkidlyvoyi zvychky – tyutyunopalinnya na vynyknennya zapal'nykh zakhvoryuvan' parodonta [Influence of diseases of the hepatobiliary system and the presence of a bad habit - smoking on the occurrence of inflammatory periodontal diseases]. *Novyny stomatolohiyi*. 2018; 2 (95): 53-56. [Ukrainian]
5. Fedun IR, Zubachyk VM. Struktura ta klinichna otsinka zakhvoryuvan' tkanyn parodontu u narkozalezhnykh patsiyentiv [Structure and clinical assessment of periodontal tissue diseases in drug-addicted patients]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2018; 3: 124-128. [Ukrainian]. doi: 10.26724/2079-8334-*2018-3*-65-*124-128*
6. Zubachyk VM, Ilchyshyn MP. Zastosuvannya ozonovanoyi oblipykhovoyi oliyi dlya profilaktyky ta likuvannya tyutyunozalezhnoho parodontytu v eksperymenti [The use of ozonated sea buckthorn oil for the prevention and treatment of tobacco-dependent periodontitis in the experiment]. *Likuvalna sprava*. 2014; 12: 95-98. [Ukrainian]
7. Loesche WG, Lopation DE. Interaction between periodontal disease, medical disease and immunity in order individuals. *Periodontal*. 2014; 16: 80-105. doi: 10.1111/j.1600-0757.1998.tb00117.x
8. Sorensen LT. Wound healing and infection in surgery: the pathophysiological impact of smoking, smoking cessation, and nicotine replacement therapy: a systematic review. *Ann Surg*. 2012; 255: 1069-1079. doi: 10.1097/SLA.0b013e31824f632d
9. Kotsakis G, Javed F, Hinrichs J. Impact of cigarette smoking on clinical outcomes of periodontal flap surgical procedures: a systematic review and meta-analysis. *J Periodontol*. 2015; 86: 254-263. doi: 10.1902/jop.2014.140452
10. Organization WH. Heated tobacco products (HTPs) - information sheet May, 2018. Available from: https://www.who.int/tobacco/publications/prod_regulation/heated-tobaccoproducts/en/.
11. Farsalinos KE, Romagna G, Tsiapras D, Kyrzopoulos S, Voudris V. Characteristics, perceived side effects and benefits of electronic cigarette use: a worldwide survey of more than 19,000 consumers. *Int J Environ Res Public Health*. 2014; 11(4): 4356-73. doi: 10.3390/ijerph110404356
12. Jaccard G, Tafin Djoko D, Moennikes O, Jeannet C, Kondylis A, Belushkin M. Comparative assessment of HPHC yields in the Tobacco Heating System THS2.2 and commercial cigarettes. *Regulatory toxicology and pharmacology*. 2017; 90: 1-8. doi: 10.1016/j.yrtph.2017.08.006
13. E-cigarettes: Public Health England's evidence-based confusion. *Lancet*. 2015; 386(9996): 829. doi: 10.1016/SO140-67369(15)00042-2
14. Sultan AS, Jessri M, Farah CS. Electronic nicotine delivery systems: Oral health implications and oral cancer risk. *J Oral Pathol Med*. 2018. doi: 10.1111/jop.12810

УДК 611311:613.84

ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ СИСТЕМ НАГРЕВА ТАБАКА (GLO И IQOS) НА СОСТОЯНИЕ ТКАНЕЙ ПОЛОСТИ РТА

Ильчышын М. П., Фурдычко А. И., Барыляк А. Я., Федун И. Р., Ган И. В.

Резюме. В Украине наблюдается заметная тенденция к росту заболеваемости тканей полости рта в связи с присутствием сопутствующей патологии, негативного влияния факторов внешней среды, а именно наличием вредных привычек. В последние годы, в связи с проведенными многочисленными клиническими исследованиями, которые подтвердили влияние курения на организм человека в целом, ведущие табачные компании прилагают большие усилия для разработки менее вредных никотиносодержащих продуктов для здоровья населения - электронные сигареты и системы нагрева табака. Но, до сих пор ни одно исследование не имеет доказательных ответов, включая данные международных организаций.

Целью данной работы было исследовать интенсивность и распространенность заболеваний твердых тканей зуба и патологии тканей пародонта среди лиц, пользующихся системами нагрева табака (GLO и IQOS).

В статье описаны результаты исследований состояния твердых тканей зуба и тканей пародонта у 75 пациентов, среди которых 39 человек с никотиновой зависимостью, которым проводили определение интенсивности кариеса, резистентности твердых тканей зуба к кариесу, индекс гигиены, йодное число Свракова и распространенность заболеваний пародонта. Установлено, что лица, использующие системы нагрева табака, имели худшие значения исследуемых показателей по сравнению с группой контроля.

Согласно исследованиям, использование пациентами систем нагрева табака (GLO и IQOS) является негативным фактором, который повышает интенсивность кариеса, снижает резистентность поражения твердых тканей кариесом, способствует ухудшению гигиены полости рта и провоцирует развитие воспалительных и дистрофически-воспалительных заболеваний тканей пародонта и обременяет их течение.

Ключевые слова: кариес, заболевания пародонта, индексная оценка, системы нагрева табака GLO и IQOS.

UDC 611311:613.84

Features of the Influence of Tobacco Heating Systems (GLO and IQOS) on the Oral Tissues Condition

Ilchyshyn M. P., Furdychko A. I., Barylyak A. Ya., Fedun I. R., Gan I. V.

Abstract. In Ukraine, there is a noticeable tendency to increase the incidence of oral tissue diseases due to the presence of concomitant pathology, the negative impact of environmental factors, namely the presence of bad habits. In recent years, due to numerous clinical studies that have confirmed the effects of smoking on the human body as a whole, leading tobacco companies are making great efforts to develop less harmful nicotine-containing products for public health. These include electronic cigarettes and tobacco heating systems. Research on their effects on human health is still ongoing. And none has an evidentiary answer, including from international organizations.

The purpose of this study was to investigate the intensity and prevalence of dental hard tissue diseases and periodontal tissue pathology among people who use tobacco heating systems (GLO and IQOS).

Material and methods. The article describes the study results of dental hard tissues and periodontal tissues in 75 patients, including 39 people with nicotine dependence, who were tested for caries intensity, resistance of tooth hard tissues to caries, hygiene index, iodine number of Svrakov and the prevalence of periodontal disease.

Results and discussion. We determined that individuals who used tobacco heating systems had the worst values of the studied indicators. The prevalence of periodontal diseases was significantly higher than in the surveyed comparison groups, and the increase in the duration of their use was accompanied by an increase in the incidence of periodontal diseases and their severity.

Conclusion. The results of the study proved that the use of tobacco heating systems by patients was a negative factor that increased the intensity of caries, reduced the resistance of hard tissues to caries, deteriorated oral hygiene and provoked the development of inflammatory and dystrophic inflammatory diseases of periodontal tissues. The obtained results confirmed the presence of harmful effects on tissues and organs of the oral cavity, provided the use of drains for tobacco heating systems (GLO and IQOS). In our opinion further clinical studies will be promising to provide professional care to thematic patients.

Keywords: caries, periodontal disease, index assessment, tobacco heating systems GLO and IQOS.

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

Стаття надійшла 10.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.252
UDC 616.216.1-002.3-073.756.8
Pohodenko-Chudakova I. O., Maksimovich E. V., Hosseinpour A. M.

THE MAXILLARY ARTERY DEFINITION ACCORDING TO CBCT DATA IN PATIENTS WITH CHRONIC MAXILLARY SINUSITIS

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

ip-c@yandex.ru

The number of maxillary sinusitis is significant in the structure of inflammatory diseases in an outpatient maxilla-facial surgery and they are one of the chief reasons for the patients' hospitalization. The anatomy of maxillary sinus with 3D Computer tomography scan should be included in appropriate presurgical treatment planning.

The purpose of the study was to determine the visualization and diameter of the maxillary artery in according analyzing of Cone bean computer tomography data of patients, to identify the relationship between the presence of chronic maxillary sinusitis and the visualization of the maxillary artery and its diameter.

Material and methods. The data of 44 Cone bean computer tomography results was analyzed for 24 patients with chronic maxillary sinusitis of odontogenic origin (it was observation group 1, included 48 sinuses), 20 patients were without pathological changes in the maxillary sinus (it was comparison group 2, included 40 sinuses). All the Cone bean computer tomographies randomly selected by patients who visited dental outpatient clinics of Minsk city, the Republic of Belarus during the period from 2018 to 2020 and were analyzed by GALILEOS program.

Results and discussion. The analysis revealed that maxillary artery was not detected in 25.0% (12) patients of group 1, while in group 2 it was not detected in 5.0% (2) patients. When determining the diameter of the maxillary artery, we found that in group 1 patients, the artery diameter 0.1-0.99 mm was determined in 91.7% (33) cases, and in 92.2% (35) of group 2 patients; the diameter of the maxillary artery 1.0 mm or more in group 1 patients was determined in 8.3% (3) of observations, and in 7.8% (3) of group 2 patients Different types of the maxillary arteries localization were revealed.

Conclusion. The study results showed that in patients of group 1 with the presence of chronic maxillary sinusitis, the maxillary artery was not visualized 5 times more often than in patients of group 2 (comparison group), which may indicate to deeper ischemic changes in the maxillary tissues of patients with chronic maxillary sinusitis. There was no significant difference in the diameter of the maxillary arteries in groups 1 and 2. The study will be continued.

Keywords: Cone bean computer tomography, maxillary artery, chronic maxillary sinusitis.

Introduction. The maxillary sinuses are the largest from the paranasal. As it's known from the anatomy the vascular system of the maxillary sinus varies in architecture and vascular anastomosis of the vessels [1]. The three branches of the maxillary artery – the posterior superior alveolar, infraorbital, posterior lateral nasal arteries supply the maxillary sinus. The maxillary artery emanates from the external carotid artery. It should be taken into account that the network that is formed from the ramifications of these arteries located in and below the mucous membrane lining of the nasal cavity and sinuses and intraosseously (Dennis Flanagan, 2006). And these arteries should be taken into account during planning any type of the maxillary surgery. This can cause complications with severe bleeding in surgical procedures that will need ligation of artery [1, 2].

Inflammation of the maxillary sinus – sinusitis is one of the most frequently diagnosed inflammatory diseases of the maxillofacial region. It should be noticed that since 5-15% of the adult, working-age population (18-55 years old) suffer from this disease, which makes this issue significant both socially and economically [3].

If an inflammatory condition of the maxillary sinuses is the result of dental pathology it is called odontogenic. The share of odontogenic lesions of the maxillary sinus (MS), according to dentists and maxillofacial surgeons, can reach 40%, and according to otorhinolaryngologists - 13% of all diagnosed inflammatory lesions of the specified sinus. The frequency of maxillary sinusitis of odontogenic etiology varies from 2-6% to 24-50% of all diseases of the paranasal sinuses. At the same time, a significant part of all MS diseases is chronic sinusitis, which affects from 5% till 20% of the world's population. A large number of publications deal with the issues of research and search for new methods of treatment and diagnosis of chronic maxillary sinusitis [4, 5, 6].

The basic factor of odontogenic lesion of the MS is the periapical inflammatory process in the area of the roots of the teeth, protruding or adjacent to the maxillary sinus. In a case of a tooth extraction opera-

tion in such a condition, there is a high probability of the forming of an oroantral anastomosis after an operation. According to N. A. Cohen (2006), in 64.3% of perforations of the MS occurs: due to an inflammatory process in the periapical tissues of the tooth root that protrudes into the space of the MS or to a pathological process with the sinus itself. According to scientific literature, the share of iatrogenic odontogenic lesions of the MS in the overall structure of its inflammatory pathology is 56-90%. The number of odontogenic sinusitis caused by tooth extraction is up to 46% of cases from all the revealed facts of iatrogenic etiology of MS inflammation; 22% – a filling material brought out in the sinus cavity, intended for filling the root canals of teeth; 5% – the verified presence of amalgam in the sinus left after retrograde filling of the root canal during the operation of the root apex resection. In 10% of cases, the inflammatory process develops in the presence of a focus of chronic odontogenic infection, localized up to the sinus or inside it. The following factors related to iatrogenic and leading to the development of odontogenic sinusitis of the VSP should be considered: endodontic treatment without an apex locator and other measuring instruments and devices, using of endodontic instruments without limiting the immersion of the working part into the root canal, using of toxic materials and damaging concentrations of drugs during antiseptic instillation of root canals; violation of the technology of filling the root canal with filling material; lack of quality control of endodontic treatment using radiation research methods; incorrect determination of indications and technology for dental implantation; technical errors during sinus lifting operation. Each of the described clinical situations may be accompanied by perforation of the Schneider's membrane and the penetration of foreign bodies into the MS and formation of the oroantral fistula. The oroantral fistula (an active passage of the oral fluid) occurs with food particles and microflora in the upper junction, which leads to the development of a long-term inflammatory process in the damaged MS [6, 7].

Odontogenic maxillary sinusitis among surgical dental patients ranges from 4.2% to 8%. According to the statistics, the odontogenic maxillary sinusitis in majority of cases doctors fix chronic forms occurs more than acute. The most common reasons for this are the later visit of the patient to the doctor; negligence of dentists in the early diagnosis of acute maxillary sinusitis in patients with acute and exacerbation of chronic periodontitis of the upper premolars and molars; difficulties in the diagnosis of odontogenic sinusitis. The reasons for this are: the clinical picture of periodontitis of the upper lateral teeth distorts the clinical picture of maxillary sinusitis; unqualified complex treatment of acute odontogenic sinusitis leads to complications and exacerbations of this disease; the lack of a comprehensive algorithm for treatment and prevention, the method of interaction of an interdisciplinary approach of a dentist and an otorhinolaryngologist for early diagnosis, treatment and prevention of odonotogenic sinusitis [5, 8].

The left and right maxillary sinuses are affected approximately equally often. Bilateral maxillary sinus involvement is rare. Odontogenic maxillary sinusitis in 18% of patients can be combined with inflammation of the ethmoid sinuses and in 2.5% of the frontal sinuses, therefore, it is not always isolated. This pathology takes an essential place in the practice of a dentist-surgeon both at an outpatient appointment and in an inpatient clinic. The information about the treatment methods of this pathology that is available in various scientific sources is not always clearly stated, sometimes it is contradictory. The predisposing factors for developing of odontogenic maxillary sinusitis are the anatomical and topographic proximity of the periapical tissues of the maxillary teeth (premolars and molars) to the maxillary sinus. Closest to the sinus is the first molar, less often the second molar and the second premolar, even less often the third molar and the first premolar. The anatomical relationship between the teeth and the MS depends on the size of the MS. In a case of a large MS, the roots of the teeth are closer to its bottom, and sometimes protrude into its space. The thickness of the bone plate separating the apexes of the roots from the space of the MS varies from 0.2 to 12 mm. In a case of a wide and low upper jaw, the alveolar cavity of the sinus can extend to the level of the canine and even the second incisor [7, 9, 10].

And according etiology most often it's the result of maxillary dentition infections, dentoalveolar procedures, maxillary dental trauma. It should be noted that in majority of cases infections are often polymicrobial with an anaerobe-predominant microbiome [3, 4].

In accordance with the literature overview, the trials in development of optimal and diagnostic techniques, complex treatment, prevention of odontogenic maxillary sinusitis is a promising direction.

The purpose of the study was to determine the visualization and diameter of the maxillary artery in according analyzing of CBCT data of patients, to identify the relationship between the presence of chronic maxillary sinusitis and the visualization of the maxillary artery and its diameter.

Material and methods. The data of 44 CBCT results was analyzed where 24 patients had chronic maxillary sinusitis of odontogenic origin (it was observation group 1, included 48 sinuses), and 20 patients were without pathological changes in the maxillary sinus (it a was comparison group 2, which included 40 sinuses). All the CBCTs randomly selected by patients who visited dental outpatient clinics of Minsk city, the

Republic of Belarus during the period from 2018 to 2020 and were analyzed by GALILEOS program.

The study was conducted in accordance with the basic bioethical norms of the Helsinki Declaration of the world medical Association on ethical principles for medical research amendments (2000, 2008), Universal Declaration on bioethics and human rights (1997), Convention of the Council of Europe on human rights and Biomedicine (1997). Written informed consent was obtained from all patients, and a full range of measures was taken to ensure their anonymity.

Results and discussion. The results analysis revealed that maxillary artery was not detected in 25.0% (12) patients of group 1, while in group 2 it was not detected in 5.0% (2) patients (**figure 1**).

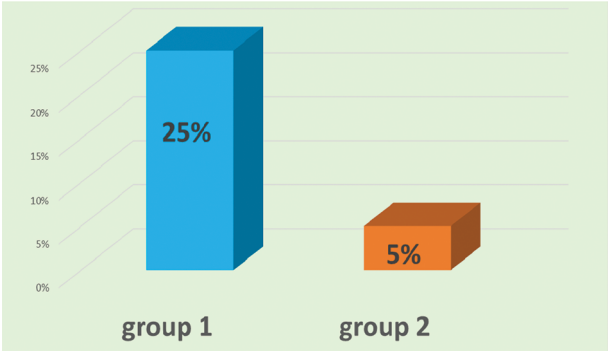


Fig. 1. The maxillary artery nonvisualization

When determining the diameter of the maxillary artery, we found that in group 1 patients, the artery diameter 0.1-0.99 mm was determined in 91.7% (33) cases, and in 92.2% (35) of group 2 patients; the diameter of the maxillary artery 1.0 mm or more in group 1 patients was determined in 8.3% (3) of observations, and in 7.8% (3) of group 2 patients (**figure 2**).

There were revealed different types of the maxillary arteries localization (**figure 3**).

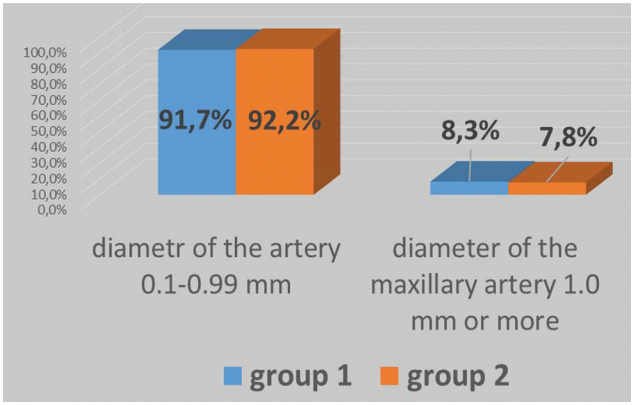


Fig. 2. Diameter of the maxillary artery in patients of groups 1, 2

An essential diagnostic tool in the diagnosis and management of odontogenic sinusitis is radiographic imaging, include Periapical radiography and panoramic radiography are standard dental radiographs [11]. But it should be noted that they are limited in the evaluation of multi-rooted teeth that are most commonly the cause of odontogenic sinusitis. But it was written by scientists that the overall sensitivity of dental radiographs in the detection of periodontal disease and carious dental lesions are 85.0% and 60.0%, respectively [12, 13]. And high rates of false negatives results were reported with one study demonstrating that compared to cone beam computerized tomography (CBCT) imaging periapical radiography missed more than 60% of periodontal pathology [14, 15].

According the literature data, the 3D-CT are able to identify the maxillary artery. Different types of localization of maxillary artery should be taken into account during maxillofacial surgery as well as in neurosurgery, for example in therapeutic techniques such as extracranial-intracranial (EC-IC) bypass, intracranial endonasal approaches and endovascular procedures [12]. And the diameter of the maxillary

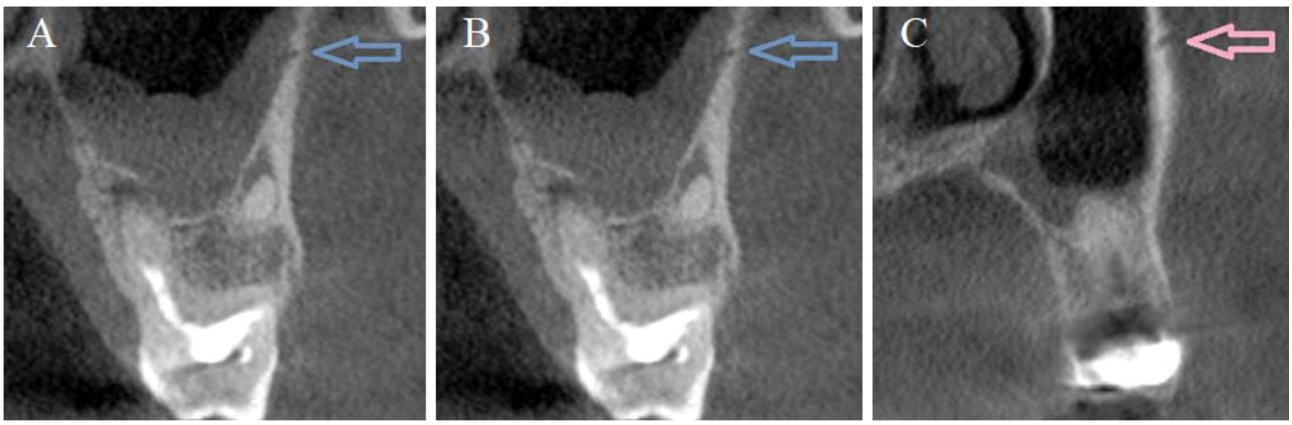


Fig. 3. **A.** The detection of the posterior superior alveolar artery, intraosseous localization. **B.** The detection of the posterior superior alveolar artery, localization under the sinus membrane (between the Schneiderian membrane and the lateral bony wall of the sinus, in which a small concavity was often visible). **C.** The detection of the posterior superior alveolar artery, localization out of cortex (under the periosteum of the sinus lateral wall)

artery can influence on the blood flow in mucosa of maxillary sinus. And in a case of lack of blood supply and nonvisible maxillary artery we can suspect ischemia of soft tissues and chronic inflammation.

Conclusion. The study results showed that in patients of group 1 with the presence of chronic maxillary sinusitis, the maxillary artery was not visualized 5 times more often than in patients of group 2 (comparison group), which may indicate to deeper ischemic changes in the maxillary tissues of patients with chronic maxillary sinusitis. There was no significant difference in the diameter of the maxillary arteries in groups 1 and 2. The study will be continued.

Research perspective. The results of this trial can be applied in maxilla-facial surgery for prognosis and treatment management of odontogenic maxillary sinusitis and may be proceeded for the better understanding of pathogenesis of chronic odontogenic maxillary sinusitis.

References

1. Kim JH, Ryu JS, Kim KD, Hwang SH, Moon HS. A radiographic study of the posterior superior alveolar artery. *Implant Dent*. 2011; 20(4): 306-310. doi: 10.1097/ID.0b013e31822634bd
2. Rahpeyma A, Khajehahmadi S. Alveolar antral artery: review of surgical techniques involving this anatomic structure. *Iranian J of Otorhinolaryng*. 2014; 26(75): 73-78. doi: 10.22038/IJORL.2014.2138
3. Pohodenko-Chudakova IO, Surin AV. Sravnitelnoe sopostavlenie mikrokristallizatsii biologicheskih sred u patsientov s hronicheskim odontogennyim sinusitom verhnechelyustnoy pazuhi [Comparative correlation of microcrystallization of biological media in patients with chronic odontogenic sinusitis of the maxillary sinus]. *Novosti Khirurgii*. 2013; 21(3): 79-83. [Russian] doi: 10.18484/2305-0047.2013.3.79
4. Ryan EL, Christopher ML, Todd AL, David MP. Odontogenic sinusitis: A review of the current literature. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2018; 3(2): 110-114. doi: 10.1002/lio2.147
5. Simuntis R, Kubilius R, Vaitkus S. Odontogenic maxillary sinusitis: a review. *Stomatologija*. 2014; 16(2): 39-43.
6. Soung Min Kim. Definition and management of odontogenic maxillary sinusitis. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*. 2019; 41(1): 13. doi: 10.1186/s40902-019-0196-2
7. Zhartybaev RN, Smetov GG. Rannjaja diagnostika, lechenie i profilaktika odontogennogo verhnecheljustnogo sinusita v stomatologicheskih ambulatornyh uslovijah (Literaturnyj obzor) [Early diagnosis, treatment and prevention of odontogenic maxillary sinusitis in dental outpatient basis (Literature review)]. *Bull of KazNMU*. 2016; 3: 86-90. [Russian]
8. Zirk M, Dreiseidler T, Pohl M, Rothamel D, Buller J, Peters F, et al. Odontogenic sinusitis maxillaris: A retrospective study of 121 cases with surgical intervention. *J Craniomaxillofac Surg*. 2017; 45: 520-525. doi: 10.1016/j.jcms.2017.01.023
9. 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 IO Pohodenko-Chudakova. Minsk: Publishing center of BSU; 2016. 398 p. [Russian]
10. Surin AV, Pohodenko-Chudakova IO. Informativnost integralnyih indeksov intoksikatsii u patsientov s hronicheskim odontogennyim sinusitom verhnechelyustnoy pazuhi [Informative value of integral indices of intoxication in patients with chronic odontogenic sinusitis of the maxillary sinus]. *Ukr J of Med, Biology and Sports*. 2018; 3-6 (15): 234-239. [Russian]. doi: 10.26693/jmbs03.06.234
11. WHO. *Stomatologicheskoe obsledovanie: osnovnye metody*. 5 izdanie [Dental examination: basic methods – 5th edition]. M: WHO; MSMSU by AI Evdokimov; 2013. 135 p. [Russian]
12. Kang SJ, Shin SI, Herr Y, Kwon YH, Kim GT, Chung JH. Anatomical structures in the maxillary sinus related to lateral sinus elevation: a cone beam computed tomographic analysis. *Clin Oral Implants Res*. 2013; 24: 75-81. doi: 10.1111/j.1600-0501.2011.02378.x
13. Testori T. Maxillary sinus surgery: anatomy and advanced diagnostic imaging. *J of Implant and Reconstruct Dent*. 2011; 3(1): 18-25.
14. Shahbazian M, Vandewoude C, Wyatt J, Jacobs R. Comparative assessment of periapical radiography and CBCT imaging for radiodiagnostics in posterior maxilla. *Odontology*. 2015; 103: 97-104. doi: 10.1007/s10266-013-0144-z
15. Toraman Alkurt M, Peker I, Degerli S, Cebeci AR, Sadik E. Comparison of cone-beam computed tomography and panoramic radiographs in detecting maxillary sinus septa. *J Istanb Univ Fac Dent*. 2016; 50: 8-14. doi: 10.17096/jiufd.84476

УДК 616.216.1-002.3-073.756.8

ВЕРИФІКАЦІЯ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНОЇ АРТЕРІЇ ЗА ДАНИМИ КОНУСНО-ПРОМЕНЕВОЇ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ У ПАЦІЄНТІВ З ХРОНІЧНИМ ВЕРХНЬОЩЕЛЕПНИМ СИНУСИТОМ

Походенько-Чудакова І. О., Максимович Є. В., Хоссейнпур А. М.

Резюме. Інфекційно-запальні захворювання верхньощелепного синуса займають значуще місце в структурі амбулаторного хірургічного стоматологічного прийому, і є однією з причин госпіталізації пацієнтів. Верхньощелепний синусит є одним з найбільш часто діагностованих запальних захворювань щелепно-лицевої ділянки. Слід зазначити, що цим захворюванням страждає 5-15% дорослого працездатного населення (18-55 років), що робить дане питання значущим як в соціальному, так і в економічному плані. Конусно-променева комп'ютерна томографія є основним діагностичним методом при обстеженні осіб даної категорії.

Мета дослідження – визначити візуалізацію, діаметр верхньощелепної артерії за даними конусно-променевої комп'ютерної томографії стоматологічних пацієнтів, проаналізувати зв'язок з хронічним одонтогенним верхньощелепним синуситом.

Результати. Проаналізовано результати конусно-променевої комп'ютерної томографії (програма GALILEOS) 24 пацієнтів з хронічним одонтогенним верхньощелепним синуситом (група спостереження 1), та 20 пацієнтів без патологічних змін верхньощелепної пазухи (група порівняння 2) за період 2018-2020 рр. У результаті дослідження виявлено, що верхньощелепна артерія не визначалася в групі 1 у 25,0% (12) пацієнтів, в групі 2 – у 5,0% (2). У пацієнтів групи 1 діаметр артерії 0,1-0,99 мм визначався в 91,7% (33) спостережень, у групи 2 – в 92,2% (35). Діаметр верхньощелепної артерії 1,0 мм і більше у пацієнтів групи 1 визначався в 8,3% (3) спостережень, у групи 2 – в 7,8% (3). Виявлено різні типи локалізації верхньощелепної артерії. У результаті проведеного дослідження було встановлено, що у пацієнтів 1-ї групи з наявністю хронічного верхньощелепного синуситу верхньощелепна артерія візуалізувалася в 5 разів частіше, ніж у осіб 2-ї групи (групи порівняння), що може свідчити про більш глибокі ішемічні зміни в тканинах верхньої щелепи при хронічному верхньощелепному синуситі.

Ключові слова: конусно-променева комп'ютерна томографія, верхньощелепна артерія, хронічний верхньощелепний синусит.

УДК 616.216.1-002.3-073.756.8

ВЕРИФИКАЦИЯ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНОЙ АРТЕРИИ ПО ДАННЫМ КОНУСНО-ЛУЧЕВОЙ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ У ПАЦИЕНТОВ С ХРОНИЧЕСКИМ ВЕРХНЕЧЕЛЮСТНЫМ СИНУСИТОМ

Походенько-Чудакова И. О., Максимович Е. В., Хоссейнпур А. М.

Введение. Инфекционно-воспалительные заболевания верхнечелюстного синуса занимают значимое место в структуре амбулаторного хирургического стоматологического приема, являются одной из причин госпитализации пациентов. Верхнечелюстной синусит является одним из наиболее часто диагностируемых воспалительных заболеваний челюстно-лицевой области. Следует отметить, что этим заболеванием страдает 5-15% взрослого трудоспособного населения (18-55 лет), то делает данный вопрос значимым как в социальном, так и в экономическом плане. Конусно-лучевая компьютерная томография – основной диагностический метод при обследовании пациентов данной категории.

Цель исследования – определить визуализацию, диаметр верхнечелюстной артерии по данным конусно-лучевой компьютерной томографии стоматологических пациентов, проанализировать связь с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом. Проанализированы результаты конусно-лучевой компьютерной томографии (программа GALILEOS) 24 пациентов с хроническим одонтогенным верхнечелюстным синуситом (группа наблюдения 1), 20 пациентов без патологических изменений верхнечелюстной пазухи (группа сравнения 2) за период 2018-2020 гг. В результате исследования выявлено, что верхнечелюстная артерия не определялась в группе 1 у 25,0% (12) пациентов, в группе 2 – у 5,0% (2). У пациентов группы 1 диаметр артерии 0,1-0,99 мм определялся в 91,7% (33) наблюдений, у группы 2 – в 92,2% (35). Диаметр верхнечелюстной артерии 1,0 мм и более у пациентов группы 1 определялся в 8,3% (3) наблюдений, у группы 2 – в 7,8% (3). Выявлены разные типы локализации верхнечелюстной артерии. В результате проведенного исследования было установлено, что у пациентов 1-й группы с наличием хронического верхнечелюстного синусита верхнечелюстная артерия визуализировалась в 5 раз чаще, чем у лиц 2-й группы (группы сравнения), что может свидетельствовать о более глубоких ишемических изменениях в тканях верхней челюсти при хроническим верхнечелюстном синусите.

Ключевые слова: конусно-лучевая компьютерная томография, верхнечелюстная артерия, хронический верхнечелюстной синусит.

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

Стаття надійшла 28.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.257
УДК 616.314.1.–073.7(477.54–25)
Слинько Ю. О.

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРИ МАЛИХ ДЕФЕКТІВ ЗУБНИХ РЯДІВ ДОРОСЛОГО НАСЕЛЕННЯ ХАРКОВА

Харківський національний медичний університет, Україна
implant.eco@gmail.com

Наявність дефектів зубних рядів та вибір сучасних методів відновлення їхньої цілісності залишається актуальним питанням вітчизняної та зарубіжної стоматології.

Мета – продовження вивчення структурних характеристик малих дефектів зубних рядів у дорослих жителів Харкова за результатами аналізу рентгенологічного дослідження.

Було проаналізовано ортопантомограми 1269 пацієнтів, виконані на дентальному комп'ютерному томографі п'ятого покоління Vereviewepocs 3D R100 (Morita, Japan).

Формування груп дослідження за віком було проведено від 18 до 84 років із дотриманням вимог проведення епідеміологічних досліджень за рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я.

Результати аналізу ортопантомограм 1269 осіб дозволили встановити, що кількість кінцевих малих дефектів зубних рядів була менше у 4,29 рази за таку обмежених дефектів (відповідно 18,88 % та 81,12%, $p < 0,05$). За гендерною ознакою статистичної достовірності у розподіленні між обмеженими та необмеженими малими дефектами зубних рядів в цілому встановлено не було ($p > 0,05$), але у переважній більшості випадків жінок, які мали зазначені варіанти дефектів, все ж таки було більше за чоловіків. Також встановлено що, якщо поширеність включених малих дефектів зубних рядів ставала максимальною уже у віці від 35 до 39 років, то кінцеві дефекти сягали такого рівня лише у похилому віці, що може бути пояснено збільшенням числа зубів, яким вже протипоказано проведення консервативного ендодонтичного лікування, і вони підлягали видаленню.

Результати даного дослідження співпадають із загальними тенденціями розвитку й структури малих дефектів зубних рядів у населення різних регіонів України й отримані дані можуть бути теоретичною базою для організації ортопедичної допомоги й вибору адекватних сучасним вимогам методів лікування стоматологічних хворих, особливо молодого віку, із наявністю малих дефектів зубного ряду.

Ключові слова: дефекти зубних рядів, вторинна адентія, ортопантомограма, поширеність, доросле населення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом комплексної НДР Харківського національного медичного університету МОЗ України «Характер, структура та лікування основних стоматологічних захворювань», № державної реєстрації 0116U004975.

Вступ. Реабілітація стоматологічних хворих з дефектами зубних рядів (ДЗР) залишається актуальним питанням сучасної ортопедичної стоматології [1, 2, 3].

Останніми десятиліттями відновлення зубних рядів ортопедичними конструкціями з опорою на імпланти здобуло значної популярності як серед пацієнтів, так і серед лікарів. Актуальність теми саме такої реабілітації стоматологічних хворих з частковими дефектами зубного ряду обумовлена, перш за все, відсутністю необхідності спеціальної підготовки, яка спричиняє необоротні зміни у твердих та м'яких тканинах зубів, що знаходяться поряд із дефектом зубного ряду [4, 5, 6].

Також велика увага фахівців приділяється візуалізаційним методам обстеження при вторинних дефектах зубів, зубних рядів і аномаліях прикусу. Так, рентгенологічні методи обстеження пацієнтів широко використовуються для уточнення діагнозу, визначення плану і прогнозу лікування, динамічного спостереження за змінами, що відбуваються під впливом лікувальних заходів тощо [7, 8]. Для первинної діагностики найбільше значення має ортопантомографія, яка є однією з основ планування й лікування адентії із можливістю швидкого отриманням даних про стан зубощелепної системи населення різних регіонів та вікових груп.

На попередніх етапах дослідження були отримані дані щодо поширеності дефектів зубних рядів дорослого населення м. Харкова та їхніх анатомотопографічних характеристик [9, 10].

Тому **метою** даної **роботи** стало продовження вивчення структурних характеристик малих дефектів зубних рядів у дорослих жителів м. Харкова за результатами аналізу рентгенологічного дослідження.

Матеріал та методи дослідження. Збір первинних даних базувався на результатах аналізу ортопантомограми (ОПТГ) 1269 пацієнтів, рентгенологічне дослідження яких було проведе-

но у діагностичному центрі WDE на дентальному комп'ютерному томографі п'ятого покоління Vereviewepocs 3D R100 (Morita, Japan) у період з травня 2017 року по травень 2019 року.

Розподіл первинного матеріалу проводили в залежності від віку пацієнтів, ОПТГ яких підлягали аналізу, починаючи з 18 до 84 років. Всього було сформовано 12 груп з наступною віковою градацією: 18-24 роки, 25-29 років, 30-34 роки, 35-39 років, 40-44 роки, 45-49 років, 50-54 роки, 55-59 років, 60-64 роки, 65-69 років, 70-74 роки, 75-84 роки. При розподіленні первинного матеріалу на групи було враховано рекомендації ВООЗ (1988), згідно з якими при проведенні епідеміологічних досліджень мінімальний рекомендований обсяг груп обстеження повинен становити не менше 30 осіб одного полу. Аналіз структури малих ДЗР у мешканців Харківського регіону було проведено в залежності від такої характеристики ДЗР як наявність включених (обмежених) дефектів або кінцевих (необмежених) дефектів та їхньої одночасної наявності у пацієнта.

Статистичний аналіз отриманих результатів проведено із використанням пакетів прикладних програм SPSS Statistics 19.0 та Statistica 64 version 10. Відмінності вважали вірогідними при загальноприйнятій у медико-біологічних дослідженнях похибці $p<0,05$.

Аналіз медичної документації (ОПТГ) здійснювався у відповідності до принципів медичної деонтології зі збереженням анонімності пацієнтів.

Результати дослідження та їх обговорення. Із загальної кількості малих ДЗР, яка становила 1913, включених було 1552, а кінцевих – менше у 4,29 рази – 361 ($p <0,05$). Щодо детальної характеристики включених малих ДЗР, то їх поширеність характеризується стрімким зростанням даного показника від гр.1 (32 дефекти) до гр.4 (212 дефектів), після чого відбувається поступове зниження кількості зазначених дефектів до гр.12 (36 дефектів) з максимальним наближенням до вихідного рівня (**рис. 1**).

Найбільша кількість осіб (205, 31,35%), ОПТГ яких було проаналізовано, мали по одному включеному дефекту; 193 особи (29,51%) – мали одночасно по два дефекти, 123 особи (18,81%) – по три, 91 особа (13,91%) – по чотири, 26 осіб (3,98%) – по п'ять, 14 осіб (2,14%) – по шість та лише 2 особи (0,31%) – по 7 включених малих ДЗР. Із збільшенням віку пацієнтів також збільшувалась і кількість одночасної наявності від двох до сімох малих включених ДЗР ($r = 0,2258$, $p=0,000$).

Гендерні особливості поширеності включених малих ДЗР були наступними (**рис. 2**). У випадках наявності одного, двох, трьох, чотирьох та шістьох малих включених ДЗР кількість осіб жіночої статі перевищувала таку осіб чоловічої статі відповідно у 1,53, 1,64, 1,08, 1,11 та 1,8 рази ($p >0,05$). У випадку одночасної наявності п'ятьох дефектів їх поширеність була однаковою – по 50,0%. Одночасна наявність сімох малих включених ДЗР була зафіксована лише у осіб жіночої статі ($p <0,001$).

Динаміка поширеності кінцевих малих ДЗР в цілому є аналогічною динаміці поширеності включених дефектів (**рис. 1**) і залежить від віку осіб

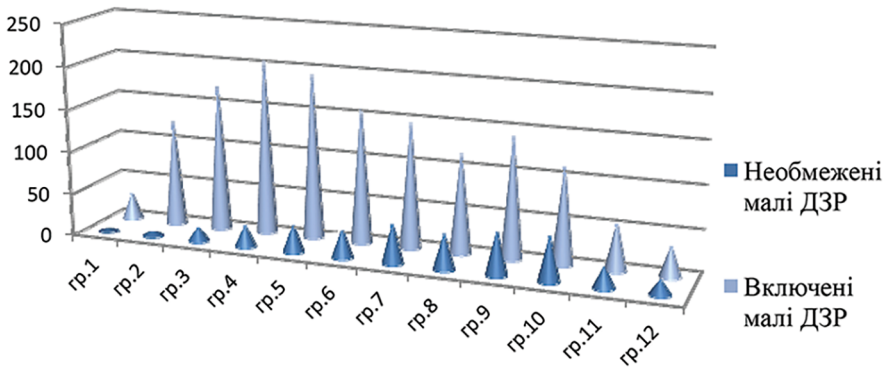


Рис. 1. Динаміка поширеності малих ДЗР (включених та кінцевих) в залежності від вікової градації (абс.)

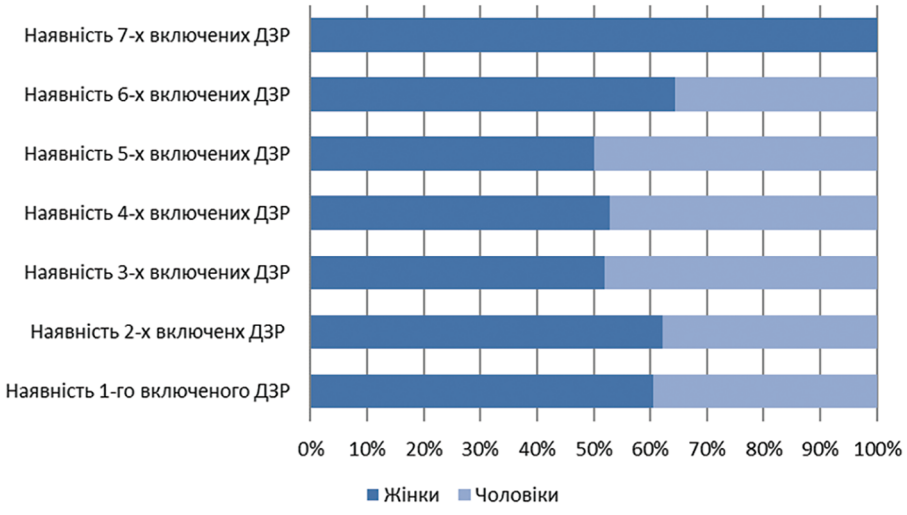


Рис. 2. Гендерні аспекти поширеності малих включених ДЗР, %

(r =0,4468; p=0,00). Але, на відміну від останніх, зростання кількості кінцевих дефектів з 3-х у гр.1 було більш поступовим із досягненням максимального значення лише у гр. 9 та 10 (по 53 дефекти), після чого зафіксовано зниження до 17-х дефектів у гр.12.

Як і у випадку включених дефектів, найбільша кількість осіб (142, 59,92%), ОПТГ яких було проаналізовано, мали по одному кінцевому дефекту; 72 особи (30,38%) – по два, 17 осіб (7,17%) – по три та 6 осіб (2,53%) – по чотири дефекти одночасно.

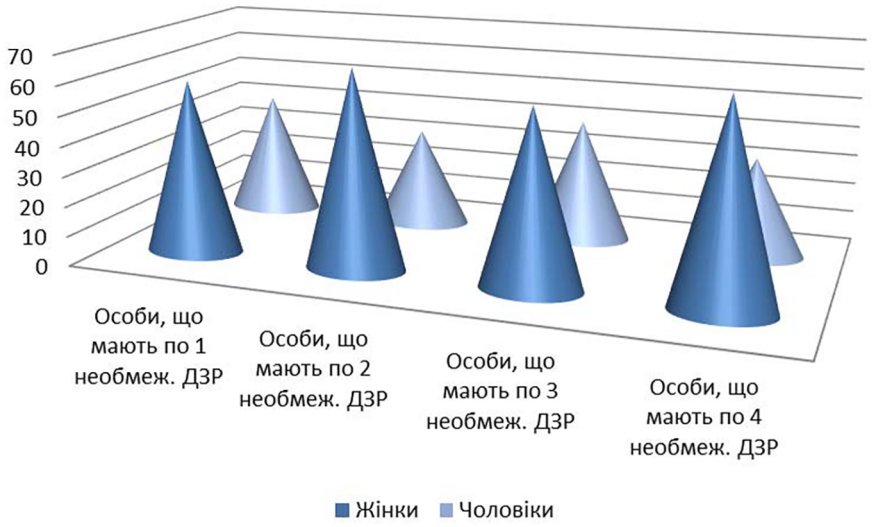


Рис. 3. Гендерні особливості поширеності необмежених малих ДЗР (абс.)

Гендерні особливості поширеності кінцевих малих ДЗР були наступними (**рис. 3**). Кількість осіб жіночої статі перевищувала кількість осіб чоловічої статі у випадках всіх варіантів кінцевих ДЗР, а саме, за наявності одного, двох, трьох та чотирьох кінцевих дефектів відповідно у 1,4 (p >0,05), 2,0 (p <0,05), 1,42 (p >0,05) та 2,0 рази (p <0,05).

Загалом, кількість жінок (380 осіб, 58,10%), які мали включені малі ДЗР, була більшою за кількість чоловіків (274 особи, 41,90%) у 1,38 рази, але ця гендерна різниця не має статистичної значущості ($\chi2$ = 7,197, p=0,409). Аналогічною була ситуація щодо кінцевих ДЗР. Кількість жінок, які мали такі дефекти (145 осіб, 61,18%), у 1,57 рази (p >0,05) перевищувала кількість чоловіків (92 осіб, 38,82%), але також без статистичної достовірності ($\chi2$ = 0,409, p=0,340).

Отже, кількість кінцевих малих ДЗР була менше у 4,29 рази за таку обмежених дефектів (відповідно 18,88 % та 81,12%, p <0,05). За гендерною ознакою статистичної достовірності у розподіленні між обмеженими та необмеженими малими ДЗР в цілому встановлено не було (p >0,05), але у переважній більшості випадків жінок, які мали зазначені варіанти дефектів, все ж таки було більше за чоловіків. Щодо до одночасної кількості зазначених дефектів, то були як однакові тенденції - переважна більшість осіб, ОПТГ яких піддавалися аналізу, мали по одному та два дефекти, так і різнопланові. Але, якщо поширеність включених малих ДЗР ставала максимальною уже у віці від 35 до 39 років, то кінцеві дефекти сягали такого рівня лише у похилому віці, що може бути пояснено збільшенням числа зубів, яким вже протипоказано проведення консервативного ендодонтичного лікування, і вони підлягали видаленню.

Щодо порівняння отриманих результатів з даними інших дослідників, то на суттєве збільшення кількості осіб молодого віку (особливо з 19 до 24 років) з малими включеними ДЗР вказують Лабунец В. А. та співавт. [11], за даними яких це зростання було в середньому в 2,7 рази у жителів м. Одеса та в 2 рази – у жителів м. Тернопіль та Івано-Франківськ за останні 17 років. А Мірчук Б. М. та Максимов Я. В. [12] зазначають, що 74,4% дорослих осіб м. Запоріжжя, які звернулись за протетичним лікуванням, мали часткові обмежені ДЗР. Але, автори привертають також увагу до зростання кількості як необмежених двобічних, так і необмежених однобічних дефектів. І нарешті, Г. Б. Проць і М. М. Рожко [13] встановили, що у населення Прикарпатського регіону переважна більшість включених дефектів у бокових відділах (78,7 %) була пов'язана з відсутністю тільки одного зуба. Отже, результати даного дослідження співпадають із загальними тенденціями розвитку й структури малих ДЗР у населення різних регіонів України.

Висновки. Отримані дані можуть бути теоретичною базою для організації ортопедичної допомоги й вибору адекватних сучасним вимогам методів лікування стоматологічних хворих, особливо молодого віку, із наявністю малих дефектів зубного ряду.

Перспективи подальших досліджень можливі у напрямку вивчення стоматологічного статусу жителів Харківського регіону із малими дефектами зубних рядів, які ускладнені зубощелепними деформаціями.

References

1. Voznyy OV, Hermanchuk SM, Struk VI, Bida VI, Pohorila AV. Stan i perspektyvy rozvytku stomatolohichnoyi dopomohy naselennyu Ukrayiny [State and prospects of development of stomatological help to the popula-

tion in Ukraine]. *Aktual'ni pytannya farmatsevtychnoyi i medychnoyi nauky i praktyky*. 2019; 2(30): 228-234. [Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2019.2.171248
2. Hermanchuk SM, Struk VI, Bida VI, Bida AV. Analysis of indicators of the orthopedic careprovision to the adult population of Ukraine during 2012-2017. *Wiadomości Lekarskie.* 2019; LXXII (5): 914-918.
3. Kostenko YeYa, Bokoch AV, Kenyuk AT. Kompleksnyy pidkhid do ortopedychnoho likuvannya ta reabilitatsiyi stomatolohichnykh patsiyentiv z defektamy zubnoho ryadu v estetychniy zoni [Complex going near orthopaedic treatment and rehabilitation of stomatological patients slipshod dental row in an aesthetic zone]. *Suchasna stomatolohiya*. 2016; 5: 60-65. [Ukrainian]
4. Makyeyev VF, Krupnyk A-SA, Vares YaE., Krupnyk NM. Dental'na implantatsiya v ortopedychniy reabilitatsiyi malykh defektiv zubnykh ryadiv u pidlitkiv [Teenagers have dental implantation in the orthopaedic rehabilitation of small defects of dental rows]. S*ovremennaya stomatolohyya*. 2017; 4: 70-74. [Ukrainian]
5. Lutskaya IK, Paukova DV, Shipul' AN. Opyt raboty Brestskoy oblastnoy stomatologicheskoy polikiliniki pri protezirovanii zubov s oporoy na dental'ne implanty [Work experience of the Brest Regional Dental Clinic in Prosthetics of Teeth Supported on Dental Implants]. *Sovremennaya stomatologiya*. 2017; 4: 55-58. [Russian]
6. Bida AV, Hermanchuk SM, Struk VI, Bida VI. Zabuha YI, Bida AV. (2019) Rehabilitation of patients with bounded edentulous spaces by non-removable denture structures supported by dental implants in conditions of insufficient bone mineral density. *Wiadomości Lekarskie*. 2019; 72(10): 1900-1903.
7. Kenyuk AT, Kostenko YeYa, Dychek ZZ. Analiz metodiv otsinky vtraty rivnya kistkovoyi tkanyny v peryimplantatniy dilyantsi na osnovi rezul'tativ renthenolohichnykh doslidzhen' [Analysis of methods for assessing the loss of the level of bone tissue in the peri-implant area based on the results of X-ray studies]. *Sovremennaya stomatolohyya*. 2016; 2 (81): 76-79. [Ukrainian]
8. Osnach RH, Lysenko OS, Palyvoda II. Renthenolohichna densytometriya shchelep pry otsintsi shvydkosti ortodontychnoho peremishchennya zubiv [X-ray densitometry of the jaws in assessing the speed of orthodontic tooth movement]. *Sovremennaya stomatolohyya*. 2015; 4: 120-124. [Ukrainian]
9. Slyn'ko YuO, Sokolova II, Udovychenko NM. Poshyrenist' defektiv zubnykh ryadiv u dorosloho naselennya Kharkivs'koho rehionu [The Prevalence of Dental Defects in the Adult Population of Kharkiv Region]. *Ukrayins'kyy zhurnal medytsyny, biolohiyi ta sportu*. 2019; 6(22): 260-264. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs04.06.260
10. Slyn'ko YuO. Anatomo-topohrafichni kharakterystyky malykh defektiv zubnykh ryadiv naselennya m. Kharkova [Anatomical and toponraphic characteristics of small dentition defects in the population of Kharkov]. *Atr of medicine*. 2020; 2(14): 70-75. [Ukrainian]. doi: 10.21802/artm.2020.2
11. Labunets VA, Dyeva TV, Semenov EY, Dyev EV, Kulykov MS, Lepskyy VV, et al. Rasprostranennost', yntensyvnost', struktura, tendentsyy razvytyya malykh vklyuchennykh defektov zubnykh ryadov u lyts molodoho vozrasta y ykh oslozhnenyy [Prevalence, intensity, structure, tendency of development of small included defects of dentition in young people and their complications]. *Visnyk stomatolohiyi*. 2013; 1: 93-100. [Ukrainian]
12. Mirchuk BM, Maksymov YaV. Chastota defektiv zubnykh ryadiv sered doroslykh patsiyentiv m. Zaporizhzhya, yaki zvernulysya za protetychnym likuvannyam [The frequency of dentition defects among adults in Zaporizhzhia, who applied for prosthetic treatment]. *Aktual'ni pytannya farmatsevtychnoyi i medychnoyi nauky ta praktyky.* 2017; 1(23): 102-106. [Ukrainian]. doi: 10.14739/2409-2932.2017.1.93452
13. Prots' HB, Rozhko MM. Analiz stanu zuboshchelepnoho aparatu khvorykh z heneralizovanym parodontytom ta defektamy zubnykh ryadiv [Analysis of the condition of the dental apparatus of patients with generalized periodontitis and dentition defects]. *Art of Medicine*. 2019; 1(9): 116-121. [Ukrainian]. doi: 10.21802/artm.2019.1.9.116

УДК 616.314.1.–073.7(477.54–25)

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ МАЛЫХ ДЕФЕКТОВ ЗУБНЫХ РЯДОВ ВЗРОСЛОГО НАСЕЛЕНИЯ г. ХАРЬКОВА

Слинько Ю. А.

Резюме. Наличие дефектов зубных рядов и выбор современных методов восстановления их целостности остается актуальным вопросом отечественной и зарубежной стоматологии.

Цель – продолжение изучения структурных характеристик малых дефектов зубных рядов у взрослых жителей г. Харькова по результатам анализа рентгенологического исследования.

Были проанализированы ортопантомограммы 1269 пациентов, выполненные на дентальном компьютерном томографе пятого поколения Vereviewepocs 3D R100 (Morita, Japan).

Формирование групп исследования было проведено от 18 до 84 лет с соблюдением требований проведения эпидемиологических исследований по рекомендациям ВОЗ.

Установлено, что количество концевых малых дефектов зубных рядов было меньше в 4,29 раза в сравнении с включенными дефектами (соответственно 18,88% и 81,12%, p <0,05). По гендерному признаку статистической достоверности в распределении между концевыми и включенными малыми

дефектами зубных рядов в целом установлено не было (p> 0,05), но в подавляющем большинстве случаев женщин, которые имели указанные варианты дефектов, все же было больше мужчин. Также установлено, что если распространенность включенных малых дефектов зубных рядов становилась максимальной уже в возрасте от 35 до 39 лет, то концевые дефекты достигали такого уровня только в пожилом возрасте, что может быть объяснено увеличением числа зубов, которым уже противопоказано проведение консервативного эндодонтического лечения, и они подлежали удалению.

Результаты данного исследования совпадают с общими тенденциями развития и структуры малых дефектов зубных рядов у населения различных регионов Украины и полученные данные могут быть теоретической базой для организации оказания ортопедической помощи и выбора адекватных современным требованиям методов лечения стоматологических больных, особенно молодого возраста, с наличием малых дефектов зубного ряда.

Ключевые слова: дефекты зубных рядов, вторичная адентия, ортопантомограмма, распространенность, взрослое население.

UDC 616.314.1.–073.7(477.54–25)

Peculiarities of the Structure of Dentition Defects in the Adult Population of Kharkiv

Slynko Yu. O.

Abstract. The presence of dentition defects and the choice of modern methods of restoring their integrity remains a topical issue in domestic and foreign dentistry. On the other hand, much attention is paid to imaging methods for examination of secondary defects of teeth, dentition, which are widely used to clarify the diagnosis, determine the plan and prognosis of treatment.

The purpose of our research was to continue the study of the structural characteristics of small defects of the dentition in adults of Kharkiv based on the results of the analysis of X-ray examination.

Material and methods. Orthopantomograms of 1269 patients (aged from 18 to 84 years) were analyzed, and X-rays were performed on a fifth-generation Dental Computed Tomography Vereviewepocs 3D R100 (Morita, Japan) between May 2017 and May 2019.

The primary material was divided into 12 age groups according to the age of the patients, taking into account the WHO recommendation (1988). The analysis of the structure of small dentition defects in Kharkiv residents was carried out depending on such characteristics of dentition defects as the presence of included (limited) defects or final (unlimited) defects and their simultaneous presence in the patient.

Results and discussion. The analysis of orthopantomograms of 1269 people revealed that the number of final small defects of the dentition was 4.29 times less with such limited defects (respectively 18.88% and 81.12%, p <0.05). On the basis of gender, statistical significance in the distribution between limited and unrestricted small dentition defects was generally not found (p> 0.05), but in the vast majority of cases, women who had these variants of defects were still more than men. We also noted that if the prevalence of included small defects of dentition became maximum at the age of 35 to 39 years, the final defects reached such a level only in old age, which may be associated with an increase in the number of teeth that are already contraindicated for conservative endodontic treatment and they were subject to removal.

The results of this study coincided with the general trends in the development and structure of small defects of the dentition in the population of different regions of Ukraine.

Conclusion. The obtained data can be a theoretical basis for the organization of orthopedic care and the choice of adequate to modern requirements methods of treatment of dental patients, especially young people, with the presence of small defects of the dentition.

Keywords: dentition defects, secondary adentia, orthopantomogram, prevalence, adult population.

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

Стаття надійшла 19.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.262
УДК 616.3:616.31:616.314.17-008.1
Швець І. Є.

РЕОЛОГІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ РОТОВОЇ РІДИНИ ТА ЇЇ МІНЕРАЛІЗУЮЧИЙ ПОТЕНЦІАЛ У ОСІБ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМ ПАРОДОНТИТОМ НА ТЛІ УРАЖЕНЬ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ

Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького, Львів, Україна
identist83@gmail.com

Мета роботи **–** дослідити реологічні властивості ротової рідини та її мінералізуючий потенціал у осіб з генералізованим пародонтитом на тлі уражень шлунково-кишкового тракту.

Реологічні властивості ротової рідини та її мінералізуючий потенціал, вивчався у 100 пацієнтів (основна група) та 50 пацієнтів (порівняльна група) Загальну функціональну активність слинних залоз оцінювали за швидкістю секреції змішаної слини. В'язкість ротової рідини визначали за допомогою віскозиметра Освальда з капіляром довжиною 10,0 см і діаметром 0,4 мм. Поверхневий натяг слини визначали за методикою Т. Л. Рединовой. У ротовій рідині пацієнтів досліджували вміст кальцію за методом А. В. Каракамова та неорганічного фосфату за методом Д. Ф. Болтца. Статистичне обчислення результатів клінічних і лабораторних досліджень здійснювали за загальноприйнятими методами.

У пацієнтів з генералізованим пародонтитом на тлі шлунково- кишкового тракту – патології досліджувалось збільшення в'язкості ротової рідини, що наряду з поганою гігієною порожнини рота, зниженням місцевого імунітету може слугувати додатковим фактором у посиленні утворення зубного нальоту, який сприяє інтенсифікації запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта у цього контингенту хворих. Підвищення швидкості слиновиділення у пацієнтів основної групи можливо розглядати як адаптаційно-компенсаторну реакцію слинних залоз на зміну гомеостазу ротової порожнини. Зниження мінералізуючого потенціалу ротової рідини за даними поверхневого натягу, вмісту кальцію, фосфору та їх співвідношення засвідчує про зниження резистенції ротової рідини та демінералізації емалі, що призводить до погіршення стоматологічного статусу у хворих. Слід зазначити, що у хворих на генералізований пародонтит на фоні уражень шлунково-кишкового тракту, дисбаланс проаналізованих показників був більш вираженим та у практично здорових людей з запально-дистрофічними захворюваннями тканин пародонта. У *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів обох груп дослідження визначалось зниження реологічних властивостей ротової рідини, що засвідчує більш виражені зміни гомеостазу ротової рідини у порівнянні з даними, отриманими у *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів.

Встановлено, що у *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів основної групи дисбаланс фізико-біохімічних, реологічних та ремінералізуючих показників ротової рідини виражений більше, ніж у *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів основної групи та у *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів групи порівняння.

Ключові слова: генералізований пародонтит, ротова рідина, мінералізуючий потенціал, захворювання шлунково-кишкового тракту.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота являє собою фрагмент науково-дослідної роботи кафедри терапевтичної стоматології ФПДО ЛНМУ ім. Д. Галицького «Порушення метаболізму та його вплив на розвиток поєднаної стоматологічної та соматичної патології», № державної реєстрації 0120U002131.

Вступ. В останні роки особливу увагу дослідників в області стоматології та гастроентерології зосереджено на проблемі участі порожнини рота у розвитку захворювань шлунково-кишкового тракту (ШКТ), тому що, з одного боку, патологія травної системи, змінюючи параметри внутрішнього середовища організму чинить істотний вплив на стан порожнини рота, а з іншого боку, згідно клінічних даних патологічні процеси в порожнині рота стають вогнищами хронічної інфекції, і порушуючи акт жування, призводять до порушення функції ШКТ і загострення його хронічних захворювань [1, 2]. В організмі таких хворих формується порочне коло: захворювання порожнини рота погіршують перебіг хронічної патології ШКТ, а хронічні захворювання травної системи, викликаючи різного ступеня дефіцит пластичних і енергетичних речовин посилюють тяжкість патології органів порожнини рота [3, 4].

Більш широка увага приділяється проблемам пародонта при порушенні функції травної системи; за різними літературними даними, патологія пародонта виявлялася у 92–100% пацієнтів [5].

За даними ряду авторів, факт погіршення гігієнічного стану порожнини рота у осіб з патологією травної системи може змінювати біохімічний склад

ротової рідини і, зокрема, впливати на ураження зубів карієсом та викликати генералізований пародонтит [6]. Роль ротової рідини, в даний час, є незаперечною у підтримці фізіологічних і розвитку патологічних процесів твердих і м'яких тканин порожнини рота.

За даними низки авторів, на патогенез основних стоматологічних захворювань впливає не стільки склад і вміст окремих компонентів ротової рідини, а більшою мірою, її комплексні властивості, а саме – швидкість секреції слини, реологічні властивості слини (в'язкість, поверхневий натяг слини), рівень мінералізації та ін. [7].

Кількісний та якісний склад змішаної ротової рідини у великій мірі визначає збереження гомеостазу порожнини рота. Виділення ротової рідини перешкоджає прикріпленню патогенних мікроорганізмів до поверхні епітелію і сприяє їх видаленню. Встановлено, що ротова рідина обумовлює гідролізуючу, захисну і трофічну дію на слизову оболонку ясен і порожнини рота, тому гіпосалівація сприяє швидкому розвитку патологічних процесів в порожнині рота [8].

Мета роботи – дослідити реологічні властивості ротової рідини та її мінералізуючий потенціал у осіб з генералізованим пародонтитом на тлі уражень шлунково-кишкового тракту.

Матеріал та методи дослідження. Реологічні властивості ротової рідини та її мінералізуючий потенціал, вивчався у 100 пацієнтів (основна група) та 50 пацієнтів (порівняльна група) Загальну функціональну активність слинних залоз оцінювали за швидкістю секреції змішаної слини. Забір ротової рідини здійснювали протягом 15 хвилин шляхом спльовування у градуйовані мірні пробірки. Швидкість слиновиділення (мл/хв) складала загальний об'єм зібраної слини, поділений на час забору ротової рідини [9]. В'язкість ротової рідини визначали за допомогою віскозиметра Освальда з капіляром довжиною 10,0 см і діаметром 0,4 мм. Поверхневий натяг слини визначали за методикою Т. Л. Рединовой. У ротовій рідині пацієнтів досліджували вміст кальцію за методом А. В. Каракамова та неорганічного фосфату за методом Д. Ф. Болтца [10].

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

Для оцінки ступеня вірогідності отриманих результатів дослідження використовували варіаційно-статистичний метод аналізу за допомогою Microsoft Excel. Статистичне обчислення результатів клінічних і лабораторних досліджень здійснювали за загальноприйнятими методами.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналіз показників в'язкості, швидкості секреції (ШС), поверхневого натягу (ПН), вмісту кальцію, фосфору та їх співвідношення у ротовій рідині у пацієнтів з генералізованим пародонтитом на тлі ШКТ-патології та у практично здорових осіб з аналогічними стоматологічними захворюваннями показав, що у осіб основної групи в'язкість ротової рідини була на 36,64% та швидкість секреції – на 16,07% вище стосовно аналогічних значень у порівнянні, ($p<0,05$). У пацієнтів основної групи досліджували зниження у ротовій рідині: ПН – на 35,98%, вмісту Ca^{+} – на 47,74%, P^{+} – на 17,17% та їх співвідношення – на 36,36% стосовно даних порівняльної групи, ($p<0,01$) (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Динаміка реологічних характеристик ротової рідини та її мінералізуючого потенціалу у хворих груп дослідження

Групи порівняння	В'язкість, відн. од.	ШС, мл/сек	ПН, мН/м	Ca^{+}, ммоль/л	P^{+}, ммоль/л	Ca/P
Порівняльна, n=50	2,92±0,21	0,56±0,03	41,94±1,91	1,63±0,03	3,67±0,04	0,44
Основна, n=100	3,99±0,42*	0,65±0,03*	26,85±1,14*	0,86±0,03**	3,04±0,02**	0,28

Примітки: * – достовірність різниці значень стосовно даних порівняльної групи $p<0,05$; ** – достовірність різниці значень стосовно даних порівняльної групи $p<0,01$

Аналіз реологічних властивостей слини та її мінералізуючого потенціалу у осіб порівняльної групи та пацієнтів з генералізованим пародонтитом (**табл. 2**) довів, що у осіб з ГП початкового – I ступеня тяжкості в'язкість та ШС ротової рідини були на 10,27% та на 7,14% відповідно вище аналогічних значень у порівнянні, ($p>0,05$).

У пацієнтів з генералізованим пародонтитом II ступеня тяжкості досліджували збільшення: в'язкості ротової рідини – на 26,03%, ($p<0,01$) та ШС – на 10,71% стосовно аналогічних значень у порівнянні, ($p>0,05$). Нами досліджено, що у осіб з генералізованим пародонтитом III ступеня тяжкості в'язкість ротової рідини становила 4,29±0,40 відн. од. при швидкості секреції ротової рідини 0,68±0,04

мл/сек., що було на 46,92% та на 21,43% вище, ніж у пацієнтів порівняльної групи (p<0,01, p<0,05 відповідно). Поверхневий натяг ротової рідини у хворих з ураженням ШКТ зменшувався: при початкових формах ГП – на 23,84%, (p<0,05); при ГП II ступеня тяжкості – на 32,89%, (p<0,01); при ГП III ступеня тяжкості – на 53,41%, (p<0,01). У осіб з ГП початкового – I ступеня тяжкості визначали зменшення рівнів у слині: Ca – на 31,39%, P – на 16,35% при зниженні їх співвідношення на 15,91% стосовно даних у порівнянні, (p<0,01). У пацієнтів з ГП II ступеня тяжкості визначали зменшення у ротовій рідині іонів Ca^{+} – на 39,88%, P^{+} – на 18,26% та їх співвідношення – на 25,0% стосовно даних порівняльної групи, (p<0,01).

Таблиця 2 – Реологічні характеристики слини та її мінералізуючий потенціал залежно від ступеня тяжкості генералізованого пародонтиту

Показники	ГП поч. – I ступ. тяжкості, n=50	ГП II ступеня тяжкості, n=40	ГП III ступеня тяжкості, n=60
В'язкість, відн. од.	3,22±0,21	3,68±0,43	4,29±0,40**
Швидкість секреції, мл/сек	0,60±0,03	0,62±0,01	0,68±0,04*
ПНС, мН/м	31,94±1,91*	28,15±1,85*	19,54±1,42**
Ca, ммоль/л	1,13±0,03**	0,98±0,01**	0,73±0,04**
P, ммоль/л	3,07±0,04**	3,00±0,02**	2,84±0,03**
Ca/P	0,37	0,33	0,26

Примітки: * – достовірність різниці даних стосовно значень порівняльної групи p<0,05; ** – достовірність різниці даних стосовно значень порівняльної групи p<0,01

У осіб з ГП III ступеня тяжкості досліджували зменшення у ротовій рідині: Ca – на 55,22%, P – на 22,62% та їх співвідношення – на 40,91% стосовно аналогічних значень у групі порівняння, (p<0,01).

Аналіз реологічних властивостей ротової рідини та її мінералізуючого потенціалу залежно від контамінації *Helicobacter pylori* (**табл. 3**) показав, що у практично здорових осіб порівняльної групи з запально-дистрофічними захворюваннями тканин пародонта, *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів, в'язкість та ШС ротової рідини були на 8,57% та на 1,78% відповідно вище, стосовно *Helicobacter*-негативних пацієнтів порівняльної групи, (p>0,05).

Одночасно, у *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів порівняльної групи досліджували зменшення у ротовій рідині: ПН – на 4,58%, (p>0,05), вмісту Ca – на 11,69%, P – на 7,63% та їх співвідношення на 4,65% стосовно аналогічних значень у *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів основної групи, (p<0,01).

У осіб основної групи *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів відзначали збільшення в'язкості та ШС ротової рідини на 12,23% та на 7,93% відповідно стосовно *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів основної групи, (p<0,05). У *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів основної групи досліджували зменшення у ротовій рідині: ПН – на 12,92%, вмісту Ca – на 64,62%, P – на 16,30% та їх співвідношення – на 39,13% стосовно даних у *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів, (p<0,01).

Отже, у *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів основної групи відзначалось підвищення в'язкості та ШС ротової рідини на 38,82%, (p<0,01) та на 19,29%, (p_1<0,05) стосовно значень у *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів порівняльної групи. При дослідженні мінералізуючого потенціалу у *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів основної групи об'єктивізували зниження: ПН – на 62,57%, вмісту Ca – на 136,92%, P – на 25,98% та їх співвідношення – на 86,95% у ротовій рідині стосовно аналогічних даних у *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів порівняльної групи.

У *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів основної групи відзначали збільшення в'язкості та швидкості секреції ротової рідини на 34,29%, (p_2<0,05) та на 12,50%, (p_2>0,05) відповідно стосовно даних *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів

Таблиця 3 – Реологічні показники ротової рідини залежно від обсіменіння *Helicobacter pylori* у пацієнтів груп дослідження

Групи дослідження	В'язкість, відн. од.	ШС, мл/сек	ПН, мН/м	Ca, ммоль/л	P, ммоль/л	Ca/P
Порівняльна група *Helicobacter*-позитивні	3,04±0,22 p>0,05	0,57±0,04 p>0,05	41,00±1,94 p>0,05	1,54±0,03 p>0,05	3,54±0,06 p<0,01	0,43
Helicobacter-негативні	2,80±0,21	0,56±0,03	42,88±1,92	1,72±0,04	3,81±0,05	0,45
Основна група *Helicobacter*-позитивні	4,22±0,21 p>0,05; p_1<0,01	0,68±0,03 p>0,05; p_1<0,05	25,22±1,92 p>0,05; p_1<0,01	0,65±0,04 p<0,01; p_1<0,01	2,81±0,05 p<0,01; p_1<0,01	0,23
Helicobacter-негативні	3,76±0,20 p_2<0,05	0,63±0,05 p_2>0,05	28,48±1,91 p_2<0,01	1,07±0,05 p_2<0,01	3,27±0,04 p_2<0,01	0,32

Примітки: p – достовірність різниці значень між даними *Helicobacter pylori*-позитивними та *Helicobacter pylori*-негативними пацієнтами груп порівняння; p_1 – достовірність різниці значень стосовно *Helicobacter*-позитивних пацієнтів порівняльної групи; p_2 – достовірність різниці значень стосовно *Helicobacter*-негативних пацієнтів порівняльної групи

порівняльної групи. При цьому, у *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів основної групи досліджували достовірне зниження у ротовій рідині: ПН – на 50,56% , вмісту Са – на 60,74%, Р – на 16,51% та їх співвідношення – на 40,62% стосовно значень у *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів порівняльної групи, (p_2<0,05).

Обговорення отриманих результатів. В останні роки низкою дослідників були зроблені спроби систематизувати внутрішню патологію, пов'язану із захворюваннями тканин пародонта [11]. У зарубіжній літературі був сформульований пріоритетний ряд загальносоматичних факторів ризику розвитку генералізованого пародонтиту, зокрема захворювання ШКТ [12].

У пацієнтів з генералізованим пародонтитом на тлі ШКТ-патології досліджувалось збільшення в'язкості ротової рідини, що наряду з поганою гігієною порожнини рота, зниженням місцевого імунітету може слугувати додатковим фактором у посиленні утворення зубного нальоту, який сприяє інтенсифікації запально-дистрофічних захворювань тканин пародонта у цього контингенту хворих [13]. Підвищення швидкості слиновиділення у пацієнтів основної групи можливо розглядати як адаптаційно-компенсаторну реакцію слинних залоз на зміну гомеостазу ротової порожнини [14]. Зниження мінералізуючого потенціалу ротової рідини за даними поверхневого натягу, вмісту кальцію, фосфору та їх співвідношення засвідчує про зниження резистенції ротової рідини та демінералізації емалі, що призводить до погіршення стоматологічного статусу у хворих [15,16]. Слід зазначити, що у хворих на генералізований пародонтит на фоні уражень ШКТ, дисбаланс проаналізованих показників був більш вираженим та у практично здорових людей з запально-дистрофічними захворюваннями тканин пародонта.

У *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів обох груп дослідження визначалось зниження реологічних властивостей ротової рідини, що засвідчує більш виражені зміни гомеостазу ротової рідини у порівнянні з даними, отриманими у *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів.

Висновки. Встановлено, що у *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів основної групи дисбаланс фізико-біохімічних, реологічних та ремінералізуючих показників ротової рідини виражений більше, ніж у *Helicobacter pylori*-негативних пацієнтів основної групи та у *Helicobacter pylori*-позитивних пацієнтів групи порівняння.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення відносних факторів розвитку захворювань тканин пародонту у осіб з захворюваннями шлунково-кишкового тракту дозволить визначити провокуючі імунологічні та біохімічні тенденції у крові та ротовій рідині досліджуваних нівелювання яких може сприяти оптимізації лікувального процесу та профілактики.

References

1. Horbacheva LA, Kyrsanov AN, Orekhova LYu. Edynstvo systemnykh patohenetycheskykh mekhanyzmov pry zabolevanyyakh vnutrennykh orhanov, asotsyyrovannykh s heneralyzovannym parodontytom [The unity of systemic pathogenetic mechanisms in diseases of internal organs associated with generalized periodontitis]. *Stomatolohyya. Dentistry.* 2004; 3: 6-11. [Russian]
2. Danylevskyy NF, Borysenko AV. *Zabolevanyya parodonta* [Periodontal disease]. K: Zdorovia; 2000. 466 p. [Russian]
3. Kolesova NV. Osoblyvosti henezu heneralizovanoho parodontytu v osib iz somatychnoiu patolohiieiu [Features of the genesis of generalized periodontitis in persons with somatic pathology]. *Proceedings of the III (X) Congress of the Association of Ukrainian Dentists, 2008: materials of the congress.* Poltava; 2008: 195-6. [Ukrainian]
4. Bandrivskyi YuL, Bandrivska OO, Bandrivska NN. Stan orhaniv porozhnyny rota pry destruktyvno-zapalnykh zakhvoriuvanniakh hastroduodealnoi zony [State of the organs of the oral cavity with destructive-inflammatory diseases of the gastroduodenal zone]. *Klinichna stomatolohiia – Clinical Dentistry.* 2014; 2: 12-16. [Ukrainian]
5. Honcharuk LV, Kosenko KN, Honcharuk S.F. Vzaymosvyaz vospalytelnykh zabolevanyy parodonta y somatycheskoy patolohyy [Interrelation of inflammatory periodontal diseases and somatic pathology]. *Sovremennaya stomatolohyya – Modern Dentistry.* 2011; 1: 37-40. [Russian]
6. Zabolotnyi TD, Borysenko AV, Markov AV, Shylivskyi IV. *Heneralizovanyi parodontyt* [Generalized periodontitis]. Lviv: HalDent; 2011. [Ukrainian]
7. Srinath R, Acharya AB. Salivary and gingival crevicular fluid melatonin in periodontal health and disease. *J Periodontol.* 2010; 81(2): 277-283. doi: 10.1902/jop.2009.090327
8. O'Connor H, Sebastian S. The burden of Helicobacter pylori infection in Europe. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003; 18(3): 38-44. doi: 10.1046/j.0953-0673.2003.01726.x
9. Petersen PE. The global burden of oral diseases and risk to oral health. *Bull World Health Organ.* 2015; 83(9): 661-9.

10. Nguyen AM, Graham DY. Helicobacter pylori may in the oral cavity. A critical review of the literature. *Oral Surg Med.* 2005; 6: 705-708. doi: 10.1016/S1079-2104(05)80304-X
11. Jankowska AK, Waszkiel D, Kobus A. Saliva as a main component of oral cavity ecosystem. Part II. Defense mechanisms. *Wiad Lek.* 2007; 60(5-6): 253-255.
12. Tawfik MS, Abdel-Ghaffar KhA, Gamal AY, El-Demerdash FH, Gad HA. Lycopene solid lipid microparticles with enhanced effect on gingival crevicular fluid protein carbonyl as a biomarker of oxidative stress in patients with chronic periodontitis, *Journal of Liposome Research* 2019; 29(4): 375-382. doi: 10.1080/08982104.2019.1566243
13. Hildebrand P, Meyer-Wyss BM. Risk among gastroenterologists of acquiring Helicobacter pylori infection: Case-control study *BMY.* 2000; 321: 149. doi: 10.1136/bmj.321.7254.149
14. Dai R, Lam OLT, Lo ECM, Li LSW, McGrath C. Effect of oral hygiene programmes on oral opportunistic pathogens during stroke rehabilitation. *Oral Dis*. 2019; 25: 617-633. doi: 10.1111/odi.13005
15. Hagenfeld D, Koch R, Jünemann S, Prior K, Harks I, Eickholz P, et al. Do we treat our patients or rather periodontal microbes with adjunctive antibiotics in periodontal therapy? A 16S rDNA microbial community analysis. *PLoS One*. 2018; 13(4): e0195534. doi: 10.1371/journal.pone.0195534
16. Casamassimo P. Relationships between oral and systemic health. *Pediatric Clinics of North America.* 2003; 47(5): 1149-1157. doi: 10.1016/S0031-3955(05)70261-3

УДК 616.3:616.31:616.314.17-008.1

РЕОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА РОТОВОЙ ЖИДКОСТИ И ЕЕ МИНЕРАЛИЗУЮЩИЙ ПОТЕНЦИАЛ У ЛИЦ С ГЕНЕРАЛИЗОВАННЫМ ПАРОДОНТИТОМ НА ФОНЕ ПОРАЖЕНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Швец И. Э.

Резюме. *Цель работы* – исследовать реологические свойства ротовой жидкости и ее минерализующий потенциал у лиц с генерализованным пародонтитом на фоне поражений желудочно-кишечного тракта.

Реологические свойства ротовой жидкости и ее минерализующий потенциал изучались у 100 пациентов (основная группа), и 50 пациентов (сравнительная группа). Общую функциональную активность слюнных желез оценивали по скорости секреции смешанной слюны. Вязкость ротовой жидкости определяли с помощью вискозиметра Освальда с капилляром длиной 10,0 см и диаметром 0,4 мм. Поверхностное натяжение слюны определяли по методике Т. Л. Рединовой. В ротовой жидкости пациентов исследовали содержание кальция методом А. В. Каракамова и неорганического фосфата методом Д. Ф. Болтц. Статистические вычисления результатов клинических и лабораторных исследований осуществляли с общепринятыми методами.

У пациентов с генерализованным пародонтитом на фоне патологии желудочно-кишечного тракта исследовалось увеличение вязкости ротовой жидкости, наряду с плохой гигиеной полости рта, снижение местного иммунитета может служить дополнительным фактором в увеличении образования зубного налета, который способствует интенсификации воспалительно-дистрофических заболеваний тканей пародонта у данного контингента больных. Повышение скорости слюноотделения у пациентов основной группы можно рассматривать как адаптационно-компенсаторную реакцию слюнных желез на изменение гомеостаза ротовой полости. Снижение минерализующего потенциала ротовой жидкости по данным поверхностного натяжения, содержания кальция, фосфора и их соотношение свидетельствуют о снижении резистенции ротовой жидкости и деминерализации эмали, что приводит к ухудшению стоматологического статуса больных. Следует отметить, что у больных генерализованным пародонтитом на фоне поражений желудочно-кишечного тракта, дисбаланс проанализированных показателей был более выраженным, чем у практически здоровых людей с воспалительно-дистрофическими заболеваниями тканей пародонта. У *Helicobacter pylori*-положительных пациентов обеих групп исследования определялось снижение реологических свойств ротовой жидкости, что свидетельствует о более выраженных изменениях гомеостаза ротовой жидкости по сравнению с данными, полученными у *Helicobacter pylori*-негативных пациентов.

Установлено, что у *Helicobacter pylori*-положительных пациентов основной группы дисбаланс физико-биохимических, реологических и реминерализирующих показателей ротовой жидкости выражен в большей степени, чем у *Helicobacter pylori*-негативных пациентов основной группы и у *Helicobacter pylori*-положительных пациентов группы сравнения.

Ключевые слова: генерализованный пародонтит, ротовая жидкость, минерализующий потенциал, заболевания желудочно-кишечного тракта.

UDC 616.3:616.31:616.314.17-008.1

Rheological Properties of Oral Fluid and its Mineralizing Potential in Persons with Generalized Periodontitis on the Background of Lesions of the Gastrointestinal Tract

Shvets I. E.

Abstract. *The purpose of the study* was to investigate the rheological properties of oral fluid and its mineralizing potential in persons with generalized periodontitis on the background of lesions of the gastrointestinal tract.

Material and methods. The rheological properties of oral fluid and its mineralizing potential were studied in 100 patients (main group) and 50 patients (comparative group). The overall functional activity of the salivary glands was assessed by the rate of secretion of mixed saliva. Oral fluid was collected for 15 minutes by spitting into graduated test tubes. The rate of salivation (ml / min) was the total volume of saliva collected divided by the time of oral fluid collection. The viscosity of oral fluid was determined using an Oswald viscometer with a capillary length of 10.0 cm and a diameter of 0.4 mm. The surface tension of saliva was determined by the method of T. L. Redinova. In the oral fluid of patients examined the calcium content by the method of A. V. Karakamov and inorganic phosphate by the method of D. F. Boltz [10]. The research was performed in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation", approved by the Declaration of Helsinki (1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive № 609 (dated 24.11.1986), orders of the Ministry of Health of Ukraine № 690 dated 23.09.2009, № 944 dated 14.12.2009, № 616 dated 03.08.2012. Each patient signed an informed consent to participate in the study, and all measures were taken to ensure the anonymity of patients.

To assess the probability of the obtained results of the study used a variational-statistical method of analysis using Microsoft Excel. Statistical calculation of the results of clinical and laboratory studies was carried out according to conventional methods.

Results and discussion. In recent years, a number of researchers have tried to systematize the internal pathology associated with periodontal disease. In foreign literature, a number of priority somatic risk factors for generalized periodontitis, in particular gastrointestinal diseases, have been formulated.

In patients with generalized periodontitis on the background of gastrointestinal pathology, an increase in oral viscosity was studied. Oral viscosity along with poor oral hygiene, and decreased local immunity may serve as an additional factor in increasing the formation of plaque, which contributes to the intensification of inflammatory and dystrophic periodontal diseases in this contingent of patients. Increasing the rate of salivation in patients of the main group can be considered as an adaptive-compensatory response of the salivary glands to changes in oral homeostasis. The decrease in the mineralizing potential of the oral fluid according to the surface tension, calcium, phosphorus content and their ratio indicates a decrease in the resistance of the oral fluid and demineralization of the enamel, which leads to deterioration of dental status in patients. It should be noted that in patients with generalized periodontitis on the background of gastrointestinal lesions, the imbalance of the analyzed indicators was more pronounced in almost healthy people with inflammatory-dystrophic diseases of periodontal tissues.

In *Helicobacter pylori*-positive patients of both groups of the study, a decrease in the rheological properties of oral fluid was determined, which indicated more pronounced changes in oral fluid homeostasis compared with the data obtained in *Helicobacter pylori*-negative patients.

Conclusion. The study showed that in *Helicobacter pylori*-positive patients of the main group the imbalance of physico-biochemical, rheological and remineralizing parameters of oral fluid were more pronounced than in *Helicobacter pylori*-negative patients of the main group and in *Helicobacter pylori*-positive patients of the comparison group.

Keywords: generalized periodontitis, oral fluid, mineralizing potential, diseases of the gastrointestinal tract.

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

Стаття надійшла 03.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.268
УДК 612.12-001.45:340.624
Щербак В. В.[1], Сапєлкін В. В.[1], Мусієнко Д. В.[2], Лавриненко О. В.[3], Мельник С. В.[3]

ПРОБЛЕМА НЕБЕЗПЕКИ ВІЛЬНОГО ОБІГУ ЗБРОЇ ПІД ПАТРОН ФЛОБЕРА НА ПРИКЛАДІ ВИПАДКУ З ЕКСПЕРТНОЇ ПРАКТИКИ

[1]Харківська медична академія післядипломної освіти, Україна
[2]Вінницьке обласне бюро судово-медичної експертизи, Україна
[3]Харківський НДЕКЦ МВС, України

medkrim@ukr.net

Пістолети і револьвери під патрон Флобера калібру 4 мм, поширені в Україні та призначені насамперед для тренувальної стрільби, знаходять альтернативні сфери застосування, зокрема для плінкінгу (розважальної стрільби по нестандартних мішенях – пляшках, банках тощо), а також як засоби самозахисту. Це призводить до закономірного підвищення випадків випадкового або умисного спричинення громадянам тілесних ушкоджень, що в подальшому стають предметом дослідження в судово-медичній експертній практиці.

У статті проаналізовано випадок смертельного поранення голови людини при пострілі з револьвера під патрон Флобера 4 мм. Постраждалому було спричинене проникаюче сліпе кульове поранення краніо-лицевої ділянки з ураженням лівого очного яблука, забій-розчавлення лівої півкулі головного мозку з утворенням внутрішньомозкової гематоми, з геморагічним просякненням бокових шлуночків головного мозку, яке ускладнилося набряком та дислокацією стволових структур головного мозку, менінгоенцефалітом, вентрикулітом. Даний випадок демонструє, що при пострілах із близької дистанції, кулі вказаних патронів, залежно від анатомічної локалізації ушкодженої ділянки тіла, здатні заподіяти людині небезпечні для життя або смертельні ушкодження.

Зазначене вище, з урахуванням вільного обігу зброї калібру 4 мм під патрон Флобера та патронів до неї, яскраво ілюструє потенційну небезпеку використання цієї зброї для суспільства. Тому, вкрай важливим є питання контролю за обігом, використанням та зберіганням цього виду зброї і патронів до неї, для чого необхідно запропонувати для реалізаторів та власників увести облік продажу-придбання та простої реєстрації цієї зброї, а також визначити та застосовувати санкції за неправильне використання, зберігання, втрату, внесення змін у конструкцію зброї або патронів до неї. Для виробників необхідно встановити додаткові вимоги до конструкції цієї зброї, спрямовані на її послаблення, наприклад, виготовлення барабанів із менш міцних матеріалів, зменшення зовнішньої товщини стінок камор барабанів, збільшення діаметру камор барабану в передній частині тощо. Вільний обіг усіх моделей цієї зброї, які не відповідають певним конструктивним вимогам, необхідно заборонити.

Ключові слова: вогнепальні ушкодження, вражаючі властивості вогнепальних снарядів, патрон Флобера, зброя під патрон Флобера калібру 4 мм.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є складовою провідного наукового напрямку роботи кафедри судово-медичної експертизи Харківської медичної академії післядипломної освіти за темою визначення критеріїв судово-медичної діагностики вогнепальних ушкоджень.

Вступ. Зброя під патрон Флобера калібру 4 мм наразі є вельми поширеною в Україні, що жваво обговорюється в мережі Інтернет, де існує безліч відеоматеріалу із прикладами її застосування проти людини. Ця зброя має всі криміналістичні ознаки вогнепальної, а її популярність зумовлена вільним обігом – для її придбання не потрібні будь-які документи і реєстрація, отже багато хто купує її з метою самозахисту.

Найбільше розповсюдження в нашій країні мають револьвери під патрон Флобера вітчизняного виробництва, а також виробництва Чехії, Туреччи-

ни і Німеччини. Більшість моделей револьверів із барабаном з 9 каморами, інколи – з 7. Рідше зустрічаються пістолети з внутрішніми барабанами з 5 каморами, а також різні 1-, 2-зарядні пристрої, зазвичай схожі на пістолети. Внутрішня поверхня стволів буває як гладкою, так і з різною кількістю дрібних нарізів. Діаметри каналів стволів коливаються: у гладких стволів – від 4,0 мм до 4,3 мм; у нарізних стволів – від 3,9 мм до 4,0 мм (по полях) та від 4,2 мм до 4,3 мм (по нарізах) [1].

В Україні досить широко розповсюджені патрони Флобера «Dynamit Nobel» німецького виробництва та «Selier&Bellot» чеського виробництва (**рис. 1**).

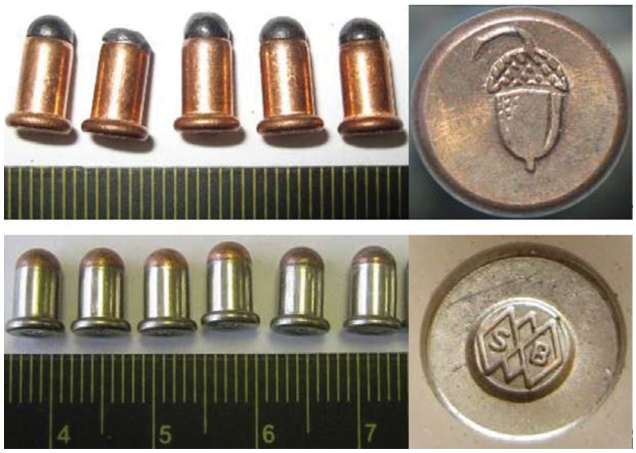


Рис. 1. Зразки патронів Флобера калібру 4 мм фірми «Dynamit Nobel» (зверху) і фірми «Selier&Bellot» (знизу) із маркуванням

Патрони споряджаються свинцевими сферичними кулями масою від 0,47 г до 0,51 г та діаметром від 3,9 мм до 4,4 мм. Патрони виробництва Чехії містять пороховий заряд масою близько 0,01 г і кулі з поверхневим мідним покриттям. Патрони німецького виробництва порохового заряду не містять [2, 3, 4, 5, 6].

Сама конструкція цих револьверів, без внесення будь-яких змін, дозволяє використовувати камори барабана в якості зарядних камер для роздільного заряджання, коли камори споряджаються гільзами звичайних патронів, будь-якою кількістю метального заряду та кулею. Крім того, патрони до цих револьверів дозволяють легко додавати у них значну кількість метального заряду, що також жваво обговорюється в мережі Інтернет.

Мета дослідження - аналіз уражаючих властивостей куль патронів Флобера калібру 4 мм, що перебувають у вільному обігу в Україні, а також характеру та особливостей спричинених ними тілесних ушкоджень на підставі даних, отриманих у судово-медичній експертній практиці при дослідженні трупа постраждалого з вогнепальним пораненням голови.

Матеріал та методи досліджень. Матеріалом дослідження став випадок судово-медичного експертного дослідження тяжкого вогнепального поранення голови при пострілі з револьвера під патрон Флобера, що призвело до настання смерті постраждалого.

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.

Результати дослідження. З матеріалів кримінального провадження відомо, що гр. Н., перебуваючи в стані алкогольного сп'яніння, підчас раптової сварки з гр. К., 43 років, здійснив постріл із близької дистанції з револьвера «SCHMEISSER» моделі 430 (**рис. 2**) в обличчя останньому.

Рис. 2. Револьвер «SCHMEISSER» моделі 430

Згідно відомостей із медичної документації, гр. К. був доставлений до лікувального закладу бригадою швидкої медичної допомоги у тяжкому стані. Під час первинного огляду: постраждалий у свідомості, в стані психомоторного збудження. Локально визначається наявність рани круглої форми в ділянці внутрішнього кута лівого ока та синець верхньої повіки лівого ока. На рентгенограмах кісток черепа визначається наявність стороннього тіла металевої щільності в черепній порожнині в ділянці внутрішньої пластинки потиличної кістки (**рис. 3**).

При проведенні спіральної комп'ютерної томографії голови виявлені: уламковий перелом верхньої стінки лівої гайморової пазухи, перелом клітин решітчастого лабіринту й медіальної стінки лівої очниці зі зміщенням фрагментів, гематома ретробульбарного простору, вогнище контузійно-геморагічного забою головного мозку в лівій скроневій та потиличній частках із проривом у лікворну систему та зміщенням серединних структур на 13 мм

Рис. 3. Наявність на рентгенограмах кісток черепа (у 2-х проекціях) стороннього тіла металевої щільності (кулі) в порожнині черепа гр. К.

праворуч, а також наявність стороннього тіла (кулі) в лівій потиличній частці (**рис. 4**).

За життєвими показниками постраждалому К. ургентно проведені оперативні втручання – декомпресійна трепанація черепа в потиличній ділянці, видалення внутрішньомозкової гематоми скронево-потиличної ділянки зліва; енуклеація лівого ока; нижня трахеостомія. Під час перебування в стаціонарі стан хворого стабільно залишався вкрай тяжким і через 14 діб було констатовано настання біологічної смерті. Діагноз клінічний заключний: *Основний:* «Проникаюче сліпе кульове поранення краніо-лицевої ділянки з ураженням лівого очного яблука, забій-розчавлення лівої півкулі головного мозку з утворенням внутрішньомозкової гематоми за ходом ранового каналу, з геморагічним просякненням бокових шлуночків головного мозку. Набряк, дислокація головного мозку, менінгоенцефаліт, вентрикуліт». *Ускладнення*: «Гостра дихальна недостатність. Гостра серцево-судинна недостатність. Двобічна нижньодольова пневмонія».

При судово-медичній експертизі трупа К., на тлі слідів оперативного втручання, був досліджений рановий канал, що бере свій початок ушитою раною на верхній повіці лівого ока. Рановий канал проникає в ліву очницю з утворенням уламкового перелому верхньої стінки лівої гайморової пазухи, далі ушкоджує медіальну стінку лівої очниці, де наявний отвір діаметром до 0,5 см, прямує крізь решітчасту кістку й проникає в порожнину черепа та проходить між малим і великим крилами основної кістки, ушкоджуючи верхню частину малого крила назовні від турецького сідла, а також ушкоджує ліві скроневу і потиличну частки головного мозку, де зазначається нерівномірне просякання мозкової речовини кров'ю й скупчення мозкового детриту з утворенням внутрішньомозкової гематоми й крововиливом у шлуночки головного мозку. Канал сліпо закінчується в задній черепній ямці, на 1 см догори від хрестоподібного піднесення потиличної кістки, де на внутрішній кістковій пластинці вільно розміщується стороннє тіло (куля) у вигляді сплощеної півсфери розмірами 0,6х0,3 см, металевої щільності сірого кольору. Напрямок ранового каналу – спереду назад і майже горизонтально. Крім того, при експертизі трупа були встановлені макро- та мікроморфологічні ознаки набряку головного мозку та двобічної нижньодольової гнійної бронхопневмонії.

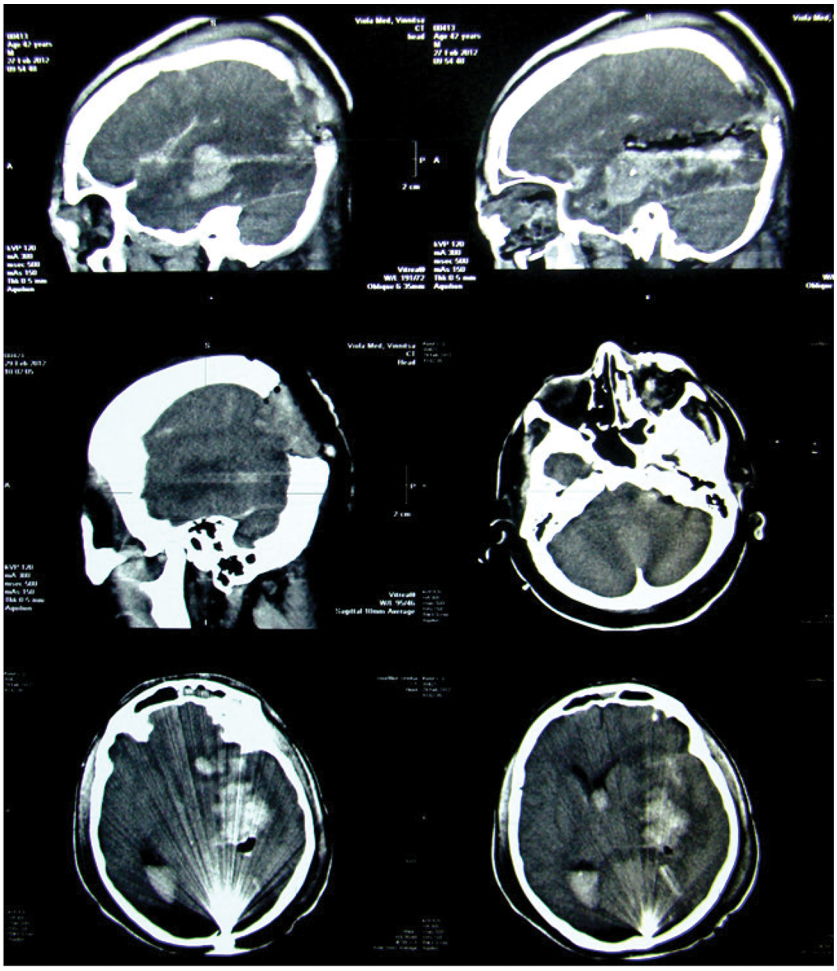


Рис. 4. Наявність на томограмах голови контузійних вогнищ деструкції в лівій скроневій і потиличній частках головного мозку, а також стороннього тіла металевої щільності (кулі) в порожнині черепа гр. К.

Смерть гр. К. настала від сліпого проникаючого кульового вогнепального поранення голови, яке ускладнилося набряком головного мозку та двобічною нижньодольовою гнійною бронхопневмонією.

Дане тілесне ушкодження знаходиться в прямому причинно-наслідковому зв'язку зі смертю та має ознаки тяжкого тілесного ушкодження, як небезпечного для життя.

Судово-балістичною експертизою предмета, вилученого з трупа гр. К., було встановлено, що він напівсферичної форми діаметром 6,2 мм, найбільшою товщиною 3,1 мм та вагою 0,47 г, виготовлений з металу сірого кольору, який не має магнітних властивостей, по всій поверхні предмета наявні траси різної форми та конфігурацій (**рис. 5**). Судячи із конструкції, матеріалу виготовлення, мікроскопічного дослідження та порівняльного дослідження з даними довідкової літератури, було встановлено, що предмет, наданий на дослідження, є кулею патрону Флобера кільцевого запалювання калібру 4 мм, призначеного для тренувальної стрільби з револьверів калібру 4 мм (Флобера). Ідентифікувати зброю, з якої могла б бути відстріляна куля, що надана на дослідження, не представилося можливим у зв'язку зі значною деформацією кулі.

Рис. 5. Стороннє тіло металевої щільності (деформована куля патрона Флобера калібру 4 мм), що була виявлена в порожнині черепа трупа гр. К.

Обговорення результатів дослідження. При пострілах стандартними патронами зі стандартної зброї швидкість куль зазвичай складає 100–180 м/с. При цьому пробивна здатність вистріляних куль у більшості пострілів із відстані більш як 1,0 м від дульного зрізу не перевищує значення питомої кінетичної енергії 0,5 Дж/мм^2, тобто вони не володіють достатньою вражаючою здатністю (здатністю заподіяти людині чи тварині небезпечні для життя або смертельні ушкодження) [7, 8].

Серед недоброчесних власників зброї під патрон Флобера вельми популярним є внесення змін до патронів шляхом додавання метального заряду, інколи із заміною стандартної кулі на кулю з гострим кінцем, збільшеної маси або зі щільнішого матеріалу. Як заряд використовується порох, запалювальна маса сірникових голівок, горюча маса бенгальських вогнів тощо. У звичайні патрони вміщується до 0,07 г заряду. При цьому, як і при роздільному спорядженні, швидкість вистріляних куль може сягати майже 300 м/с, що в рази збільшує пробивну здатність куль. Також трапляється переробка патронів шляхом збільшення довжини гільзи, що дозволяє споряджати їх підвищеною у декілька разів кількістю метальної речовини [9]. Слід зазначити, що на сайті чеського виробника зброї та патронів «Sellier&Bellot» наведені характеристики патронів кільцевого запалювання калібру 4 мм: вага кулі – 0,5 г, швидкість кулі – 280 м/с. Питома кінетична енергія куль таких патронів має бути близько 1,35 Дж/мм^2, тому вони мають здатність спричиняти небезпечні для життя або смертельні ушкодження.

Крім того, в нашій країні існують певні прогалини у контролі ввозу, виробництва та реалізації зброї калібру 4 мм під патрон Флобера та патронів до неї. Окремі моделі револьверів виготовляються чи ввозяться із закордону та реалізуються у торгівельній мережі, хоча вони не відповідають вимогам відповідного стандарту СОУ 78-19-003:2010 «Пістолети та револьвери під патрон Флобера. Загальні технічні вимоги, вимоги безпеки. Методи контролювання» [10], наприклад, із цілком сталевими барабанами та достатньо товстими їх стінками, що дозволяє вносити зміни у його конструкцію для стрільби стандартними боєприпасами (патронами калібру 5,6 мм кільцевого запалювання тощо); із стволами довжиною менше за 75 мм або з діаметром каналу ствола більше за 4 мм. Також у торгівельній мережі зустрічаються патрони Флобера калібру 4 мм із метальним зарядом різної кількості, що суперечить визначенню патронів Флобера, наведеному в стандарті СОУ 78-19-003:2010 тощо.

Незважаючи на те, що зброя під патрон Флобера призначена для тренувальної стрільби поза межами спеціально обладнаних тирів та площадок, відомі випадки спричинення людині вогнепальних поранень із настанням тяжких наслідків при використанні цієї зброї навіть зі стандартними патронами [11, 12]. Зазначене вище, у поєднанні з вільним обігом зброї калібру 4 мм під патрон Флобера та патронів до неї, яскраво ілюструє потенційну небезпеку використання цієї зброї для суспільства.

Висновки. Наведений випадок смертельного поранення голови при пострілі з револьверу під патрон Флобера 4 мм свідчить, що при стрільбі з близької дистанції кулі зазначених патронів, залежно від анатомічної локалізації ушкодженої ділянки тіла, володіють достатньою вражаючою здатністю, щоб заподіяти людині небезпечні для життя або смертельні ушкодження.

Вкрай важливим є питання контролю за обігом, використанням та зберіганням даної зброї і патронів до неї, для чого необхідно запропонувати для реалізаторів та власників увести облік продажу-придбання та простої реєстрації цієї зброї (лише паспортні дані та модель і номер зброї, без оформлення будь-яких дозволів), а також визначити та застосовувати санкції за неправильне використання, зберігання, втрату, внесення змін у конструкцію зброї або патронів до неї. Для виробників необхідно встановити додаткові вимоги до конструкції зазначеної зброї, спрямовані на її послаблення, наприклад, виготовлення барабанів із менш міцних матеріалів, зменшення зовнішньої товщини стінок камор барабанів, зменшення довжини барабану до довжини штатних патронів, збільшення діаметру камор барабану в передній частині тощо. Вільний обіг усіх моделей цієї зброї, які не відповідають певним конструктивним вимогам, необхідно заборонити.

Перспективи подальших досліджень. У подальших дослідженнях заплановано провести аналіз уражаючих властивостей куль конструктивно перероблених патронів Флобера, а також особливостей спричинених ними тілесних ушкоджень.

References

1. Kostrub AM, Ignatyev IV, Kolomiytsev OV, Pavlenko OS, Shchyrba DE. *Revolvery kalibru 4 mm (Flober): Dovidnyk dlia sudovykh ekspertiv* [Revolver caliber 4 mm (Flaubert): a guide for ship experts]. K: DNDEKTs MVS Ukrayiny; 2006. 22 s. [Ukrainian]
2. Mishalov VD, Mykhaylenko OV, Zozulya VM. Sudovo-medychna otsinka konstruktyvnykh osoblyvostey patroniv «Flober», sporyadzhenykh 4 mm kulyamy, ta vyrobiv dlya realizatsiyi postriliv nymy [Forensic assessment of the design features of Flaubert cartridges, equipped with 4 mm bullets, and products for the implementation of shots by them]. *Sudovo-medychna ekspertyza.* 2011; 3, 20-25. [Ukrainian]
3. Yankovskyi VP. Okremi aspekty doslidzhennia revolveriv kalibru 4 mm Flober, sporiadzhenykh sposobom rozdilnoho zariadzhannia [Some aspects of the study of 4 mm Flaubert revolvers equipped with a method of separate loading]. *Kryminalistychnyi visnyk.* 2018; 1(29): 164-168. [Ukrainian]
4. Gayduk AG. Vykorystannya revolveriv, pryznachenykh dlya vidstrilu patroniv Flobera [Use of the revolvers intended for the game shooting of cartridges of Flaubert]. *Kryminalistychnyy visnyk.* 2013; 1(19): 182-185. [Ukrainian]
5. Erahtina EA, Smirnov AA. Issledovanie revol'verov inostrannogo proizvodstva, dlya strel'by iz kotoryh ispol'zuyutsya patrony Flobera kalibra 4 mm [Study of foreign-made revolvers, which use 4 mm Flaubert cartridges for firing]. *Kriminalistika: vchera, segodnya, zavtra.* 2019; 4(12): 27-44. [Russian]
6. Sokolov O. Osoblyvosti kryminalistychnogo doslidzhennya pistoletiv ta revolveriv pid 4-mm patron Flobera [Features of criminalistics research of pistols and revolvers under a 4 mm patron Flaubert]. *Visnyk Luganskogo derzhavnogo universytetu vnutrishnikh sprav imeni EO Didorenka*. 2020; 1(8): 298-310. [Ukrainian]
7. Hamov DYu. *Metodyka vstanovlennia nalezhnosti obiekta do vohnepalnoi zbroi ta yoho prydatnosti do strilby (provedennia postriliv)* [Methodology of establishment of belonging of object is in a fire gun and his fitness to firing (of realization of shots)]. K: DNDEKTs MVS, DZP MIu Ukrainy; 2005. 27 s. [Ukrainian]
8. Hamov DYu. *Metodyka vstanovlennia nalezhnosti obiekta do boiovykh prypasiv vohnepalnoi striletskoi zbroi ta prydatnosti yoho do strilby* [Methodology of establishment of belonging of object to ammunition and rifle shooting-iron and his fitness to firing: reference book for judicial experts]. K: DNDEKTs MVS Ukrainy, DEZP MIu Ukrainy; 2006. 27 s. [Ukrainian]
9. Lavrynenko OV, Melnyk SV. Problematyka doslidzhennya ta klasyfikatsiyi zbroyi kalibru 4 mm dlya strilby patronamy Flobera [A range of problems of research and classification of weapon of caliber is a 4 mm for firing by cartridges Flaubert]. *Tezy dopovidey vseukrayinskoyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi "Protsesualne ta tekhniko-kryminalistychne zabezpechennya dosudovogo rozsliduvannya". MVS Ukrayiny, KhNUVS. Kharkiv, 2019 Nov 28*. 2019: 114-116. [Ukrainian]
10. *Standart SOU 78-19-003:2010*. «Pistolety ta revolvery pid patron Flobera. Zahalni tekhnichni vymohy, vymohy bezpeky. Metody kontroliuvannia» [Pistols and revolvers under a cartridge Flaubert. General technical requirements, requirements of safety. Methods of controlling]. K: DNDEKTs MVS; 2010. [Ukrainian]
11. Bachynskyi VT, Palyvoda OH, Pavliukovych OV, Glukha MO. Smertelni poranennya pnevmatychnoyu zbroyeyu pid patrony typu Flobera, kalibru 4 mm [Mortal wounds by a pneumatic weapon under cartridges as Flaubert by a caliber a 4 mm]. *Bukovynskyy medychnyy visnyk.* 2013; 3(1): 10-12. [Ukrainian]
12. Bachynskyi VT, Zozulia VM, Palyvoda OH, Pavliukovych OV. Sudovo-medychna kharakterystyka tilesnykh ushkodzhen, zapodiianykh postrilamy z vykorystanniam patroniv «Flober» [Medico-legal description of the bodily harms caused by shots with the use of cartridges Flaubert]. *Sudovo-medychna ekspertyza.* 2018; 1, 75-77. [Ukrainian]

УДК 612.12-001.45:340.624

ПРОБЛЕМА БЕЗОПАСНОСТИ СВОБОДНОГО ОБРАЩЕНИЯ ОРУЖИЯ ПОД ПАТРОН ФЛОБЕРА НА ПРИМЕРЕ СЛУЧАЯ ИЗ ЭКСПЕРТНОЙ ПРАКТИКИ

Щербак В. В., Сапелкин В. В., Мусиенко Д. В., Лавриненко А. В., Мельник С. В.

Резюме. Пистолеты и револьверы под патрон Флобера калибра 4 мм, которые распространены в Украине и предназначены, прежде всего, для тренировочной стрельбы, находят альтернативные сферы применения, в частности для плинкинга (развлекательной стрельбы по нестандартным мишеням - бутылкам, банкам и т.д.), а также как средства самозащиты. Это приводит к закономерному повышению случаев умышленного или случайного причинения телесных повреждений гражданам, что в дальнейшем исследуется в судебно-медицинской экспертной практике.

В статье проанализирован случай смертельного ранения головы человека при выстреле из револьвера под патрон Флобера 4 мм. Пострадавшему было причинено проникающее слепое пулевое ранение кранио-лицевой области с повреждением левого глазного яблока, ушиб-размозжение левого полушария головного мозга с образованием внутримозговой гематомы, геморрагическим пропитыванием боковых желудочков головного мозга, которое осложнилось отеком и дислокацией стволовых структур головного мозга, менингоэнцефалитом, вентрикулитом. Данный случай демонстрирует, что при стрельбе с близкой дистанции, пули указанных патронов, в зависимости от анатомической локализации поврежденного участка тела, способные причинить человеку опасные для жизни или смертельные повреждения.

Указанное выше, с учетом свободного обращения оружия калибра 4 мм под патрон Флобера и патронов к нему, иллюстрирует потенциальную опасность использования этого оружия для общества. Поэтому, крайне важным является вопрос контроля за оборотом, использованием и хранением этого вида оружия и патронов к нему, для чего необходимо предложить для реализаторов и владельцев ввести учет продажи-приобретения и простой регистрации этого оружия, а также определить и применять санкции за неправильное использование, хранения, потерю, внесение изменений в конструкцию оружия или патронов к нему. Для производителей необходимо установить дополнительные требования к конструкции этого оружия, направленные на ее ослабление, например, изготовление барабанов из менее прочных материалов, уменьшение внешней толщины стенок камор барабанов, увеличение диаметра камор барабана в передней части и тому подобное. Свободное обращение всех моделей этого оружия, которые не соответствуют определенным конструктивным требованиям, необходимо запретить.

Ключевые слова: огнестрельные повреждения, поражающие свойства огнестрельных снарядов, патрон Флобера, оружие под патрон Флобера калибра 4 мм.

UDC 612.12-001.45:340.624

The Problem of Safety of Free Circulation of Weapons under the Flaubert Cartridge on the Example from Forensic Expert Practice

Shcherbak V., Sapielkin V., Musiyenko D., Lavrynenko O., Melnyk S.

Abstract. Pistols and revolvers under the Flaubert cartridge 4 mm caliber, which are common in Ukraine and are intended primarily for training shooting, find alternative applications, in particular for plinking (entertaining shooting at non-standard targets - bottles, cans, etc.), and for self-defense. This leads to a natural increase in cases of intentional or accidental infliction of bodily harm to citizens, which is further investigated in forensic medical practice.

The purpose of the study was to analyze the striking properties of Flaubert cartridges 4 mm caliber, which are in free circulation in Ukraine, as well as the nature and features of their injuries on the basis of data obtained in forensic practice in the study of the corpse of a victim with a gunshot head injury.

Material and methods. The material of the study was a case of forensic medical examination of a severe gunshot wound to the head when fired from a revolver under Flaubert cartridge, which led to the death of the victim.

Results and discussion. From the materials of the criminal proceedings it is known that person N., being in a state of intoxication, during a sudden quarrel with person K., 43 years old, fired at close range from a revolver “SCHMEISSER” model 430 in the face of K.

As a result of the shot, the victim received a penetrating blind bullet wound to the craniofacial area with lesions of the left eyeball, bruising of the left hemisphere of the brain with the formation of intracerebral hematoma along the wound canal, with hemorrhagic permeation of the lateral ventricles of the head. Complications: edema, brain dislocation, meningoencephalitis, ventriculitis. This injury is directly causally related to death and shows signs of grievous bodily harm as life-threatening.

Conclusions. The case of fatal head injury when fired from a revolver with a Flaubert 4 mm cartridge indicates that when firing at close range bullets of these cartridges, depending on the anatomical location of the damaged area of the body, have the ability to cause life-threatening or fatal injuries.

The above, in combination with the free circulation of 4 mm weapons under the Flaubert cartridge and ammunition for it, clearly illustrates the potential danger of using these weapons to society. Therefore, the issue of control over the circulation, use and storage of this weapon and ammunition for it is extremely important. To do this, it is necessary to propose for sellers and owners to introduce accounting for the sale and purchase and simple registration of these weapons. There should be identification and application of sanctions for improper use, storage, loss, modification of the design of weapons or ammunition. For manufacturers, it is necessary to establish additional requirements for the design of these weapons, aimed at its weakening. Free circulation of all models of these weapons that do not meet certain design requirements must be prohibited.

Keywords: gunshot injuries, damaging properties of bullets, Flaubert cartridge, weapon for cartridges of 4-mm Flaubert caliber.

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

Стаття надійшла 05.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/JMBS05.06.275
УДК 616.12-039-089.8:615.825

Вітомський В. В., Аль-Хавамдех Х. М., Вітомська М. В., Гаврелюк С. В.

ПОРІВНЯННЯ ПОКАЗНИКІВ ТЕРАПЕВТИЧНОГО АЛЬЯНСУ ЗА РЕЗУЛЬТАТАМИ АНКЕТУВАННЯ КАРДІОХІРУРГІЧНИХ ПАЦІЄНТІВ ТА ЇХ ФІЗИЧНИХ ТЕРАПЕВТІВ

**Національний університет фізичного виховання і спорту України,
Київ, Україна**

vitomskiyvova@gmail.com

Мета роботи - за результатами анкетування кардіохірургічних пацієнтів та їх фізичних терапевтів визначити та порівняти показники терапевтичного альянсу. У опитуванні взяли участь 100 пацієнтів (старше 18 років, без когнітивних порушень), котрим виконувалось кардіохірургічне втручання. З метою оцінки рівня формування терапевтичного альянсу застосовувався опитувальник Working Alliance Inventory (Оцінка робочого альянсу, WAI). Для пацієнта використовувалася форма SF Hatcher Client, котра складається з 12 питань. Ці питання розділені на три групи/домени: «ціль»; «завдання»; «взаємовідносини». Заповнення опитувальника відбувалося на сьомий післяопераційний день.

Для фахівців (фізичних терапевтів) використовувалася форма SF Hatcher Therapist, котра складається з 10 питань. Втручання: перед операцією пацієнти отримували коротку консультацію фізичного терапевта щодо цілей та змісту фізичної терапії, алгоритму активізації після операції; післяопераційний протокол фізичної терапії передбачав ранню мобілізацію, проведення процедур лікувальної гімнастики, використання технік респіраторної фізичної терапії, лікувальну ходьбу під контролем фізичного терапевта.

Для самостійного виконання пацієнтам надавалася інформація та завдання щодо лікувальної ходьби, невеликого комплексу терапевтичних вправ та респіраторної фізичної терапії. Показники терапевтичного альянсу між фізичними терапевтами та кардіохірургічними пацієнтами підтвердили його високий рівень як за результатами анкетування пацієнтів, так і за результатами анкетування фахівців. Домен «ціль» мав найвищий результат за результатами оцінки терапевтичного альянсу пацієнтами. Оскільки опитувальники для пацієнта та фахівця мали різну кількість питань та різний максимальний бал, то було вирішено виконати порівняння загальних оцінок рівня терапевтичного альянсу після конвертації їх у відсотки від максимуму.

Установлено достовірно вищий загальний бал терапевтичного альянсу за результатами анкетування фізичних терапевтів: 87,5 (82,5; 95)% від максимуму проти 81,25 (66,67; 89,58)% від максимуму (p=0,000).

Ключові слова: фізична терапія, серцева хірургія, кардіореабілітація, терапевтичні вправи.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно плану НДР НУФВСУ на 2016-2020 рр. за темою: «Організаційні та теоретико-методичні основи фізичної реабілітації осіб різних нозологічних, професійних та вікових груп», № державної реєстрації 0116U001609.

Вступ. Комунікація та взаєморозуміння між пацієнтом і фізичним терапевтом є дуже важливими чинниками, котрі впливають на результати роботи. При достатньому рівні взаємодії та комунікації ступінь довіри пацієнта до фахівця збільшується, а через деякий час розвивається особливі відносини чи вид взаємодії, котрий називається терапевтичний альянс.

Науковий інтерес до такого союзу між пацієнтом та клініцистом вперше виник у сферах медичної допомоги [1] та психотерапії [2, 3]. Терапевтичний альянс, який у науковій літературі також називають терапевтичним зв'язком, робочим союзом або альянсом, котрий допомагає, являється загальною конструкцією, яка включає у своє теоретичне визначення афективний зв'язок, колаборативний характер і домовленість про мету та завдання між клініцистами та пацієнтами [3]. Інші поняття, такі як емпатія [4] та довіра [5], можуть

входити до визначення терапевтичного альянсу і також використовуються для оцінки його якості. Концепція терапевтичного альянсу також досліджується у сфері фізичної терапії [6, 7, 8]. Окрім того вивчаються шляхи поліпшення рівня терапевтичного альянсу [9].

Підтвердження значимості, важливості такого альянсу у процесі фізичної терапії та його рівня накопичуються [7, 8, 10]. Наявні результати, корті підтверджують, що терапевтичний альянс може впливати на покращення результатів фізичної терапії при хронічному болю у опорно-руховому апараті [7].

Оскільки пацієнти після кардіохірургічних втручань планово отримують фізичну терапію, котра спрямована на мобілізацію пацієнта [11] та відновлення функціональних можливостей [12], а саме оперативне втручання та перебування у стаціонарному кардіохірургічному відділенні є незвичними обставинами для пацієнта, котрі можуть викликати у пацієнта відчуття занепокоєння, дослідження формування терапевтичного альянсу у цих умовах є дуже цікавим.

Мета дослідження. За результатами анкетування кардіохірургічних пацієнтів та їх фізичних терапевтів визначити та порівняти показники терапевтичного альянсу.

Матеріал та методи дослідження. У опитуванні взяли участь 100 пацієнтів (69 чоловіків та 31 жінка; старше 18 років; без когнітивних порушень), котрим виконувалось кардіохірургічне втручання на базі ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України». Усі учасники погодились взяти участь у дослідженні і самостійно заповнювали опитувальники, після короткого інструктажу. При заповненні анкет допомога консультантів, котра була можливою за потреби, не використовувалася.

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.

З метою оцінки рівня формування терапевтичного альянсу застосовувався опитувальник Working Alliance Inventory (Оцінка робочого альянсу, WAI). Загалом опитувальник був створений для оцінки елементів робочої співпраці у всіх формах відносин пов'язаних з допомогою [13, 14]. Для пацієнта використовувалася форма SF Hatcher Client, котра складається з 12 питань. Ці питання розділені на три групи/домени: «ціль» (goal items); «завдання» (task items); «взаємовідносини» (bond items). Для кожного питання застосовується 5-бальна шкала Лікерта, яка варіюється від 1 бала («рідко») до 5 («завжди»). Відповідно максимальна оцінка у домені складає 20 балів, а для загального балу – 60 балів. Мінімальні значення відповідно – 4 та 12 балів. Заповнення опитувальника відбувалося на сьомий післяопераційний день (ПОД).

Для фахівців (фізичних терапевтів) використовувалася форма SF Hatcher Therapist, котра складається з 10 питань. Для кожного питання застосовується аналогічна 5-бальна шкала. Відповідно, загальний бал від 10 (мінімум) до 50 (максимум) балів. Більший бал відповідає кращому результату.

Втручання. Перед операцією пацієнти отримували коротку консультацію фізичного терапевта щодо цілей та змісту фізичної терапії, алгоритму активізації після операції. Післяопераційний протокол ФТ передбачав наступні особливості ранньої мобілізації пацієнта: сидіння на ліжку з опущеними ногами вниз у 1 ПОД; вертикалізацію (вставання з допомогою та під контролем фізичного терапевта з можливістю триматися руками за ходунок; узгоджується з анестезіологом) і ходьбу на місці за можливості у 1-2 ПОД; у 2 ПОД - ходьба на місці, ходьба палатою; на 3 ПОД - ходьба коридором; 4-5 ПОД – ходьба сходами. Окрім того пацієнти виконували терапевтичні вправи, техніки респіраторної фізичної терапії, лікувальну ходьбу під контролем фізичного терапевта. Для самостійного виконання пацієнтам надавалася інформація та завдання щодо лікувальної ходьби, невеликого комплексу терапевтичних вправ та респіраторної фізичної терапії.

Заняття (біля 20 хвилин) з фізичним терапевтом проводилися 2 рази на день у 1 та 2 ПОД, 1-2 рази у 3 ПОД, 1 раз з 4 ПОД. За необхідності (стан пацієнта, необхідність мотивації) кількість та/чи тривалість занять могла збільшуватися за рішенням фізичного терапевта.

Статистичний аналіз. Отримані результати були опрацьовані методами математичної статистики. Використовували прикладні програмами Statistica 7.0. та IBM SPSS Statistics 21. Оскільки результати переважної більшості показників не відповідали закону нормального розподілу, розраховувалися медіана (Me) та верхній і нижній квартилі (25%; 75%), а також додатково середнє значення та середньоквадратичне відхилення ($\overline{x} \pm S$) для показників терапевтичного альянсу. Для результатів показників, котрі відповідали закону нормального розподілу, розраховували $\overline{x} \pm S$. Для

порівняння результатів використовувався критерій Вілкоксона (для залежних вибірок).

Результати дослідження. У дослідженні взяли участь 69 чоловіків та 31 жінка. Статистичні показники Me (25%; 75%) для віку склали 64 (54,25; 70) років. Показники маси та довжини тіла на момент госпіталізації склали 83(71,25; 91,75) кг та 168,48±9,44 см відповідно. Індекс маси тіла склав 28,73(26,19; 32,05) кг/м^2. Фракція викиду лівого шлуночка серця – 53,5 (47; 58)%. Тривалість операції становила 360(300; 435) хвилин, наркозу - 430(360; 495) хвилин, а штучного кровообігу 180,5(140,8; 220,5) хвилин. Штучна вентиляція легенів тривала 8(6; 12) год. Серед обстежених пацієнтів 5% мали перший ступінь гіпертонічної хвороби, 40% та 37% – другий та третій відповідно. Функціональні класи NYHA мали наступні частки у вибірці: I – 13%; II – 30%; III – 57%. Аорто-коронарне шунтування виконувалося у 62 пацієнтів; втручання на мітральному клапані - у 37; на аортальному клапані - у 42; на трикуспідальному - у 20; на аорті - у 8 пацієнтів.

Результати статистичного аналізу показників терапевтичного альянсу зі сторони пацієнта представлені у **таблиці 1**. Слід наголосити, що оцінка проводилася на 5-бальною шкалою, котра починалася з 1 балу, а не 0. Це необхідно враховувати при аналізі та інтерпретації результатів, зокрема при порівнянні отриманих балів та максимально можливих. З врахуванням цього були розраховані частки від теоретичного максимуму. Отримані показники Me за трьома доменами були перераховані у частку від максимуму: «ціль» - 87,5%, «завдання» - 75%, «взаємовідносини» - 75%. Показники Me (25%;75%) загального балу опитувальника для пацієнтів склали 51 (44; 55) балів, а $\overline{x} \pm S$ становили 49,22±7,44 бала. Показник Me для загального балу склав 81,25% від максимуму, а $\overline{x}$ – 77,5% від максимуму.

Таблиця 1 - Середньостатистичні показники оцінки терапевтичного альянсу за результатами анкетування пацієнтів, бали

Пункти для пацієнта	Me (25%;75%)	$\overline{x} \pm S$
1. У результаті цих сесій я більш чітко розумію, як я можу змінитися	4 (3; 5)	3,94±1,02
2. Те, що я роблю в терапії, дає мені нові способи розгляду моєї проблеми	4 (3; 5)	3,79±1,01
3. Я вважаю, що я подобаюсь ФТ	3 (2; 4)	3,01±1,18
4. ФТ і я співпрацюю над встановленням цілей для моєї терапії	4 (3; 5)	3,90±1,11
5. ФТ і я поважаємо один одного	5 (4; 5)	4,58±0,78
6. ФТ і я працюємо у напрямку взаємно узгоджених цілей	5 (4; 5)	4,42±0,84
7. Я відчуваю, що ФТ цінує мене	4 (3; 5)	4,04±1,11
8. ФТ і я згодні з тим, що для мене важливо працювати (над собою)	5 (4; 5)	4,51±0,80
9. Я відчуваю, що ФТ піклується про мене, навіть коли я роблю те, що ФТ не схвалює	5 (4; 5)	4,21±1,01
10. Я відчуваю, що те, що я роблю в терапії, допоможе мені виконати ті зміни, які я хочу	4 (3,25; 5)	4,16±0,95
11. ФТ і я встановили гарне розуміння тих змін, які були б корисними для мене	4 (4; 5)	4,22±0,93
12. Я вважаю, що спосіб роботи з моєю проблемою правильний	5 (4; 5)	4,44±0,80
Домен «ціль»	18 (15; 20)	17,05±2,69
Домен «завдання»	16 (15; 18)	16,33±2,74
Домен «взаємовідносини»	16 (14; 18)	15,84±3,04

Примітка: ФТ – фізичний терапевт

Результати статистичного аналізу оцінки терапевтичного альянсу зі сторони фізичного терапевта представлені у **таблиці 2**. Показники Me (25%;75%) загального балу опитувальника для фізичних терапевтів склали 45 (43; 48) балів, а $\overline{x} \pm S$ становили 43,91±5,80 бали. Показник Me загального балу склав 87,5% від максимуму, а $\overline{x}$ – 84,8% від максимуму.

Оскільки опитувальники для пацієнта та фахівця мали різну кількість питань та різний максимальний бал, то було вирішено виконати порівняння загальних оцінок рівня терапевтичного альянсу після конвертації їх у відсотки від максимуму. При виконанні порівняння з використанням критерію Уїлкоксона встановлено достовірно вищий загальний бал терапевтичного альянсу за результатами анкетування фізичних терапевтів: 87,5 (82,5; 95)% від максимуму проти 81,25 (66,67; 89,58)% від максимуму (p=0,000).

Окрім того, з метою порівняння пунктів анкет було проведено порівняння результатів пацієнтів та фахівців за аналогічними за змістом пунктами у опитувальниках (**табл. 3**). Таким чином, встановлено, що серед восьми пар порівняння більшість

Таблиця 2 - Середньостатистичні показники оцінки терапевтичного альянсу за результатами анкетування фізичних терапевтів, бали

Пункти для фізичного терапевта	Me (25%;75%)	$\overline{x} \pm S$
1. Пацієнт і я погоджуємося з кроками, які необхідно вжити для поліпшення його / її ситуації	4 (4; 5)	4,25±0,82
2. Я щиро піклуюся про добробут пацієнта.	5 (5; 5)	4,76±0,49
3. Ми працюємо над досягненням взаємно узгоджених цілей	4 (4; 5)	4,16±0,90
4. Пацієнт і я обидва впевнені в корисності нашої поточної діяльності в терапії	5 (4; 5)	4,36±0,85
5. Я ціную пацієнта як особистість	5 (4; 5)	4,60±0,59
6. Ми встановили гарне розуміння того, які зміни будуть корисні для пацієнта.	4 (4; 5)	4,16±0,84
7. Пацієнт і я поважаємо один одного	5 (4; 5)	4,62±0,62
8. У пацієнта і у мене є спільне сприйняття його / її цілей	4 (4; 4)	3,99±0,82
9. Я поважаю пацієнта навіть коли він / вона робить те, що я не схвалюю	5 (4; 5)	4,57±0,70
10. Ми погоджуємося на тому, що важливо для пацієнта працювати над собою	5 (4; 5)	4,44±0,78

не мала достовірних відмінностей. У двох парах порівняння оцінка фахівців була статистично кращою, а у одній парі – у пацієнтів.

Таблиця 3 - Результати порівняння оцінок фахівців та пацієнтів

Пункт опитувальника для фахівця	Пункт опитувальника для пацієнта	p
1	11	0,713
3	6	0,026#
4	10	0,054
5	7	0,000*
6	11	0,525
7	5	0,609
9	9	0,002*
10	8	0,422

Примітки: ** – оцінка фахівців була статистично кращою; # – оцінка пацієнтів була статистично кращою*

Обговорення отриманих результатів. Отримані показники терапевтичного альянсу між фізичними терапевтами та кардіохірургічними пацієнтами вказують на досить високий його рівень, незважаючи на особливості та умови такої фізичної терапії, а також кількості часу для формування відносин. Зокрема, період госпіталізації є досить емоційно та фізично важкими та виснажливим для пацієнта.

Загальний бал опитувальників для пацієнтів та фізичних терапевтів, котрий був виражений у відсотках від максимуму, був статистично кращим у фахівців. Різниця у показниках медіан склала 6,25% від максимуму. При аналізі причин цієї різниці встановлено, що на цей результат вплинули оцінки пункту №3 опитувальника для фахівця, оскільки цей пункт мав найнижчий результат, а також пункти з 25% квартилем на рівні 3 балів (№ 1, 2, та 4 пункти), оскільки у пунктах опитувальника для фахівців не спостерігалося 25% квартилів з балом нижче чотирьох. Окрім того, на встановлення кращого загального балу зі сторони фізичних терапевтів вплинули достовірні переваги, котрі були отримані при порівнянні пар пунктів з обох форм опитувальників (**табл. 3**).

Щодо впливу значень 25% квартилів слід відзначити, що й при аналізі загального балу різниця між значеннями 25% квартилів вдвічі більша ніж різниця медіан чи 75% квартилів (фізичні терапевти - 87,5 (82,5; 95)% від максимуму та пацієнти - 81,25 (66,67; 89,58)%).

Звертає на себе увагу, що домен «ціль» мав найвищий результат за результатами оцінки терапевтичного альянсу пацієнтами (p=0,000). Домени «завдання» та «взаємовідносини» отримали менші бали та були статистично однаковими (p=0,054).

Проведене дослідження вперше порівняло оцінки терапевтичного альянсу, котрі були отримані від кардіохірургічних пацієнтів та їх фізичними терапевтами. Результати нашої роботи доповнили дані про формування терапевтичного альянсу між пацієнтами та фізичними терапевтами. Попередні дослідження терапевтичного альянсу між пацієнтами з остеоартритом коліна та фізичними терапевтами (взаємодія у формі телефонних консультацій) підтвердили високий рівень оцінок, що узгоджується з нашими результатами, та встановили перевагу у оцінках пацієнтів, що відрізняється від представлених результатів [10].

Наявні дані про наявність факторів, котрі чинять вплив на формування терапевтичного альянсу [7], а також про вплив рівня терапевтичного альянсу на результат фізичної терапії [8, 15]. Зокрема, літературний огляд [8] встановив, що заходи для стимуляції формування терапевтичного альянсу під час лікування пацієнтів з хронічним болем у попереку сприяють покращенню показників болю, а дослідження, у котрих не використовувалися заходи для поліпшення терапевтичного

альянсу, показали протилежні результати. Дослідники [8] відзначили, що існуючі роботи не дають доказів міцного зв'язку між терапевтичним альянсом та полегшенням болю. З іншої сторони, більш ранній огляд літератури [6] вказав на наявність асоціації між альянсом та показниками ефективності при фізичній терапії з пацієнтами з м'язово-скелетними порушеннями. Окрім того, є роботи, котрі підтверджують вплив терапевтичного альянсу на загальну ефективність фізичної терапії [16, 17, 18], динаміку болю [18, 19], фізичної функції [16, 20], задоволеність пацієнтів [21], депресію [19].

Висновки. Показники терапевтичного альянсу між фізичними терапевтами та кардіохірургічними пацієнтами підтвердили його високий рівень як за результатами анкетування пацієнтів, так і за результатами анкетування фахівців. Домен «ціль» мав найвищий результат за результатами оцінки терапевтичного альянсу пацієнтами. Відповідно до результатів порівняння загальних балів терапевтичного альянсу, котрий був виражений у відсотках від максимуму, оцінка фізичних терапевтів була статистично вищою.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні взаємозв'язку між терапевтичним альянсом, показниками задоволеності пацієнта та критеріями ефективності фізичної терапії кардіохірургічних пацієнтів.

References

1. Stewart MA. Effective physician-patient communication and health outcomes: a review. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal*. 1995; 152(9): 1423-1433.
2. Horvath AO, Symonds BD. Relation between working alliance and outcome in psychotherapy: A meta-analysis. *Journal of counseling psychology*. 1991; 38(2): 139. doi: 10.1037/0022-0167.38.2.139
3. Martin DJ, Garske JP, Davis MK. Relation of the therapeutic alliance with outcome and other variables: a meta-analytic review. *Journal of consulting and clinical psychology*. 2000; 68(3): 438-450. doi: 10.1037/0022-006X.68.3.438
4. Mercer SW, Maxwell M, Heaney D, Watt G. The consultation and relational empathy (CARE) measure: development and preliminary validation and reliability of an empathy-based consultation process measure. *Family practice*. 2004; 21(6): 699-705. doi: 10.1093/fampra/cmh621
5. Hall MA, Zheng B, Dugan E, Camacho F, Kidd KE, Mishra A, et al. Measuring patients' trust in their primary care providers. Medical care research and review. 2002; 59(3): 293-318. doi: 10.1177/1077558702059003004
6. Hall AM, Ferreira PH, Maher CG, Latimer J, Ferreira ML. The influence of the therapist-patient relationship on treatment outcome in physical rehabilitation: a systematic review. *Physical therapy*. 2010; 90(8): 1099-110. doi: 10.2522/ptj.20090245
7. Kinney M, Seider J, Beaty AF, Coughlin K, Dyal M, Clewley D. The impact of therapeutic alliance in physical therapy for chronic musculoskeletal pain: A systematic review of the literature. *Physiother Theory Pract*. 2018; 28: 1-13. doi: 10.1080/09593985.2018.1516015
8. Taccolini Manzoni AC, Bastos de Oliveira NT, Nunes Cabral CM, Aquaroni Ricci N. The role of the therapeutic alliance on pain relief in musculoskeletal rehabilitation: A systematic review. *Physiotherapy theory and practice*. 2018; 34(12): 901-15. doi: 10.1080/09593985.2018.1431343
9. Vitomskyi VV, Lazarieva OB, Fedorenko SM, Vitomska MV. Methods of management and motivation in personnel management of the center of physical therapy and improving the quality of services for patients with orthopedic profile at the outpatient stage. *Health, sport, rehabilitation*. 2019; 2: 17-27. doi: 10.34142/HSR.2019.05.01.02.02
10. Lawford B, Bennell KL, Campbell PK, Kasza J, Hinman RS. Therapeutic alliance between physiotherapists and patients with knee osteoarthritis consulting via telephone: a longitudinal study. *Arthritis Care & Research*. 2019; 27: S303-4. doi: 10.1016/j.joca.2019.02.699
11. Vitomskyi V. The impact of mobilization and other factors on pleural effusion in patients undergoing cardiac surgical procedures. *Journal of Physical Education and Sport*. 2020; 20 (Suppl 3): 2167-73.
12. Vitomskyi VV, Al-Hawamdeh K, Lazarieva O, Vitomska M. The efficacy of using Tri-Ball breathing exerciser in respiratory function recovery of the patients undergoing cardiac surgery. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2020; 17(2): 1-10. doi: 10.14198/jhse.2022.172.09
13. Horvath AO. Empirical validation of Bordin's pan theoretical model of the alliance: The Working Alliance Inventory perspective. In: AO Horvath, LS Greenberg, Eds. *The working alliance: Theory, research and practice*. NY: Wiley; 1994. p. 109-130.
14. Munder T, Wilmers F, Leonhart R, Linster HW, Barth J. Working Alliance Inventory-Short Revised (WAI-SR): psychometric properties in outpatients and inpatients. *Clinical psychology & psychotherapy*. 2010; 17(3): 231-9. doi: 10.1002/cpp.658
15. Ferreira PH, Ferreira ML, Maher CG, Refshauge KM, Latimer J, Adams RD. The therapeutic alliance between clinicians and patients predicts outcome in chronic low back pain. *Physical therapy*. 2013; 93(4): 470-8. doi: 10.2522/ptj.20120137

16. Ferreira PH, Ferreira ML, Maher CG, Refshauge KM, Latimer J, Adams RD. The therapeutic alliance between physiotherapists and patients predicts outcome in chronic low back pain. In: International Forum X Primary Care Research on Low Back Pain; June 13-17, 2009. Boston, Massachusetts; 2009. 131 p.
17. Zaproudina N, Hanninen OO, Airaksinen O. Effectiveness of traditional bone setting in chronic neck pain: randomized clinical trial. *J Manipulative Physiol Ther*. 2007; 30: 432-437. doi: 10.1016/j.jmpt.2007.05.004
18. Zaproudina N, Hietikko T, Hanninen OO, Airaksinen O. Effectiveness of traditional bone setting in treating chronic low back pain: a randomised pilot trial. *Complement Ther Med*. 2009; 17: 23-28. doi: 10.1016/j.ctim.2008.08.005
19. Mirsky J. *Anger expression, working alliance, and treatment outcome following multidisciplinary chronic pain treatment*. In: Illinois Institute of Technology. Chicago, IL: Illinois Institute of Technology; 2002. 118 p.
20. Higdon L. *Patient Hostility, the Working Alliance, and Treatment Outcome in a Work Hardening Center*. Chicago, IL: The Herman M. Finch University of Health Sciences, The Chicago Medical School; 1997. 120 p.
21. Beattie P, Turner C, Dowda M, Michener L, Nelson R. The MedRisk Instrument for Measuring Patient Satisfaction With Physical Therapy Care: a psychometric analysis. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2005; 35: 24-32. doi: 10.2519/jospt.2005.35.1.24

УДК 616.12-039-089.8:615.825

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО АЛЬЯНСА ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНКЕТИРОВАНИЯ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОВ И ИХ ФИЗИЧЕСКИХ ТЕРАПЕВТОВ

Витомский В. В., Аль-Хавамдэх Х. М., Витомская М. В., Гаврелюк С. В.

Резюме. *Цель* – по результатам анкетирования кардиохирургических пациентов и их физических терапевтов определить и сравнить показатели терапевтического альянса. В опросе приняли участие 100 пациентов (старше 18 лет, без когнитивных нарушений), которым выполнялось кардиохирургическое вмешательство.

С целью оценки уровня формирования терапевтического альянса применялся опросник Working Alliance Inventory (Оценка рабочего альянса, WAI). Для пациента использовалась форма SF Hatcher Client, которая состоит из 12 вопросов. Эти вопросы разделены на три группы / домены: «цель», «задачи» и «взаимоотношения». Заполнение опросника происходило на седьмой послеоперационный день.

Для специалистов (физических терапевтов) использовалась форма SF Hatcher Therapist, которая состоит из 10 вопросов. Вмешательство: перед операцией пациенты получали короткую консультацию физического терапевта относительно целей и содержания физической терапии, алгоритма активизации после операции; послеоперационный протокол физической терапии предусматривал раннюю мобилизацию, проведение процедур лечебной гимнастики, использование техник респираторной физической терапии, лечебную ходьбу под контролем физического терапевта.

Для самостоятельного выполнения пациентам предоставлялась информация и задачи по лечебной ходьбе, небольшого комплекса терапевтических упражнений и дыхательной физической терапии. Показатели терапевтического альянса между физическими терапевтами и кардиохирургическими пациентами подтвердили его высокий уровень как по результатам анкетирования пациентов, так и по результатам анкетирования специалистов. Домен «цель» имел самый высокий результат по результатам оценки терапевтического альянса пациентами. Поскольку опросники для пациента и специалиста имели разное количество вопросов и разный максимальный балл, то было решено выполнить сравнения общих оценок уровня терапевтического альянса после конвертации их в проценты от максимума.

Установлено достоверно лучший общий балл терапевтического альянса по результатам анкетирования физических терапевтов: 87,5 (82,5; 95) % от максимума против 81,25 (66,67; 89,58) % от максимума ($p = 0,000$).

Ключевые слова: физическая терапия, сердечная хирургия, кардиореабилитация, терапевтические упражнения.

UDC 616.12-039-089.8:615.825

Comparison of the Therapeutic Alliance Indicators according to the Results of the Survey of Cardiosurgical Patients and their Physical Therapists

Vitomskyi V. V., Al-Hawamdeh K. M., Vitomska M. V., Gavreliuk S. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine and compare the indicators of the therapeutic alliance based on the results of a survey of cardiac surgery patients and their physical therapists.

Material and methods. The survey involved 100 patients (over 18 years old, without cognitive impairment) who underwent cardiac surgery. The Working Alliance Inventory questionnaire was used to assess the level of therapeutic alliance formation. The SF Hatcher Client form (which consists of 12 questions) was used for the

patient. These questions were divided into three groups / domains: “goal items”, “task items” and “bond items”. The questionnaire was filled in on the seventh postoperative day. The SF Hatcher Client form, which consisted of 12 questions, was used for the patient.

Intervention: before surgery, patients received a short consultation with a physical therapist regarding the goals and content of physical therapy, the algorithm for activation after surgery; the postoperative physical therapy protocol included early mobilization, therapeutic gymnastics, the use of respiratory physical therapy techniques, and therapeutic walking under the supervision of a physical therapist. Patients were provided with information and tasks on therapeutic walking, a small set of therapeutic exercises and breathing physical therapy for independent implementation.

Results and discussion. The indicators of the therapeutic alliance between physical therapists and cardiac surgery patients confirmed its high level, both according to the results of the questionnaire survey of patients and the results of the survey of specialists. The “goal items” domain had the highest score in the patient’s assessment of therapeutic alliance. Since the patient and specialist questionnaires had a different number of questions and a different maximum score, it was decided to make comparisons of the overall estimates of the level of therapeutic alliance after converting them to a percentage of the maximum. A significantly better overall score for the therapeutic alliance was established according to the results of the questionnaire survey of physical therapists: 87.5 (82.5; 95) % of the maximum versus 81.25 (66.67; 89.58) % of the maximum (p = 0.000).

Conclusion. Physical therapists rated the therapeutic alliance for a higher score.

Keywords: physical therapy, cardiac surgery, cardiac rehabilitation, therapeutic exercises.

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

Стаття надійшла 02.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.282
УДК 615.825:613.25+616.89-008.454+616.56.52-08
Коваль Н. П., Аравіцька М. Г.

ЕФЕКТИВНІСТЬ КОРЕКЦІЇ ЗАСОБАМИ ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ ПОКАЗНИКІВ РИЗИКУ ПАДІННЯ ТА ФІЗИЧНОГО СТАТУСУ В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ ЗІ СТАРЕЧОЮ АСТЕНІЄЮ ТА МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника», Івано-Франківськ, Україна

koval.nazar.massage@gmail.com

Постійне збільшення частки непрацездатного або частково непрацездатного населення похилого віку і, відповідно, хворих цього вікового контингенту, призводить до потреби реабілітації та фізичної терапії осіб з геріатричними синдромами та різноманітною коморбідною патологією.

Мета – визначення ефективності програми фізичної терапії за динамікою показників ризику падіння та фізичного статусу в осіб похилого віку з старечою астенією та метаболічним синдромом.

Обстежено 96 осіб похилого віку. Контрольну групу склали особи без метаболічного синдрому та з відсутністю старечої астенії. Основну групу 1 склали особи з метаболічним синдромом та старечою астенією, які не виявили бажання співпрацювати з фізичним терапевтом та/або самостійно активно покращувати рівень свого здоров'я (низький рівень терапевтичного альянсу); їм надавалися рекомендації згідно програми ВООЗ CINDI (модифікація харчування, розширення побутової та тренувальної фізичної активності). До основної групи 2 включали пацієнтів, які виявили згоду до активних дій щодо покращення стану власного здоров'я під контролем фізичного терапевта (високий рівень терапевтичного альянсу). Для них було розроблено програму фізичної терапії із застосуванням кінезітерапії, масажу, нутрітивної корекції, освіти пацієнта та його родини, елементів когнітивного тренінгу та ерготерапії тривалістю 1 рік. Динаміку стану оцінювали за результатами Короткої батареї тестів фізичної активності (The Short Physical Performance Battery), кистьової динамометрії, Фітнес-тесту для старших осіб (Senior Fitness Test), Шкали балансу Берг (Berg Balance Scale).

У осіб похилого віку з старечою астенією та метаболічним синдромом виявлено високий ризик падіння (за результатами Короткої батареї тестів фізичної активності та шкалою Берг) та статистично значуще відставання параметрів фізичного статусу (координації, рівноваги, сили, гнучкості, витривалості, спритності – за параметрами Фітнес-тесту для старших осіб, кистьової динамометрії, Короткої батареї тестів фізичної активності) від своїх однолітків, що підвищує ризик несприятливих наслідків для здоров'я, втрати автономності та смерті. Застосування засобів фізичної терапії у осіб основної групи 1 призвело до статистично значущого покращення їх фізичних якостей, зменшення інтенсивності ознак старечої астенії; нівелювання у них ризику падіння. Низький рівень терапевтичного альянсу осіб основної групи 2 призвів до незадовільного виконання або невиконання наданих рекомендації та асоціювався із відсутністю покращення їх фізичного статусу та високим ризиком падіння.

Засоби фізичної терапії доцільно включати в програми реабілітації хворих похилого віку з коморбідною патологією – старечою астенією та метаболічним синдромом.

Ключові слова: реабілітація, старший вік, ожиріння, інсулінорезистентність, артеріальна гіпертензія, геріатрія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника» і є фрагментом дослідження «Використання немедикаментозних засобів і природних факторів для покращення фізичного розвитку, функціональної і фізичної підготовленості організму», № державної реєстрації 0110U001671.

Вступ. Фахівці в галузі громадського здоров'я та демографічної політики в усьому світі відзначають поступове зростання частки старших людей у віковій структурі населення. Кожен день близько 200 тисяч осіб на планеті долають 60-річний рубіж [1, 2]. Постійне збільшення частки непрацездатного або частково непрацездатного населення похилого віку і, відповідно, хворих цього вікового контингенту, є однією з найважливіших проблем, які успадкувала Україна з XX століття, що спричиняє велике навантаження на медичні та соціальні установи та фонди нашої країни.

Група пацієнтів похилого (60-74 років) і старечого (75 років і старше) віку гетерогенна за своїм функціональним фізичним і когнітивним статусом,

серед ознак якого вирізняють ряд геріатричних синдромів (ГС). ГС – це багатофакторний, асоційований з віком клінічний стан, який погіршує якість життя, підвищує ризик несприятливих наслідків і функціональних порушень [2, 3]. На відміну від класичного клінічного синдрому, ГС не є проявом патології одного органу або системи організму, а відображає комплекс змін в декількох системах організму.

Ожиріння є самостійною проблемою сучасного цивілізованого суспільства, широко розповсюдженою серед всіх вікових категорій [4, 5, 6]. З віком поширеність ожиріння збільшується [7, 8]. Центральне (абдомінальне) ожиріння є основною ознакою метаболічного синдрому (МС) – поєднання підвищеного артеріального тиску, підвищення рівня ліпротеїдів низької щільності, тригліцеридів, зниження концентрації ліпопротеїдів високої щільності, порушень вуглеводного обміну (які відносяться до додаткових критеріїв МС) [9, 10]. Для осіб похилого віку характерний розвиток саркопенічного ожиріння зі зменшенням м'язової маси [11]. В свою чергу, саркопенія лежить в основі розвитку старечої астенії (СА).

Старечa астенія (frailty) – один з провідних ГС, який характеризується зниженням фізіологічного резерву та функцій багатьох систем організму, що призводить до підвищеної уразливості організму літньої людини до впливу ендо- та екзогенних факторів, з високим ризиком розвитку несприятливих наслідків для здоров'я, втрати автономності та смерті [2, 3]. Синдром СА тісно пов'язаний з іншими ГС та поліморбідністю; впливає на тактику лікування та реабілітації пацієнта. Поширеність СА зростає з віком, спостерігається у 10-27 % осіб віком понад 65 років і в 45 % – понад 85 років [1, 2]. В основі розвитку СА виділяють три взаємозалежних зумовлених віком стани [1, 12]: мальнутриція, саркопенія, зниження метаболічного індексу та фізичної активності. При мінімальних зовнішніх або внутрішніх впливах вони здатні в найкоротші терміни призвести до погіршення здоров'я, інвалідності та смерті.

До факторів ризику розвитку СА, крім віку, відносять низький рівень фізичної активності, погане харчування, депресію, поліпрагмазію і соціальні чинники (низький рівень доходу, самотнє проживання, низький рівень освіти) [1, 2]. Більшість пацієнтів з СА мають кілька хронічних захворювань. Виявлено асоціації СА з серцево-судинними захворюваннями − артеріальною гіпертензією, ішемічною хворобою серця, хронічною серцевою недостатністю, а також з цукровим діабетом, хронічною хворобою нирок, захворюваннями суглобів і нижніх відділів дихальних шляхів, онкологічними захворюваннями [12]. Старечa астенія вважається потенційно оборотним станом, але частіше прогресує, ніж регресує.

Регулярні фізичні навантаження, зокрема, в рамках реабілітаційних програм, є важливим компонентом корекції ожиріння в будь-якому віці [4, 5]; при цьому у літніх людей фізична активність за рахунок підтримки м'язової маси і сили одночасно здатна віддалити розвиток старечої астенії і / або сповільнити її прогресування [1, 2, 13]. Доведені переваги виконання фізичних вправ у літніх людей для підвищення мобільності та зниження частоти падінь, підвищення мінеральної щільності кісток і поліпшення загального самопочуття [14]. Специфіка наявності коморбідності при ГС актуалізує застосування у осіб похилого віку засобів фізичної терапії (ФТ).

Отже, відновлення фізичних якостей осіб похилого віку з коморбідною патологією в контексті можливостей здійснювати побутову та, за потреби, професійну діяльність, має велике соціально-економічне значення для суспільства.

Метою дослідження було визначення ефективності програми фізичної терапії за динамікою показників ризику падіння та фізичного статусу в осіб похилого віку з МС та СА.

Матеріал та методи дослідження. У процесі дослідження було обстежено 96 осіб похилого віку (60-75 років згідно класифікації Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ)).

Контрольну групу (КГ – 19 чоловіків, 15 жінок віком 68,2±1,1 роки) склали особи без МС та з відсутністю СА.

Основну групу (ОГ) склали 72 особи з СА та МС (діагностованим за критеріями [9, 10]). З усіма ними була проведена роз'яснювальна освітня бесіда щодо етіології, патогенезу, клінічного перебігу, ускладнень та коморбідних станів МС та СА; висвітлювалося обґрунтування позитивного впливу засобів ФТ, які будуть використовуватись у апробованій програмі. Після цього за результатами визначення бажання щодо власної активної участі у процесі покращення свого здоров'я під контролем фізичного терапевта (тобто за величиною терапевтичного/реабілітаційного альянсу) обстежених хворих було поділено на 2 групи. Особам основної групи 1 (ОГ1 – 16 чоловіків, 15 жінок віком 67,2±0,9 років), які не виявили бажання співпрацювати з фізичним терапевтом та/або самостійно активно покращувати рівень свого здоров'я (низький рівень терапевтичного/реабілітаційного альянсу), надавалися рекомендації згідно програми ВООЗ по інтегрованій профілактиці неінфекційних захворювань CINDI (Countrywide Integrated Noncommunicable Disease Intervention) щодо модифікації харчування та розширення побутової та тренувальної фізичної активності, адаптовані до потреб осіб похилого

віку [15]. До основної групи 2 (ОГ2 – 18 чоловіків, 23 жінки віком 66,9±1,2 років) включали пацієнтів, які виявили згоду до активних дій щодо покращення стану власного здоров'я під контролем фізичного терапевта (високий рівень терапевтичного/реабілітаційного альянсу). Для них було розроблено програму ФТ, ефективність якої представлена у даному дослідженні.

Розроблена програма ФТ впроваджувалась впродовж 1 року і була поділена на три періоди:

1. Впродовж вступного періоду (3 місяці) проводилась адаптація до поступово зростаючого рівня фізичного навантаження; проводились заходи з освіти пацієнта та його родини.
2. Впродовж основного періоду (9 місяців) проводились основні фізіотерапевтичні заходи, спрямовані на функціональну корекцію виявлених порушень, зменшення ризику падіння, покращення фізичних якостей, зменшення маси тіла;
3. Завданням третього періоду (3 місяці) було підтримання досягнутого рівня фізичної активності та маси тіла переважно за рахунок самостійних тренувань та корекції харчування, які у подальшому рекомендовано дотримуватись пожиттєво (самостійно та за допомогою родини).

Розроблена програма включала наступні компоненти:

– Кінезітерапія з метою зменшення вираженості ознак СА, збереження і відновлення здатності пацієнтів до самообслуговування, функціональної активності та незалежності від сторонньої допомоги в повсякденному житті, поліпшення якості життя, зниження ризику падіння, зменшення ступеня абдомінального ожиріння. Впроваджувалась у вигляді занять з фізичним терапевтом (функціональні та координаційно-рухові тренування на платформі «Prosedos»; вправи з опором та навантаженням з еспандерами «Thera-band», стретчинг; аеробні тренування); ранкової гігієнічної гімнастики; самостійного розширення побутової та тренувальної фізичної активності. Заняття відбувались під чітким контролем фізіологічного стану: до занять, під час занять, після занять (самопочуття, рівнів задишки, артеріального тиску, пульсометрії). Дотримувались правил безпеки (з врахуванням високого ризику падіння на фоні саркопенії та остеопорозу): вправи виконували з підстраховкою рухів, на початкових етапах – з полегшених вихідних положень, технічно складні вправи вивчали по елементам, поступово.
– Масаж – загальний оздоровчий, для прискорення відновлення після тренувань;
– Нутрітивна корекція − впроваджувалась у двох напрямках: зменшення маси тіла (зниження калорійності переважно за рахунок вуглеводів) та компенсація саркопенії дієтою (зживання білка в дозі не менше 1 г на кг ваги; корекція вітамінного та мікроелементного складу харчування). Особливістю корекції маси тіла у осіб похилого віку з СА є досягнення цільового індексу маси тіла не менш ніж 25,0-29,9 кг/м^2, оскільки вони, порівняно з більш низькими значеннями, асоційовані зі зниженням, а не з підвищенням ризику смерті [16, 17];
– Освіта пацієнта – інформування про ризики СА та МС; навчання самоконтролю компонентів СА та МС (регулярне вимірювання рівнів глюкози в крові, артеріального тиску, маси тіла, обхватів талії та стегон, слідкування за самопочуттям); уникнення соціальної ізоляції та самотності (для профілактики когнітивних порушень та загальної маломобільності)).
– Освіта родини (у зв'язку із можливістю когнітивних порушень у осіб похилого віку або непрацездатністю внаслідок іншої соматичної патології) – інформування про ризики недотримання фізичної активності та принципів оздоровчого харчування; мотивування, нагадування про заходи корекції; допомога у формуванні раціону; допомога у виконанні вправ; заохочення до самостійного виконання побутових та професійних занять; контроль гігієни,
– Елементи ерготерапії – організація безпечного побуту (підбір висоти меблів та забезпечення її стійкості меблів; установка поручнів; використання нековзного атравматичного покриття; усунення порогів там, де це можливо; достатнє освітлення; контрастні маркування на сходах; підбір стійкого взуття для профілактики падіння);
– Елементи когнітивного тренінгу (згідно індивідуальних уподобань пацієнтів) – контроль запам'ятовування завдань попередніх занять; заохочення до спілкування з родиною, друзями, іншими особами, включення в коротко- та довготривалі цілі реабілітації заучування віршів та пісень; розгадування кросвордів та логічних завдань; малювання; гру на музичних інструментах; комп'ютерні ігри, тощо).

Маркерами наявності СА вважали результати виконання особами похилого віку завдань Короткої батареї тестів фізичної активності [18] та кистьової динамометрії [12].

Коротка батарея тестів фізичної активності (The Short Physical Performance Battery, SPPB) [18] включала три тести: оцінку рівноваги, швидкості ходьби на відстань 4 м і п'ятитикратне вставання зі стільця без допомоги рук. Про наявність синдрому СА свідчив результат 7 і менше балів, про преастенію − 8-9 балів, про їх відсутність − 10-12 балів.

Кистьову динамометрію оцінювали як усереднений після трьох спроб результат сильнішої руки; критерії низької сили оцінювали за рекомендаціями [12].

Функціональний фізичний стан обстежених пацієнтів оцінювали за Фітнес-тестом для старших осіб (Senior Fitness Test − SFT) [19]. Це функціональна проба гнучкості, сили, спритності та динамічного балансу, що вказує на інволюційні зміни рухових навичок у осіб похилого та старечого віку, надає конкретну інформацію про фізичні сили та слабкості пацієнта, пов'язані з функціональними завданнями та цілями діяльності, важливими для повсякденного життя. Обстежуваним особам під контролем фізичного терапевта пропонувалось виконати ряд стандартних тестів:

– силу нижньої частини тіла оцінювали тестом вставання та сідання зі стільця за 30 с (30-Second Chair Stand);
– силу верхньої частини тіла оцінювали за кількістю згинань рук з гантелями за 30 с (Arm Curl) (чоловіки = 8 фунтів (3,63 кг), жінки = 5 фунтів (2,27 кг));
– аеробну витривалість оцінювали за допомогою 2-хвилинного степ-тесту (2-Minute Step Test), де учасники мали виконати якомога більше повторень кроків;
– гнучкість нижньої частини тіла оцінювали за допомогою тесту: згинання тулуба сидячи на стільці, пальцями доторкнутись до пальців ніг або дотягнутись далі (Chair Sit-and-Reach);
– гнучкість верхньої частини тіла оцінювали за допомогою тесту доторкання рук за спиною («Почісування спини» − Back Scratch). Відстань між кінчиками середніх пальців оцінювали незалежно від вирівнювання спини;
– спритність оцінювали за допомогою тесту, де учасники мали встати зі стільця, пройти якомога швидше 2,44 м (8 футів) і знову сісти (8-Foot Up and Go).

Результати оцінювали окремо для чоловіків та жінок. Отриману інформацію використовували для розробки індивідуалізованих, цілеспрямованих функціональних тренувань в рамках розробленої програми фізичної терапії.

З метою визначення міри балансу осіб похилого віку проводили їх тестування за Шкалою балансу Берг (Berg Balance Scale), яка призначена для виявлення змін в балансі пацієнтів, як індикатор ризику падіння нестабільних літніх людей [20] і є показником ефективності фізіотерапевтичного втручання і його впливу на баланс. Шкала представляє собою 56 пунктів тесту по 14 досліджуваним характеристикам, які прогресивно ускладнюються. Кожну характеристику оцінювали за п'ятибальною шкалою. Ризики падіння оцінювали за наступними критеріями (бали): 41-56 − низький рівень падіння; 21-40 − середній ризик падіння; 0-20 − високий ризик падіння.

Стан обстежених осіб основної групи оцінювали в динаміці до та після впровадження розробленої програми ФТ (річного періоду спостереження для осіб ОГ1).

Дослідження проводилося з урахуванням принципів Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації «Етичні принципи медичних досліджень за участю людини в якості об'єкта дослідження». У всіх включених в дослідницький проект було отримано інформовану згоду на участь в ньому. Протокол дослідження було обговорено та затверджено на засіданні комісії з біоетики ДВНЗ «Прикарпатський національний університет імені Василя Стефаника, рішенням якої воно було схвалено.

Статистичну обробку результатів проводили в програмі «Microsoft Excel» 5.0. Для опису отриманих кількісних ознак, що мають нормальний розподіл, були розраховані середньоарифметичне значення, стандартне відхилення, стандартна помилка середнього. Статистично достовірними вважали відмінності при $p < 0,05$.

Результати дослідження. При первинному обстеженні у осіб з СА та МС визначено низькі показники фізичних якостей, які закономірно призводили до порушення м'язово-координаційних співвідношень та високого ризику падіння.

Результати тестів SPPB, оцінка результатів яких свідчить про наявність СА, порушення рівноваги, ризик розвитку залежності від сторонньої допомоги, падіння та смертності, були на низькому рівні в обох основних групах. Відставання від показників КГ за тестами рівноваги та швидкості становило приблизно 30%, та тестом вставання зі стільця – 60% **(рис. 1) (**$p<0,05$ відносно показників КГ**).**

Кистьова динамометрія, яка також вважається простим скринінговим методом виявлення СА, підтвердила результати SPPB. Сили кисті як чоловіків, так і у жінок з СА, була зниженою приблизно на 30% порівняно із їх однолітками, в яких не було виявлено коморбідності СА та МС **(рис. 2)** ($p<0,05$ відносно показників КГ).

Низький рівень фізичних якостей осіб похилого віку із МС та СА, визначений за SFT при проведенні первинного обстеженні в обох гендерних групах, підтверджує та обґрунтовує ознаки СА, виявлені за допомогою **SPPB** та кистьової динамометрії.

При виконанні діагностичної вправи «Вставання зі стільця за 30 с» відставання результатів чоловіків ОГ від представників КГ в середньому становило 55%, жінок – 50%; вправи «Згинання рук» − відповідно 52% та 50% (**табл. 1**). Менше були погіршені параметри «двохвилинний кроковий тест» – на 45% та 41% відповідно. Найбільш вираженим було відставання за тестами «Досягання ноги сидячи на стільці» (95% у чоловіків, 98%

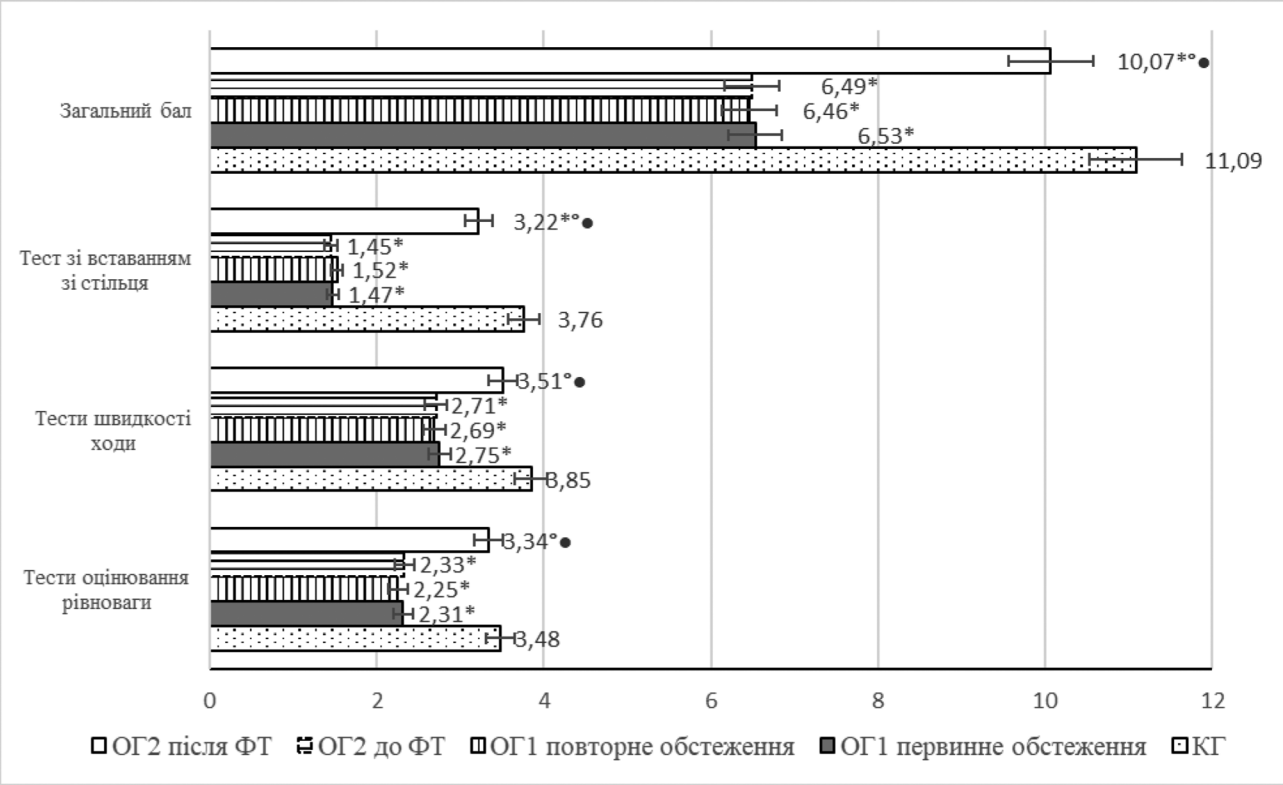


Рис. 1. Динаміка результатів виконання тестів **SPPB (бали)** особами похилого віку з СА та МС під впливом програми ФТ

Примітки: * – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ОГ; ° – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2)

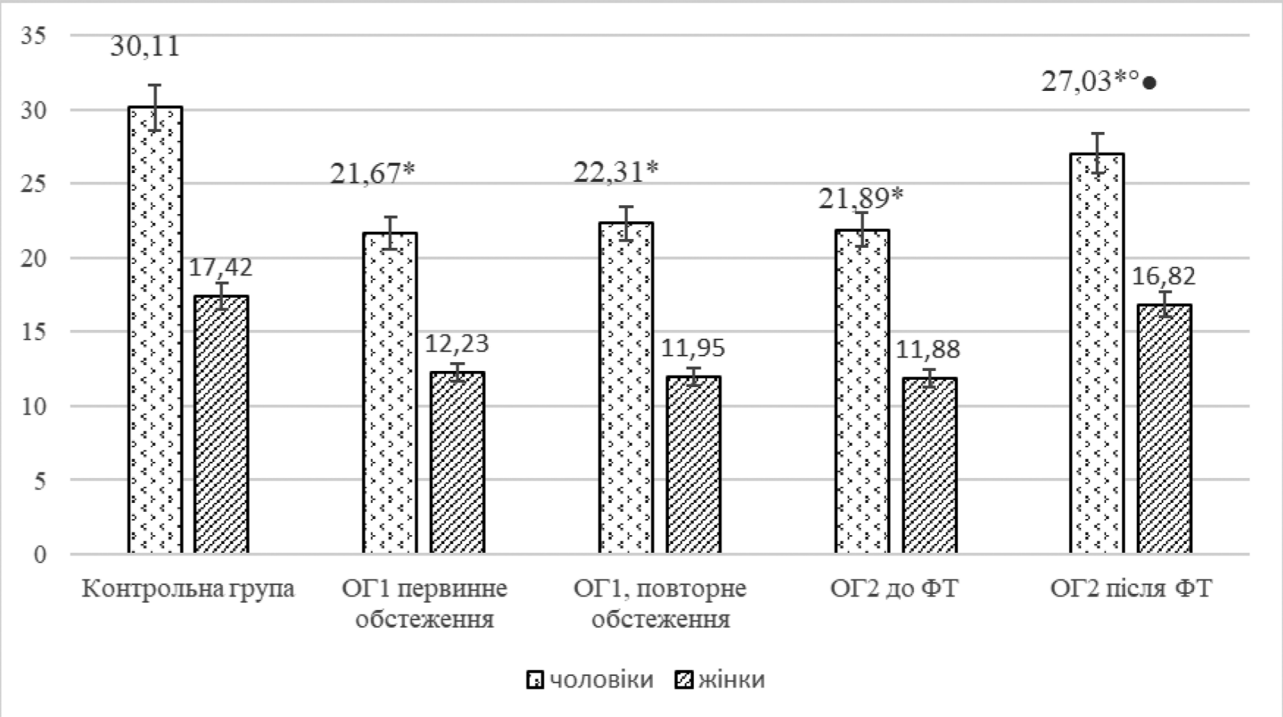


Рис. 2. Динаміка результатів кистьової динамометрії (кг) осіб похилого віку з СА та МС під впливом програми ФТ

Примітки: * – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ОГ; ° – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2)

у жінок), «Почісування спини» (75% у чоловіків, 78% у жінок) та «Вставай та йди на 8 футів» (77% у чоловіків, 81% у жінок).

Порушення виконання діагностичних рухів SFT у осіб похилого віку з СА та МС поєднувалось із порушенням рівноваги. За Шкалою балансу Берг у них виявлено високий ризик падіння; в той же час у представників КГ цей ризик оцінювався як низький (**рис. 3**). Результат представників ОГ в середньому був на 57% гірше параметрів КГ (p<0,05).

За результатами первинного обстеження представники основних груп не відрізнялись між собою (p>0,05), тобто були співставимими. Це дало можливість проводити наступне дослідження, спрямоване на корекцію виявлених функціональних порушень.

Таблиця 1 − Динаміка результатів діагностичних вправ SFT у осіб похилого віку з СА та МС під впливом програми ФТ ($\overline{x} \pm S$)

Тестова вправа SFT	КГ (n=34)	ОГ1 (n=31)		ОГ2 (n=41)	
		первинне обстеження	повторне обстеження	до ФТ	після ФТ
Вставання зі стільця за 30 с (кількість вставань)					
Чоловіки	15,85±0,16	7,13±0,22*	6,88±0,19*	7,21±0,37*	15,57±0,31°●
Жінки	14,88±0,31	7,61±0,14*	7,11±0,17*	7,23±0,15*	15,04±0,24°●
Згинання рук (кількість повторень)					
Чоловіки	17,52±0,23	8,46±0,34*	8,11±0,27*	8,53±0,21*	16,74±0,15°●
Жінки	15,74±0,26	7,66±0,21*	7,35±0,34*	8,03±0,45*	16,05±0,19°●
Двохвилинний кроковий тест (кількість кроків)					
Чоловіки	108,33±5,45	60,33±1,16	63,15±2,07	59,84±2,30	100,52±4,22°●
Жінки	98,57±3,15	59,18±2,40*	60,74±4,31*	57,22±3,52*	93,43±2,11°●
Досягання ноги сидячи на стільці (дюйми[1])					
Чоловіки	1,95±0,06	3,85±0,18*	3,72±0,22*	3,77±0,27*	2,08±0,17°●
Жінки	2,49±0,09	4,91±0,04*	5,04±0,06*	4,97±0,05*	2,56±0,16°●
Почісування спини (дюйми[1])					
Чоловіки	-5,91±0,07	-10,28±0,24*	-10,12±0,18*	-10,44±0,35*	-6,42±0,11*°●
Жінки	-2,48±0,05	-4,37±0,08*	-4,42±0,05*	-4,45±0,07*	-2,51±0,04°●
Вставай і йди на 8 футів[2] (с)					
Чоловіки	5,13±0,08	9,06±0,15*	9,29±0,14*	9,12±0,13*	5,09±0,10°●
Жінки	5,26±0,17	9,61±0,12*	9,73±015*	9,48±0,13*	5,32±0,09°●

Примітки: * – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ОГ; ° – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2; [1] 1 дюйм = 2,54 см; [2] 1 фут = 30,48 см

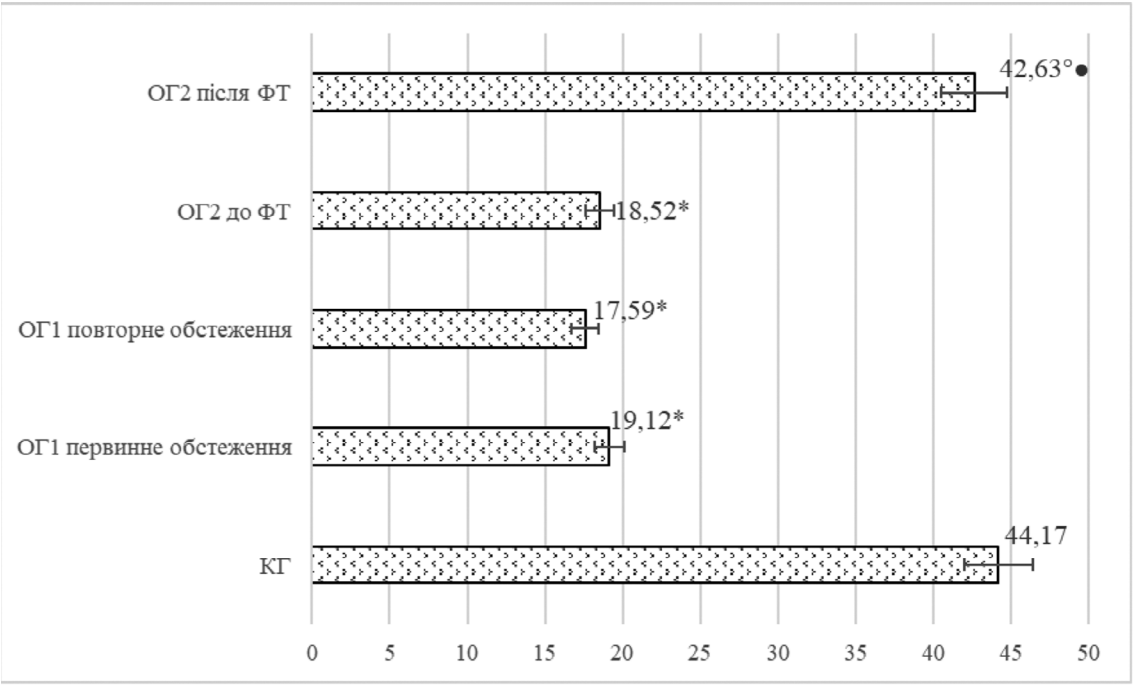


Рис. 3. Динаміка результатів визначення ризику падіння осіб похилого віку за Шкалою балансу Берг (бали) під впливом програми фізичної терапії

Примітки: * – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами КГ та ОГ; ° – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами при первинному та повторному обстеженнях; ● – p<0,05 – статистично значуща різниця між відповідними параметрами ОГ1 та ОГ2)

За результатами впровадження програми відновлення фізичного статусу осіб похилого віку з СА та МС при повторному обстеженні, проведеного після програми ФТ, виявлено наступні результати.

Параметри тестів SPPB, які характеризували рівновагу, покращились в осіб ОГ2 на 43% відносно вихідного результату, швидкості ходи – на 30%, піднімання зі стільця – на 123% ($p<0,05$). Сумарне покращення тесту SPPB становило 56%; результат оцінювання його виконання визначався як «відсутність старечої астенії», хоча у абсолютному цифровому виразі і не зрівнявся з параметрами КГ ($p>0,05$) (**рис. 1**).

Приріст результатів кистьової динамометрії під впливом фізичної терапії становив у чоловіків ОГ2 33%, у жінок – 39%. Цей показник хоча і був статистично значуще кращим результатів ОГ1 та вихідного рівня **(**$p<0,05$), проте не досяг параметрів КГ ($p>0,05$), що свідчить про глибокі зміни в організмі та потребу у подальшій реабілітації (**рис. 2**).

Застосування в рамках розробленої програми ФТ активних засобів (кінезітерапії) призвело до відновлення фізичних якостей – гнучкості, сили, швидкості, витривалості, спритності осіб ОГ2. Це проявилось у статистично значущому покращенні ($p<0,05$) результатів виконання всіх вправ SFT у чоловіків та у жінок відносно вихідного показника та відповідного результату представників ОГ1 (**табл. 1**).

Результат тесту «Вставання зі стільця за 30 с», який оцінює силу нижньої частини тіла, необхідної для побутових завдань (підйом по сходах, ходьба, вихід з ванни або автомобіля, вставання з крісла, тощо), покращився у чоловіків на 116%, у жінок – на 109,4%.

Параметри тесту «Згинання рук», що характеризує силу верхньої частини тіла, необхідну для виконання домашніх та інших заходів, пов'язаних з підйомом і перенесенням речей (продукти харчування, валізи, тощо), покращився у чоловіків на 96,2%, у жінок – на 99,9%.

Результати вправи «2-хвилинний кроковий тест», що оцінюють аеробну витривалість (ходьба, піднімання по сходах, шопінг, тощо), зросли у чоловіків відповідно на 68%, у жінок – на 63,3%.

Параметри тесту «Досягання ноги сидячи на стільці», що характеризує гнучкість нижньої частини тіла, що важливо для нормальних постави та паттернів ходи і різних завдань мобільності (наприклад, сідання в ванну або машину) покращились у чоловіків на 44,8%, у жінок – на 48,5%.

Повторні результати тесту «Почісування спини», що оцінює гнучкість елементів плечового пояса (важливо для розчісування волосся, надягання верхнього одягу, захоплення ременя безпеки в автомобілі) покращились у чоловіків на 38,5%, у жінок – на 43,6%.

Результати виконання тесту «Вставай і йди на 8 футів», який характеризує спритність (динамічний баланс), що важливий у рухах, які вимагають швидкого маневрування (вийти з автобуса вчасно, відповісти на телефонний дзвінок, тощо), у чоловіків покращились на 44,2%, у жінок – на 43,9%.

Покращення нейро-мязового контролю та координації рухів у осіб ОГ2 призвело по призвело до зниження ризика падіння. Це проявилося значним покращення результату Шкали балансу Берг порівняно із вихідними даними – на 130,2% ($p<0,05$) та досягнення ними рівня «низький ризик падіння» (**рисунок 3**).

При повторному обстеженні осіб ОГ1, які характеризувались низьким рівнем терапевтичного/реабілітаційного альянсу, встановлено, що позитивної динаміки у їх стані не відбулося ($p>0,05$ відносно вихідних даних). Це свідчить про те, що, незважаючи на інформованість щодо ризиків МС та СА, ці пацієнти не виконували наданих рекомендацій або виконували їх несистематично або у неповному обсязі.

Обговорення отриманих результатів. Людям похилого віку для збереження фізичного та когнітивного здоров'я необхідна збалансована рухова активність, яка враховує їх психофізичні особливості й потреби, спрямована на призупинення процесів передчасного старіння [2, 3]. Проте інволюційні зміни серцево-судинної системи, опорно-рухового апарату та інших систем не дозволяють їм виконувати інтенсивні та технічно складні фізичні вправи, що можуть викликати перенапруження організму і стати поштовхом до негативних змін в ньому. Це викликає відчуття страху, зменшує і так низьку активність пацієнтів та збільшує ризик розвитку саркопенії та СА. Тому у цей період життя на перше місце виходять оздоровчо-відновлювальна та профілактична спрямованості фізичної активності, що здійснюються під контролем фахівців, зокрема, фізичних терапевтів. Крім того, можна виділити додаткові переваги занять кінезітерапії [3-5, 8] − розвиваючу, пізнавальну, творчу, комунікативну спрямованості, оскільки рухова активність в цьому віці повинна носити комплексний характер і сприяти не тільки зміцненню здоров'я, але й полегшувати процес соціальної інтеграції осіб похилого віку на тлі несприятливих економічних перетворень в нашій країні.

Основна мета фізичної терапії в старшому віці на рівні домену Міжнародної класифікації функціонування «Участь» − це підвищення фізичних якостей та збереження психічного статусу людини, що має асоційовані з віком відхилення в стані здоров'я, і, тим самим, сприяння продовженню активного періоду життя за рахунок забезпечення

оптимального режиму функціонування фізичних та розумових здібностей.

Розвиток СА, що виникає на тлі коморбідої патології, супроводжується зниженням фізичної та функціональної активності, адаптаційного і відновного резерву організму, підвищує ризик розвитку несприятливих наслідків [12, 14]. Тому реабілітація пацієнтів з синдромом СА має бути направлена на відновлення або підтримання якомога високого рівня функціональної активності і має включати заходи, спрямовані на корекцію самого синдрому СА та корекцію наявних хронічних захворювань з урахуванням наявності його наявності.

При створенні програми ФТ для пацієнтів похилого віку з МС ми керувалися наступними положеннями [2, 3, 13]. Важливим було збереження або нарощування м'язової маси, підтримання фізичної активності, профілактика падіння, що можливо тільки за рахунок фізичних вправ для гнучкості, балансу і витривалості. Кінезітерапію реалізували у формі індивідуалізованих програм, яка були розроблені за результатами реабілітаційного обстеження, на тривалий термін з подальшою безстрокової її корекцією і продовженням. У програмі враховували особливості конкретних умов і місця проживання пацієнта, можливості оточення. Корекцію мальнутріції та рівня глюкози в крові здійснювали за рахунок достатнього вживання повноцінного білка, легкозасвоюваних вітамін-вмінщуючих продуктів та зменшення кількості швидких вуглеводів. Специфікою програм реабілітації для осіб похилого віку є врахування ризику когнітивних дисфункцій. Це положення ми реалізовували за рахунок елементів когнітивного тренінгу, ерготерапії, освіти пацієнтів та їх родини.

Ще однією особливістю стало те, що ефективність ФТ у пацієнтів з синдромом СА і МС оцінювали на підставі поліпшення функціональних можливостей, не акцентуючись на зниженні ваги, оскільки індекс маси тіла не є показовим для корекції саркопенічного ожиріння [16, 17].

Висновки

1. У осіб похилого віку з старечою астенією та метаболічним синдромом виявлено високий ризик падіння та статистично значуще відставання параметрів фізичного статусу – координації, рівноваги, сили, гнучкості, витривалості, спритності від своїх однолітків, що підвищує ризик несприятливих наслідків для здоров'я, втрати автономності та смерті.
2. Застосування засобів фізичної терапії (кінезітерапії, нутрітивної корекції, масажу, освіти пацієнта та його родини, елементів ерготерапії та когнітивного тренінгу) призвело до статистичного значущого покращення фізичних якостей у осіб похилого віку з МС та СА, зменшення інтенсивності ознак старечої астенії; нівелювання у них ризику падіння.
3. Низький рівень терапевтичного/реабілітаційного альянсу призвів до незадовільного виконання або невиконання наданих рекомендації особам похилого віку з СА та МС та асоціюється із відсутністю покращення фізичного статусу та високим ризиком падіння.
4. Засоби фізичної терапії доцільно включати в програми реабілітації хворих похилого віку з коморбідною патологією – старечою астенією та метаболічним синдромом.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичному визначенні впливу розробленої програми фізичної терапії на показники МС у хворих похилого віку з МС та СА.

References

1. British Geriatrics Society. Fit for Frailty. Consensus best practice guidance for the care of older people living with frailty in community and outpatient settings [Internet]. 2014 Jun. Available from: http://www.bgs.org.uk/campaigns/fff/fff_full.pdf
2. Morley JE, Vellas B, van Kan GA, Anker SD, Bauer JM, Bernabei R, at al. Frailty consensus: a call to action. *J Am Med Dir Assoc*. 2013 Jun; 14(6): 392-7. doi: 10.1016/j.jamda.2013.03.022
3. Turner G, Clegg A; British Geriatrics Society; Age UK; Royal College of General Practioners. Best practice guidelines for the management of frailty: a British Geriatrics Society, Age UK and Royal College of General Practitioners report. *Age Ageing*. 2014 Nov; 43(6): 744-7. doi: 10.1093/ageing/afu138
4. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Reportof a WHO Consultation (WHO Technical Report Series 894). Available from: http://www.who.int/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en
5. Lazareva O, Aravitska M, Andrieieva O, Galan Y, Dotsyuk L. Dynamics of physical activity status in patients with grade I-III obesity in response to a physical rehabilitation program. *Journal of Physical Education and Sport*. 2017; 17(3): 1960-5. doi: 10.7752/jpes.2017.03193
6. 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 of non-compliance of obese patients]. *Sportyvna medytsyna i fizychna reabilitatsiya*. 2019; 2: 51-58. [Ukrainian] doi: 10.32652/spmed.2019.2.51-58

7. Kuk JL, Ardern CI. Influence of age on the association between various measures of obesity and all-cause mortality. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 2077-2084. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02486.x
8. Chau D, Cho LM, Jani P, St Jeor ST. Individualizing recommendations for weight management in the elderly. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 27-31. doi: 10.1097/MCO.0b013e3282f31744
9. George K, Alberti M M , Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome - a new worldwide definition. *Lancet*. 2005 Sep 24-30; 366(9491): 1059-62. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001; 285: 2486-97. doi: 10.1001/jama.285.19.2486
11. Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, Visser M, Kritchevsky SB, Ferrucci L. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008; 11: 693-700. doi: 10.1097/MCO.0b013e328312c37d
12. Fried L P, Tangen C M, Walston J, Newman A B, Hirsch C, Gottdiener J, et al. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. Frailty in older adults: evidence for a phenotype. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2001 Mar; 56(3): M146-56. doi: 10.1093/gerona/56.3.m146
13. White Book on Physical and Rehabilitation Medicine (PRM) in Europe. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2018 Apr; 54(2): 125-321.
14. Schott AM, Cormier C, Hans D, Favier F, Hausherr E, Dargent-Molina P, et al. How hip and whole-body bone mineral density predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *Osteoporos Int*. 1998; 8(3): 247-54. PMID: 9797909. doi: 10.1007/s001980050061
15. A strategy to prevent chronic disease in Europe. A focus on public health action. The CINDI vision. WHO, 2004. Available from: https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cancer/publications/pre-2009/a-strategy-to-prevent-chronic-disease-in-europe.-a-focus-on-public-health-action.-the-cindi-vision
16. Miller SL, Wolfe RR. The danger of weight loss in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2008; 12: 487-491. doi: 10.1007/BF02982710
17. Stessman J, Jacobs JM, Ein-Mor E, Bursztyn M. Normal body mass index rather than obesity predicts greater mortality in elderly people: the Jerusalem longitudinal study. *J Am Geriatr Soc*. 2009; 57: 2232-2238. doi: 10.1111/j.1532-5415.2009.02567.x
18. Guralnik JM, Simonsick EM, Ferrucci L, Glynn RJ, Berkman LF, Blazer DG, et al. A short physical performance battery assessing lower extremity function: association with self-reported disability and prediction of mortality and nursing home admission. *J Gerontol*. 1994; 49(2): M85-94. doi: 10.1093/geronj/49.2.m85
19. Rikli RE, Jones CJ. *Senior Fitness Test Manual*. Champaign, IL: Human Kinetics; 2013.
20. Berg K, Wood-Dauphinée Sh, Williams JI, Gayton D. Measuring balance in the elderly: preliminary development of an instrument. *Physiotherapy (Canada).* 1989; 41(6): 304-311.

УДК 615.825: 613.25 + 616.89-008.454 + 616.56.52-08

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОРРЕКЦИИ СРЕДСТВАМИ ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ РИСКА ПАДЕНИЯ И ФИЗИЧЕСКОГО СТАТУСА ЛИЦ ПОЖИЛОГО ВОЗРАСТА СО СТАРЧЕСКОЙ АСТЕНИЕЙ И МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

Коваль Н. П., Аравицкая М. Г.

Резюме. Постоянное увеличение доли нетрудоспособного или частично нетрудоспособного населения пожилого возраста и, соответственно, больных этого возрастного контингента, приводит к необходимости реабилитации и физической терапии лиц с гериатрическими синдромами и разнообразной коморбидной патологией.

Цель − определение эффективности программы физической терапии по динамике показателей риска падения и физического статуса у лиц пожилого возраста со старческой астенией и метаболическим синдромом.

Методы. Обследовано 96 пожилых людей. Контрольную группу составили лица без метаболического синдрома и с отсутствием старческой астении. Основную группу 1 составили лица с МС и старческой астенией, которые не изъявили желания сотрудничать с физическим терапевтом и / или самостоятельно активно улучшать уровень своего здоровья (низкий уровень терапевтического альянса). Им предоставлялись рекомендации по программе ВОЗ CINDI (модификация питания, расширение бытовой и тренировочной физической активности). В основную группу 2 включали пациентов, которые выявили согласие к активным действиям по улучшению состояния собственного здоровья под контролем физического терапевта (высокий уровень терапевтического альянса). Для них была разработана программа физической терапии с применением кинезитерапии, массажа, нутритивной коррекции, образования пациента и его семьи, элементов когнитивного тренинга и эрготерапии продолжительностью 1 год.

Динамику состояния оценивали по результатам короткой батареи тестов физической активности (The Short Physical Performance Battery), кистевой динамометрии Фитнес-теста для старших лиц (Senior Fitness Test), Шкалы баланса Берг (Berg Balance Scale).

У лиц пожилого возраста со старческой астенией и метаболическим синдромом выявлен высокий риск падения (по результатам короткой батареи тестов физической активности и шкале Берг) и статистически значимое отставание параметров физического статуса (координации, равновесия, силы, гибкости, выносливости, ловкости − по параметрам Фитнес-теста для старших лиц, кистевой динамометрии, короткой батареи тестов физической активности) от своих сверстников, что повышает риск неблагоприятных последствий для здоровья, потери автономности и смерти. Применение средств физической терапии у лиц основной группы 1 привело к статистически значимому улучшению физических качеств, уменьшению интенсивности признаков старческой астении; нивелирования в них риска падения. Низкий уровень терапевтического альянса лиц основной группы 2 привел к неудовлетворительному выполнению или невыполнению предоставленных рекомендации и ассоциируется с отсутствием улучшения их физического статуса и высоким риском падения.

Средства физической терапии целесообразно включать в программы реабилитации больных пожилого возраста с коморбидной патологией - старческой астенией и метаболическим синдромом.

Ключевые слова: реабилитация, старший возраст, ожирение, инсулинорезистентность, артериальная гипертензия, гериатрия.

UDC 615.825:613.25+616.89-008.454+616.56.52-08

Effect of Physical Therapy on Fall-Risk and Physical Status in Older Adults with Frailty and Metabolic Syndrome

Koval N. P., Aravitska M. G.

Abstract. The constant increase in the proportion of the disabled or partially disabled elderly population and, accordingly, patients of this age contingent, leads to the need for rehabilitation and physical therapy of persons with geriatric syndromes and various comorbid pathologies.

The purpose of the study was to determine the effectiveness of a physical therapy program based on the dynamics of indicators of the fall-risk and physical status in older adults with frailty syndrome and metabolic syndrome.

Material and methods. 96 older adults were examined. The control group consisted of persons without metabolic syndrome and without frailty syndrome. The main group 1 consisted of persons with metabolic syndrome and frailty syndrome who did not express a desire to cooperate with a physical therapist and / or actively improve their health on their own (low level of therapeutic alliance). They were provided with recommendations on the WHO CINDI program (diet modification, extension of household and training physical activity). Main group 2 included patients who showed consent to take active steps to improve their own health under the supervision of a physical therapist (high level of therapeutic alliance). We developed a physical therapy program for them using kinesitherapy, massage, nutritional correction, education of the patient and his family, elements of cognitive training and occupational therapy for one year. The dynamics of the state was assessed according to the results of the Short Physical Performance Battery, hand dynamometry, Senior Fitness Test, the Berg Balance Scale.

Results and discussion. Older adults with metabolic syndrome and frailty syndrome demonstrated a high fall-risk (according to the results of a Short battery of physical activity tests and the Berg scale) and a statistically significant lag in physical status parameters (coordination, balance, strength, flexibility, endurance, agility) according to the parameters of the Senior Fitness Test, hand dynamometry, Short battery of physical activity tests) from their peers. These results increase the risk of adverse health effects, loss of autonomy and death. The use of physical therapy in main group 1 subjects led to a statistically significant ($p<0.05$) improvement in physical qualities, a decrease in the intensity of frailty signs; leveling the fall-risk in them. The low level of therapeutic alliance of persons in the main group 2 led to unsatisfactory fulfillment or non-fulfillment of the recommendations provided and is associated with a lack of improvement in their physical status and a high fall-risk.

Conclusion. It is advisable to include physical therapy means in the rehabilitation programs for elderly patients with comorbid pathology of frailty and metabolic syndrome.

Keywords: rehabilitation, older age, obesity, insulin resistance, arterial hypertension, geriatrics.

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

Стаття надійшла 19.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ПОГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

DOI: 10.26693/jmbs05.06.292
УДК 575.1.088-053.31: 616](477)
Омельченко Е. М., Полька О. О., Карамзіна Л. А.

НЕОНАТАЛЬНИЙ СКРИНІНГ МОНОГЕННОЇ ПАТОЛОГІЇ В УКРАЇНІ

ДУ «Інститут громадського здоров'я ім. О. М. Марзєєва НАМН України», Київ, Україна

elomelchenko@ukr.net

Збір даних епіднагляду щодо вроджених вад і програм досліджень, що проводяться в усьому світі для вивчення і попередження вроджених вад, а також пом'якшення їх наслідків здійснює Міжнародний довідково-інформаційний центр з епіднагляду та досліджень в області вроджених вад. В Україні збір даних поширеності вроджених вад розвитку здійснює національний профільний регулятор – Міністерство охорони здоров'я.

Існує спектр чинників ризику, що підвищують поширеність генетичних вроджених вад, які призводять до неонатальної та дитячої смертності, розумової відсталості і довічної інвалідності. Уникнути подібних ризиків допомагають скринінгові програми, серед яких – неонатальний генетичний скринінг. На сьогодні в Україні подібне обстеження зі стійким результатом виявлення ведеться тільки по 3 захворюванням: фенілкетонурія, гіпотиреоз, муковісцидоз.

Була проведена оцінка результатів скринінгу спадкової патології новонароджених в Україні за 10-річний період: з 2010 по 2019 роки. Інформаційною базою слугували дані офіційної медичної статистики. З 4308100 живонароджених неонатальним генетичним скринінгом було охоплено загалом 9199817 новонароджених. Наявність генетичної патології підтверджено у 1313 дітей.

Зменшення кількості народження дітей з вродженими вадами розвитку можливо в умовах дії державних програм, спрямованих на зниження факторів ризику, що викликають вроджені аномалії, а також проведення профілактичних заходів. Основна мета такої програми – прогнозування динаміки генетичного навантаження серед населення для розробки необхідних медико-соціальних заходів.

Поліпшення ситуації можливе через залучення високих технологій, що дозволяють розширити панель генетичного скринінгу для початку раннього лікування і зниження негативних результатів.

Ключові слова: вроджена патологія, неонатальний скринінг.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР «Наукове обґрунтування застосування показників неінфекційної захворюваності для оцінки потенціалу здоров'я населення в системі громадського здоров'я», № державної реєстрації 0118U003702, шифр АМН.16.18.

Вступ. Міжнародна класифікація хвороб (МКХ-10) трактує вроджені аномалії як цілий ряд порушень розвитку: хромосомні аберації, спадкові порушення обміну, внутрішньоутробні інфекції з ураженням плода, внутрішньоутробна затримка розвитку, розумова відсталість, вроджені імунологічні порушення і вроджені пухлини, а також вроджені вади розвитку (ВВР), які являють собою стійкі структурні або морфологічні дефекти органу або його частини, що виникають внутрішньоутробно і порушують функцію цього органу.

За даними ВООЗ, щорічно 5-8% новонароджених з'являються на світ з різними вродженими чи спадковими дефектами. Майже 40% ранньої дитячої смертності частково або повністю обумовлено спадковою патологією. При цьому частка важких форм у структурі спадкових хвороб становить приблизно 2%. Зростає внесок спадкової патології до структури причин дитячої інвалідності і захворюваності серед дітей, що госпіталізовані до лікарень загального профілю [1].

Так, у публікації 2020 р. [2] щодо глобальної розповсюдженості фенілкетонурії (ФКУ) на основі систематичного огляду і мета-аналізу за період 1964-2007 рр. встановлено, що найвищу розповсюдженість ФКУ спостерігали у Туреччині (38,13), а найнижчу – у Таїланді (0,3) у програмах неонатального скринінгу. На думку авторів цього довготривалого дослідження подібна різниця рівнів поширеності захворювання можлива за рахунок від-

мінностей у кількості кровноспоріднених шлюбів у різних регіонах, порогових значеннях фенілаланіну і розмірах вибірки.

Історія скринінгу новонароджених на генетичні хвороби почалася у другій половині минулого століття, коли R. Guthrie [3] і R. MacCready [4] в штаті Массачусетс організували тестування дітей на ФКУ шляхом збору бланків з фільтрувального паперу із сухими плямами крові від кожного новонародженого.

З того часу почали здійснювати скринінгові тестування немовлят щодо виявлення хронічних спадкових захворювань. Цінність скринінгового тесту полягає у фіксації таких розладів, коли подальше втручання після досимптомного їх виявлення поліпшить результат.

Вживають різні тлумачення скринінгу. Наведемо сформульоване у доповіді Національного скринінгового комітету 2000 р.: скринінг — це послуга у галузі охорони здоров'я, яка полягає в тому, що представникам конкретної популяції, які не обов'язково розуміють, що вони схильні до захворювання або вже страждають хворобою чи мають її ускладнення, пропонується діагностичний тест, в разі виявлення патології буде надана медична допомога [5].

У даний час масовий скринінг новонароджених проводиться у 52 країнах світу й зокрема, у США – на 45 нозологій, в Німеччині – на 14, у Великобританії – на 5, в Росії – на 5 (фенілкетонурія, вроджений гіпотиреоз – ВГ, адреногенітальний синдром – АГС, галактоземія – ГАЛ, муковісцидоз – МВ).

ФКУ, МВ, ГАЛ, АГС і ВГ відносяться до таких патологій, при яких своєчасно розпочате лікування здатне запобігти розвитку важких проявів захворювання й подальшої глибокої інвалідизації.

В Україні програми з комплексної профілактики генетичної патології потребують розвитку та вдосконалення. На виконання низки наказів МОЗ України [6-8] на даний час усім новонародженим у пологових будинках проводять неонатальний скринінг на наявність таких захворювань як ФКУ, гіпотиреоз (ГТ), МВ, АГС. Указом Президента України від 11.05.2019 [9] запроваджено додаткові соціальні гарантії для родин, які виховують дітей з тяжкими ВВР.

Мета дослідження – оцінити результати скринінгу моногенної патології серед новонароджених в Україні.

Матеріал і методи дослідження: матеріалом слугували дані державної офіційної статистики, застосовані методи – аналітичні.

Результати дослідження та їх обговорення. Ретроспективний аналіз проводили за даними ДЗ «Центр медичної статистики МОЗ України».

У документах Незалежної експертної групи Європейської комісії ЄС та інших міжнародних організацій використовується широке визначення поняття «генетичне тестування». Під цим поняттям необхідно розуміти «будь-який тест, що виявляє генетичні дані (генетичну інформацію)» [10, 11]. Генетична інформація (ГІ) – дані «про характеристики окремих осіб, отримані шляхом аналізу нуклеїнових кислот чи іншого наукового аналізу» [12], що є частиною спектра інформації про здоров'я.

До аналізу були залучені дані офіційної статистики (Ф492350 МОЗ України) за десятирічний період (2010-2019 рр.) програми скринінгу новонароджених на такі ВВР, як фенілкетонурія, гіпотиреоз, муковісцидоз. Статистичні спостереження щодо галактоземії (ГАЛ) і адреногенітального синдрому (АГС) за цей період були неповними, що стало критерієм виключення їх з аналізу.

За період 2010-2019 років в Україні народилось 4308100 дітей. Річні показники народжуваності варіювали від найменшого 308800 у 2019 р. до найбільшого 520700 осіб у 2012 р. (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Кількість живонароджених, яких охоплено неонатальним скринінгом з підтвердженою генетичною патологією в Україні за період 2010-2019 рр. (осіб)

Роки	Народилось живими	Охоплено неонатальним скринінгом			Підтверджено наявність генетичної патології
		ФКУ	ГТ	МВ	
2010	497700	439187	412454	0	135
2011	502600	461328	417002	0	139
2012	520700	459920	448483	333826	165
2013	503700	505091	527028	491211	188
2014*	465900	372470	321876	220563	129
2015*	411800	362242	269031	239865	117
2016*	397000	357647	356025	29215	115
2017*	364000	310876	299204	0	97
2018*	335900	292915	291783	112552	101
2019*	308800	296654	294606	276763	127
ВСЬОГО	4308100	3858330	3637492	1703995	1313

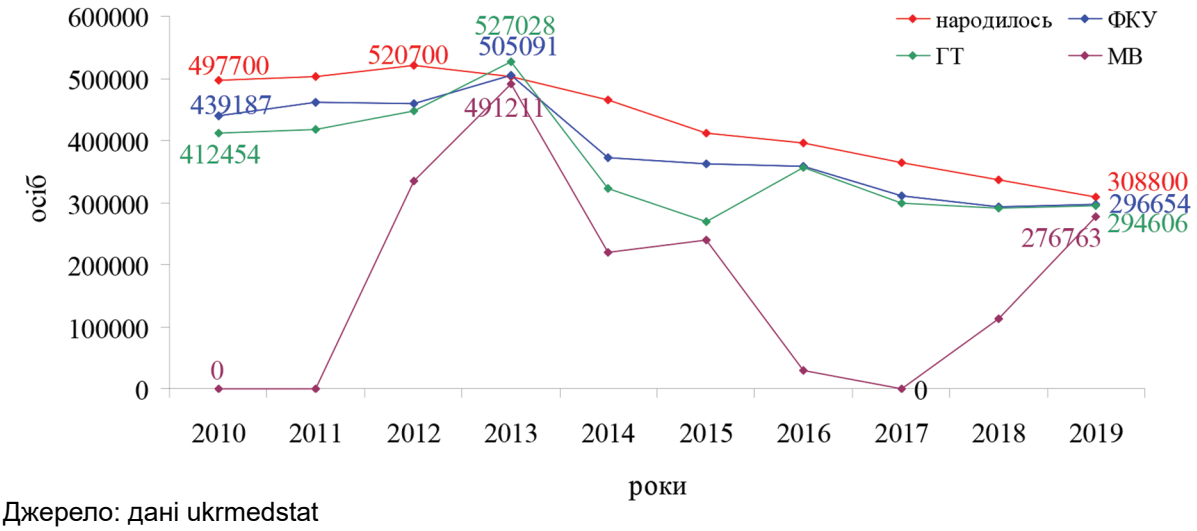
Джерела: http://www.ukrstat.gov.ua, дані наведені станом на 01 січня; ukrmedstat

Примітка: * без урахування тимчасово окупованої території Автономної Республіки Крим, м. Севастополя та частини тимчасово окупованих територій у Донецькій та Луганській областях

Неонатальним скринінгом на ФКУ, ГТ, МВ протягом вказаного періоду спостереження було охоплено загалом 9199817 новонароджених (від ≈40% на МВ до ≈90% на ФКУ). За цей період зареєстровано 1313 дітей з вродженими захворюваннями, що були відібрані для аналізу. По окремих роках показники щодо зареєстрованих патологій відрізнялись майже в два рази, 188 у 2013 році проти 97 у 2017 році.

Установлено, що перше місце по показниках поширеності займає ФКУ, наступні – ГТ та МВ. Результати дослідження новонароджених за період спостереження 2010-2019 рр. наведені у **табл. 1, рис. 1**.

Базовими даними для аналізу (**рис. 1**) був рівень народжуваності (червона крива). Рівні скринінгу відібраних для аналізу патологій характеризувались різними профілями конфігурацій. Подібним за конфігурацією до рівня народжуваності була крива показників ФКУ (синього кольору). Результати тестування на ГТ відрізнялися від тестування на ФКУ до 2016 року, але в 2016-2019 рр. вони подібні. Процес тестування на МВ (крива вишневого кольору) розпочався лише у 2011 р., і вже у 2013 році за кількістю протестованих новонароджених практично зрівнявся із значеннями протестованих на ФКУ, ГТ. У 2014 році кількість протестованих новонароджених на МВ скоротилася приблизно на 50%, з подальшим падінням динаміки до нульової позначки у 2017 році. Далі відбулась активізація процесу тестування і в кінці періоду спостереження показник протестованих новонароджених у 2019 році наблизився до рівня протестованих на ФКУ і ГТ. Перевищення кількості тестувань на ГТ над кількістю народжених пояснюється фактом переперевірки тесту.



Джерело: дані ukrmedstat

Рис. 1. Динаміка охоплення неонатальним скринінгом новонароджених за період 2010-2019 рр.

Як вважають автори під керівництвом проф. О. Я. Гречаніної [13], в Україні сформувалася стрункa система профілактики спадкових хвороб:

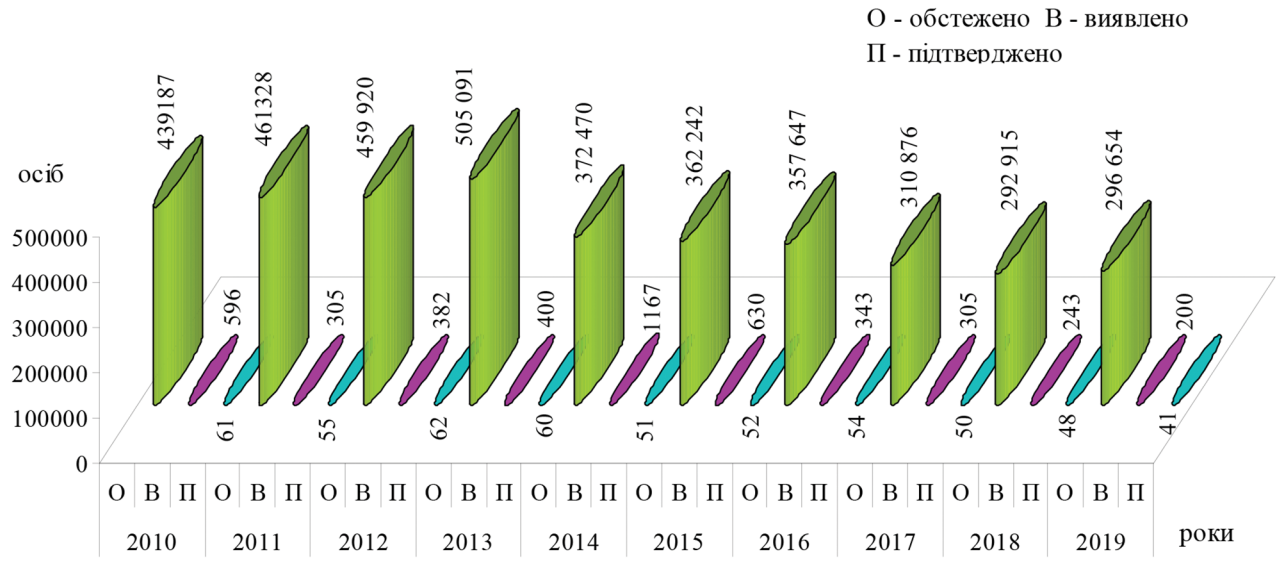
- медико-генетичне консультування;
- преконцепційна профілактика;
- пренатальна діагностика;
- масовий скринінг новонароджених на спадкові хвороби, які піддаються дієтичній та лікарській корекції,
- диспансеризація хворих і членів їх сімей.

Упровадження цієї системи забезпечує зниження частоти народження дітей з ВВР і спадковими хворобами на 60-70%.

Офіційні дані медичної статистики свідчать, що упевненість у подібному твердженні може бути актуальним щодо виявлення ФКУ, ГТ та МВ з позицій валідності (**рис. 2, 3, 4**).

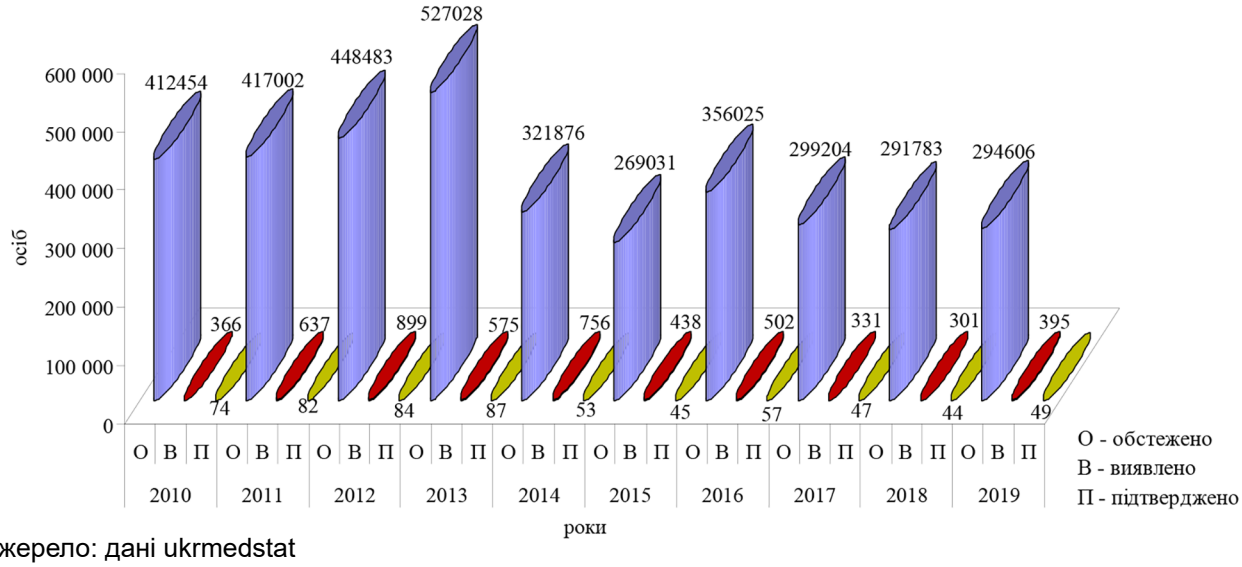
Тестування новонароджених на ФКУ протягом 2010-2019 рр. охопило 3858330 новонароджених (**рис. 2**). Діагноз підтверджено у 534 дітей. Аналіз динаміки показав, що кількість обстежених малюків поступово знижувалась від первинного значення в 2010 р., і становила 65,54% його значення у 2019 р. Показник виявлень патології також мав спадну тенденцію, і становив 33,55% у 2019 р від первинного значення у 2010 р.

У 2010-2019 рр. скринінгом на ГТ було охоплено 3637492 новонароджених, з підтвердженим діагнозом у 622 дітей. Розподіл показників протестованих на ГТ дітей по роках мав «зубчасту» конфігурацію. Кількість обстежених малюків протягом усього періоду спостереження поступово знижувалася до рівня 71,43% у 2019 р від первинного значення у 2010 р. Показник виявлень патології у 2019 р. перевищував первинне значення 2010 року майже на 8% за рахунок ретестувань. Кількість виявлення хворих становила у 2019 р. 66,21% відносно показника 2010 року (**рис. 3**).



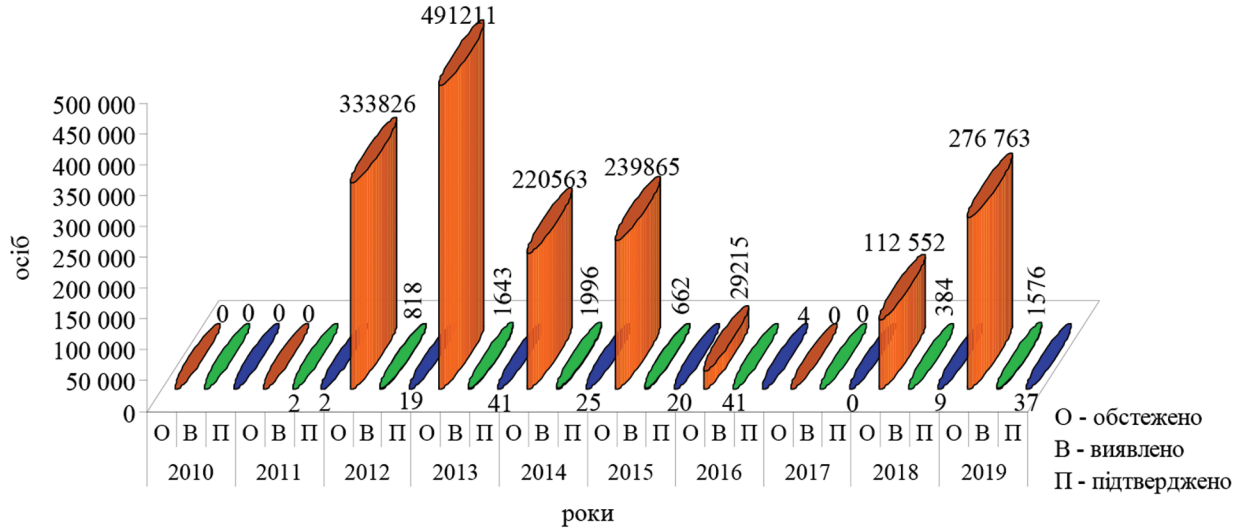
Джерело: дані ukrmedstat

Рис. 2. Показники скринінгу новонароджених на фенілкетонурію (Україна) в динаміці 2010-2019 років



Джерело: дані ukrmedstat

Рис. 3. Показники скринінгу новонароджених на гіпотиреоз (Україна) в динаміці 2010-2019 років



Джерело: дані ukrmedstat

Рис. 4. Показники скринінгу новонароджених на муковісцидоз (Україна) в динаміці 2010-2019 років

Процес тестування новонароджених на МВ носив уривчастий характер: показники 2010, 2011 і 2017 років були відсутні. Загалом скринінгом на МВ були охоплені 1703995 новонароджених, діагноз підтвердили у 153 дітей (**рис. 4**). Точна частота МВ в Україні не встановлена.

Схожі тенденції спостерігаються й у інших незалежних країнах – республіках колишнього Радянського Союзу [14-18].

Актуальним вважається навчання і профілактична робота серед потенційних батьків, проведення преконцепційного генетичного консультування, повне охоплення пренатальним скринінгом вагітних і активна діяльність етичних комісій дозволять знизити частоту народжень дітей з ВВР. Генетичні дослідження на етапі планування вагітності є дієвим інструментом у виявленні людей, схильних до ризику розвитку порушень здоров'я та народження хворих дітей.

На думку групи дослідників з Wadsworth Center (Нью-Йорк, США) [19] та [20], розвиток науки про скринінг новонароджених, особливо з урахуванням нових технологій, надання нових видів інформації (генетичної та фізіологічної) щодо кожного нового стану, можливий тільки із залученням пілотних програм.

У той же час збільшення тривалості життя пацієнтів в останній період досягнуто завдяки ранній діагностиці захворювань взагалі і на ВВР зокрема, а також відпрацюванню тактики спостереження за таким контингентом пацієнтів.

Основне призначення генетичного тестування при широко поширених захворюваннях – оцінка ризику розвитку захворювання і визначення індивідуальних заходів для його запобігання серед осіб з високим ризиком. Можливість генетичного тестування надає змогу радикальних змін у підходах до діагностики, лікування й профілактики багатьох захворювань людини.

Висновки. За даними проведеного дослідження встановлено:

1. Серед 4308100 новонароджених у 2010-2019 рр неонатальним генетичним скринінгом було охоплено на ФКУ – 89,56%, на ГТ – 84,43%, на МВ – 39,55% малюків.
2. За період 2010-2019 рр. в Україні зареєстровано 1313 новонароджених з підтвердженою спадковою патологією обміну речовин. Найпоширенішими є ФКУ, ГТ і МВ.
3. Генетичний скринінг є ефективним інструментом виявлення вроджених порушень обміну речовин.
4. За умов дії державних програм профілактики генетичної патології, можливо прогнозувати зменшення народження дітей зі спадковими захворюваннями.

Перспективи подальших досліджень полягають у створенні державної програми масового обстеження на спадкові хвороби. Основна мета такої програми – прогнозування динаміки генетичного навантаження серед населення для розробки необхідних медико-соціальних заходів.

References

1. WHO. Congenital anomalies [Electronic resourse]. Available from: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/congenital-anomalies/en
2. Shoraka HR, Haghdoost AA, Baneshi MR, Bagherinezhad Z, Zolala F. Global prevalence of classic phenylketonuria based on Neonatal Screening Program Data: systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Pediatr.* 2020: 63(2): 34-43. doi: 10.3345/kjp.2019.00465
3. Guthrie R. Screening for 'inborn errors of metabolism' in the newborn infant - a multiple test program. *Birth defects Original Article Series IV*. 1962: 92-98.
4. MaCcready RA, Hussey MG. Newborn phenylketonuria detection program in Massachusetts. *Am J Public Health Nations Health*. 1964: 54: 2075-81. doi: 10.2105/AJPH.54.12.2075
5. *Health Departments of the United Kingdom. Second Report of the National Screening Committee*. London: Department of Health; 2000. 26 p.
6. *Nakaz MOZ Ukrayiny № 457 vid 13.11.2001*. Pro zakhody shchodo udoskonalennya medychnoyi dopomogy khvorym na fenilketonuriyu v Ukrayini [On measures to improve medical care for patients with phenylketonuria in Ukraine]. [Ukrainian]. doi: 10.1097/00019616-200111000-00005
7. *Nakaz MOZ Ukrayiny № 641/84 vid 31.12.2003*. Pro udoskonalennya medyko-genetychnoyi dopomogy v Ukrayini [On the improvement of medical and genetic care in Ukraine]. [Ukrainian]
8. *Nakaz MOZ Ukrayiny № 221 vid 23.03.2012*. Pro zatverdzhennya Tymchasovogo poryadku provedennya skryningu novonarodzhenykh na adrenogenitalnyy syndrom, mukovistsydoz i otsinky yogo rezultativ [On approval of the Interim Procedure for screening newborns for adrenogenital syndrome, cystic fibrosis and evaluation of its results]. [Ukrainian]
9. *Ukaz Prezydenta Ukrayiny №214/2019 vid 11.05.2019.* Pro dodatkovi zakhody shchodo derzhavnoyi pidtrymky sim'yi, okhorony materynstva, batkivstva ta dytynstva [On additional measures for state support of the family, maternity, fatherhood and childhood]. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/214/2019#Text

10. Evropeyskaya Komyssiya. Nezavysymaya ekspertnaya gruppa. *25 rekomendatsyy po etyke, yurydycheskym y sotsyalnym posledstvyyam genetycheskogo testyrovanyya* [25 recommendations on ethics, legal and social consequences of genetic testing]. Luxemburg: Office for Official Publications of European Communities; 2004. 26 s. [Russian]
11. European Commission. The Independent expert group. *Ethical, legal and social aspects of genetic testing: research, development and clinical application*. Luxemburg: Office for Official Publications of European Communities; 2004. 100 p.
12. UNESCO International Bioethics Committee. *International Declaration on Human Genetic Data*. Paris; 2003. 12 p.
13. Grechanina OYa, Grechanina YuB, Ozerova LS, Zdybska OP, Molodan LV, Bugayova OV, et al. *Medychna genetyka (samostiyna pidgotovka studentiv)* [Medical genetics (independent training of students)]. Navchalnyy posibnyk. Kharkiv: KhNMU; 2010. 190 s. [Ukrainian]
14. Paramonova NS, Petrovych SA, Karpovych EA, Markevych AT. Chastota vstrechaemosty vrozhdennykh porokov razvytyya ploda v Grodnenskoy oblasty y vozmozhnosty ykh korrektsyy [Frequency of congenital malformations of the fetus in the Grodno region and the possibility of their correction]. V: Paramonova NS, otv redaktor. *Sovremennoe sostoyanye zdorovya detey: sb mat IV regyon nauch-prakt konf s mezhdunar uchastyem; 2015 Apr 14-16*. Grodno: GrGMU; 2016. 2016: 196-198. [Russian]
15. Turdalyeva BS, Tashenova GT, Koshymbekov MK, Yemberdyev AM, Sharypov MK. Profylaktyka vrozhdennykh porokov razvytyya u detey v Respublyke Kazakhstan [Prevention of congenital malformations in children in the Republic of Kazakhstan]. *Vestnyk KazNMU*. 2018; 1: 411-413. [Russian]
16. Ershova-Pavlova AA, Karpenko GA, Rynkevych EP, Slavshchyk AA, Khmel RD, Naumchyk YV, et al. Systema monytorynga v otsenke narushenyy embryonalnogo razvytyya v populyatsyy Belarusy [Monitoring system in the assessment of embryonic development disorders in the population of Belarus]. *Sb trudov III Mezhdunarodnoy konferentsyy «Genetyka y byotekhnologyya XXI veka: problemy, dostyzhenyya, perspektyvy», posvyashchennaya 115-letyyu so dnya rozhdenyya akademyka AR Zhebraka, XI sezda Belorusskogo obshchestva genetykov y selektsyonerov*. 2016. s. 65. [Russian]
17. Mokhyreva LA, Cherepkova EA, Emelyanova EV, Kyseleva MM. Skrynyng dyagnostyka kak effektyvnoe sredstvo vyyavlenyya porokov rannego razvytyya [Screening diagnosis as an effective means of detecting defects in early development]. In: *Rezultaty sovremennykh nauchnykh yssledovanyy y razrabotok*. Minsk: Vydavetstva «Navukovy svet»; 2017. s. 214-220. [Russian]
18. Tebyeva YS, Lagkueva FK, Logachev MF. Opyt myrovoy y otechestvennoy praktyky neonatalnogo skrynynga na nasledstvennye zabolevanyya [Experience of world and domestic practice of neonatal screening for hereditary diseases]. *Pedyatryya*. 2012: 91(1): 128-132. [Russian]
19. Pass K, Green NS, Lorey F, Comeau AM. Pilot programs in newborn screening. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*. 2006; 12 (4): 293-300. doi: 10.1002/mrdd.20122
20. Zakharova EYu, Izhevskaya VL, Baydakova GV, Ivanova TA, Chumakova OV, Kutsev SI. Massovyy skrining na nasledstvennye bolezni: klyuchevye voprosy [Newborn screening for inherited metabolic diseases: key issues]. *Medical Genetics*. 2017; 16(10): 3-13. [Russian]

УДК 575.1.088-053.31: 616](477)

НЕОНАТАЛЬНЫЙ СКРИНИНГ МОНОГЕННОЙ НАСЛЕДСТВЕННОЙ ПАТОЛОГИИ В УКРАИНЕ

Омельченко Э. М., Полька Е. А., Карамзина Л. А.

Резюме. Сбор данных эпиднадзора в отношении врожденных пороков и программ исследований, проводимых во всем мире, для изучения и предупреждения врожденных пороков, а также смягчения их последствий осуществляет Международный справочно-информационный центр по эпиднадзору и исследованиям в области врожденных пороков. В Украине сбор данных по распространенности врожденных пороков развития осуществляет национальный профильный регулятор – Министерство здравоохранения.

Существует спектр факторов риска, повышающих распространенность генетических врожденных пороков, приводящих к неонатальной и детской смертности, умственной отсталости и пожизненной инвалидности. Избежать подобных рисков помогают скрининговые программы, среди которых – неонатальный генетический скрининг. На сегодня в Украине подобное обследование с устойчивым результатом выявления ведется только по 3 заболеваниям: фенилкетонурия, гипотиреоз, муковисцидоз.

Была проведена оценка результатов скрининга наследственной патологии новорождённых в Украине за 10-летний период: с 2010 по 2019 годы. Информационной базой служили данные официальной медицинской статистики. Из 4308100 живорождённых неонатальным генетическим скринингом были охвачены в общей сложности 9199817 новорожденных. Наличие генетической патологии подтверждено у 1313 детей.

Уменьшение количества рождения детей с врожденными пороками развития возможно в условиях действия государственных программ, направленных на снижение факторов риска, вызывающих врожденные аномалии, а также проведение профилактических мероприятий. Основная цель такой программы – прогнозирование динамики генетической нагрузки среди населения для разработки необходимых медико-социальных мероприятий.

Улучшение ситуации возможно через привлечение высоких технологий, позволяющих расширить панель генетического скрининга для начала раннего лечения и снижения негативных результатов.

Ключевые слова: врожденная патология, неонатальный скрининг.

UDC 575.1.088-053.31: 616](477)

Neonatal Screening for Monogenic Inborn Pathology in Ukraine

Omelchenko E. M., Polka O. O., Karamzina L. A.

Abstract. The International Clearinghouse for Surveillance and Research on Congenital Defects is collecting data from surveillance of birth defects and research programs around the world to investigate, prevent and mitigate birth defects. In Ukraine, data collection on the prevalence of congenital malformations is carried out by the national profile regulator – the Ministry of Health.

There is a spectrum of risk factors that increase the prevalence of genetic birth defects leading to neonatal and infant mortality, mental retardation and lifelong disability. Screening programs, including neonatal genetic screening, help to avoid such risks. Such testing with a stable detection result is carried out only for 3 diseases: phenylketonuria, hypothyroidism, cystic fibrosis today in Ukraine.

The purpose of the study was to evaluate the results of screening for monogenic pathology among newborns in Ukraine.

Material and methods. The results of screening for hereditary pathology of newborns in Ukraine were evaluated over a 10-year period: from 2010 to 2019. The information base was the data of official medical statistics. Out of 4,308,100 live births, 9,199,817 newborns were covered by neonatal genetic screening. The presence of genetic pathology was identified and confirmed at 1313 children.

Results and discussion. According to a group of researchers from the Wadsworth Center (New York, USA), the development of the science of newborn screening, especially with new technologies, providing new types of information (genetic and physiological) for each new condition, is possible only with pilot programs.

During 2010-2019 in Ukraine neonatal genetic screening covered phenylketonuria in 89.56% of newborns, hypothyroidism in 84.43% of newborns, and cystic fibrosis in 39.55% of newborns.

It is necessary to create a state program of mass examination for hereditary diseases that can be treated. The main purpose of such a program is to predict the dynamics of genetic load among the population to develop the necessary medical and social measures.

A decrease in the number of births of children with congenital malformations is possible in the context of government programs aimed at reducing risk factors causing congenital anomalies, as well as taking preventive measures. The main goal of such a program is to predict the dynamics of the genetic load among the population in order to develop the necessary medical and social measures.

Conclusion. In Ukraine today there are no targeted programs for comprehensive prevention of congenital pathology. Improvement of the situation is possible through the involvement of high technologies, allowing to expand the panel of genetic screening to start early treatment and reduce negative results. Genetic screening has been shown to be an effective tool for detecting congenital metabolic disorders.

Keywords: congenital pathology, neonatal screening.

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

Стаття надійшла 24.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ЛЕКЦІЇ

DOI: 10.26693/jmbs05.06.299
УДК 616.523
Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щеблыкина Н. А., Колесова Т. А., Голик Н. В., Сухоставец Е. В.

ГЕРПЕСВИРУСЫ. ЧАСТЬ 1

Харьковский национальный медицинский университет, Украина
diacom1900@yahoo.com

Высокая распространенность вирусов герпеса в человеческой популяции земного шара позволяют рассматривать герпес как общее системное заболевание всего организма. Врачи любой специальности так или иначе сталкиваются с клиническими проявлениями герпетической инфекции у пациентов, а также сами являются группой риска по формированию хронических реактивированных герпетических инфекций.

Герпетические инфекции представляют собой группу инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека. В настоящее время известно 8 видов семейства вируса герпеса, вызывающих различные заболевания человека, которые протекают в острой (при первичном попадании инфекции) или хронической форме.

Семейство герпесвирусов имеет ряд общих свойств, которые отличают их от других вирусов патогенных для человека.

Клинические проявления герпетической инфекции в большей степени зависят от состояния иммунитета зараженного организма, чем от собственно патогенных свойств возбудителя и развиваются только в условиях иммунодефицита, вызванного различными неблагоприятными факторами.

Вирусы герпеса могут передаваться от человека к человеку аэрозольным, контактным, половым и парентеральным путями передачи, а также от матери к плоду или новорожденному, они способны формировать органные повреждения, ослаблять иммунитет организма, могут выступать в роли мутагенов.

Патогенез герпесвирусных инфекций достаточно сложен и изучен не до конца. Для правильного понимания патогенеза заболевания необходимо знать основные этапы репродукции вирусов герпеса в организме человека.

Для диагностики герпетических инфекций используют современные лабораторные методы, которые позволяют получить более полную информацию для постановки точного диагноза: вирусологический метод, метод электронной микроскопии, биологическая проба, полимеразная цепная реакция, методы определения вирусных антигенов, серологические, иммунологические, цитологические и гистологические методы.

Ключевые слова: герпесвирусы, клиника, 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. Одной из актуальных проблем современной медицины является высокая заболеваемость герпесвирусными инфекциями [1, 2].

Высокая распространенность вирусов герпеса в человеческой популяции земного шара, а также их выраженная способность поражать все клетки, ткани и органы человеческого организма (пантропизм) позволяют рассматривать герпес как общее системное заболевание всего организма. Эти факты вызывают необходимость более подробно остановиться на данной группе вирусов [1, 3]. Врачи любой специальности так или иначе сталкиваются с клиническими проявлениями герпетической инфекции у пациентов, а также сами являются группой риска по формированию хронических реактивированных герпетических инфекций, из-за постоянного контакта с пациентами и частыми профессиональными психоэмоциональными перегрузками.

Герпесвирусы (лат. *Herpesviridae*) — большое семейство ДНК-содержащих вирусов, которые вызывают разнообразные болезни у человека [4].

Герпесвирусы – это крупные (от 120 до 300 нм) вирусы с двухцепочечным ДНК – геномом, состоящим из короткого и длинного компонента. Геном окружен белковой оболочкой (капсид), состоящей из одного или более белков, контролируемых ДНК вируса и образует вместе с ней нуклеокапсид. Структура капсида состоит из 162-х капсомеров - одинаковых геометрически правильных белковых структур, которые образуют двадцатиугольник (икосаэдр). Вторая (внешняя) оболочка – это двойной липидный слой (суперкапсид или пеплос), состоящий из полиаминов, липидов и гликопротеиновых шипов (рецепторный аппарат вируса), формирующийся за счет клетки-хозяина и покрывающий нуклеокапсид. Между капсидом и суперкапсидом располагается волокнистая оболочка белковой природы – тегумент. Такие вирусы называются оболочечными (**рис. 1**) [3, 4].

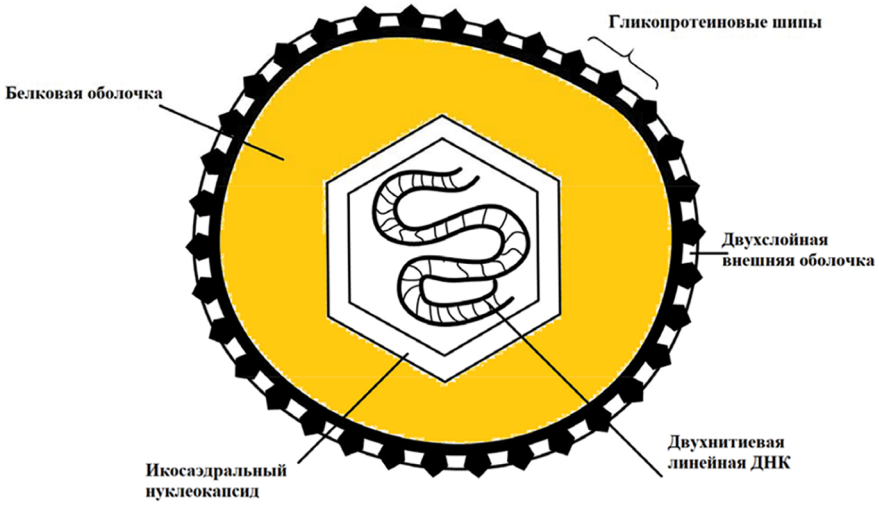


Рис. 1. Схематическое изображения вириона герпесвируса [4]

Герпетические инфекции представляют собой группу инфекционных заболеваний, вызываемых вирусами герпеса человека. В настоящее время известно 8 видов семейства вируса герпеса, вызывающих различные заболевания человека, которые протекают в острой форме при первичном попадании инфекции и в хронической форме: латентной, персистирующей и реактивированной [1, 5, 6].

Клиническая классификация герпесвирусов [7, 4].

1. Вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 1 типа (ВПГ-1) – в острой форме вызывает острый герпетический стоматит (орофациальный герпес), кератоконъюнктивит, лимбический энцефалит; в хронической форме – рецидивирующий герпетический стоматит (герпес слизистых оболочек полости рта, красной каймы губ и кожи), кератоконъюнктивит, гепатит, энцефалит и другие неврологические осложнения.
2. Вирус герпеса человека (вирус простого герпеса) 2 типа (ВПГ-2) – в острой форме вызывает генитальный герпес, герпес новорожденных, диссеминированный герпес; в хронической форме – те же заболевания и рак шейки матки.
3. Вирус герпеса человека 3 типа (ВГЧ-3) или вирус Varicella-zoster (VZ) – в острой форме вызывает ветряную оспу; в хронической форме – опоясывающий лишай, неврологические осложнения, гигантоклеточную пневмонию.
4. Вирус герпеса человека 4 типа (ВГЧ-4) или вирус Эпштейна-Барра - в острой форме вызывает инфекционный мононуклеоз; в хронической форме – хронический мононуклеоз, лимфому Беркитта, назофарингеальную карциному, В-клеточную лимфому, лимфопролиферативные заболевания, ворсистую лейкоплакию языка.
5. Вирус герпеса человека 5 типа (ВГЧ-5) – цитомегаловирус (ЦМВ) – в острой форме вызывает врожденные аномалии плода, цитомегалию при иммунодефицитах, мононуклеозоподобные заболевания; в хронической форме – цитомегалию (гепатит, пневмонию, энцефалит после трансплантации органов), хориоретинит и нейроинфекцию при СПИДе.
6. Вирус герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) – в острой форме вызывает внезапную экзантему новорожденных, острое лихорадочное заболевание, безлихорадочные судороги; в хронической форме – мононуклеозоподобный синдром, интерстициальный пневмонит, лимбический энцефалит, височную эпилепсию у иммунокомпетентных лиц, системные болезни после трансплантации органов и при СПИДе.
7. Вирус герпеса человека 7 типа (ВГЧ-7) – в острой форме вызывает внезапную экзантему новорожденных; в хронической форме – синдром хронической усталости, неврологические осложнения, лимфопролиферативные новообразования.
8. Вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-8) – в острой и хронической форме вызывает саркому Капоши, болезнь Кастлемана, лимфомы серозных оболочек.

В семействе *Herpesviridae* выделяют три подсемейства [3, 4, 8]:

1. Альфа-герпесвирусы или α-герпесвирусы (*Alphaherpesvirinae*). К ним относятся два серотипа вируса простого герпеса (ВПГ-1 и ВПГ-2), а также вирус ветряной оспы и опоясывающего

лишая (герпес зостер). Альфа-герпесвирусы имеют короткий репродуктивный цикл, характеризуются быстрым ростом в культуре, выраженным цитопатическим воздействием (способность к быстрому разрушению инфицированных клеток), появлением характерных элементов сыпи на слизистых оболочках и коже, а также установлению латентной инфекции в сенсорных ганглиях (тройничного нерва, крестцово-подвздошного сочленения, в спиномозговых корешках). Они неустойчивы к действию физических и химических факторов. Вирус ВПГ-1 передается контактным путём от матерей новорождённым и маленьким детям (от 6 мес. до 3 лет). Передача ВПГ-2 происходит половым путём.

2. Бета-герпесвирусы или β-герпесвирусы (*Betaherpesvirinae*). К ним относятся цитомегаловирус, вирусы герпеса человека 6 и 7 типов (ВГЧ-5, ВГЧ-6, ВГЧ-7). Они имеют длительный цикл репликации, медленный рост в культуре, менее выраженный цитопатический эффект, который проявляется не в виде сыпи, а как типичные цитологические особенности пораженных клеток, например, феномен цитомегалии. Бета-герпесвирусы могут находиться в латентном состоянии в разных органах и тканях (лейкоцитах, В-лимфоцитах, эпителии, слюнных железах, почечных канальцах).
3. Гамма-герпесвирусы или γ-герпесвирусы (*Gammaherpesvirinae*). К ним относятся вирус Эпштейна-Барр, вирус герпеса человека 8 типа (ВГЧ-4, ВГЧ-8). Они имеют продолжительный цикл репродукции и практически не вызывают цитопатического эффекта. Гамма-герпесвирусы вмешиваются в генетические механизмы регуляции клеточной репродукции, обеспечивая длительное существование зараженных клеток. В латентном состоянии обнаруживаются в лимфоидной ткани и эпителии носоглотки. Эти вирусы проявляют специфичность к Т-лимфоцитам и В-лимфоцитам, поэтому в клинике будет преобладать выраженный лимфопролиферативный синдром (увеличение миндалин, лимфатических узлов, селезенки, а также – стойкий высокий лимфоцитоз в формуле крови), который опасен в плане опухолевой трансформации. Гамма-герпесвирусы обладают наиболее мощным канцерогенным эффектом по сравнению с другими представителями семейства *Herpesviridae* [9].

Семейство герпесвирусов имеет ряд общих свойств, которые отличают их от других вирусов патогенных для человека [4, 6]:

1. Высокая распространенность.
2. Пантропизм.
3. Различные механизмы передачи.
4. Способность к латентному состоянию и реактивации.
5. Оппортунистические свойства.
6. Иммуносупрессивное действие.
7. Способность формировать органные поражения.
8. Канцерогенный эффект.

Вирусами герпеса поражено практически 95-98% населения земного шара. При этом вирусом простого герпеса 1-го типа инфицировано 90% населения, генитальным герпесом страдают 6-10%. Рецидивы герпеса отмечаются у 2-15% больных, у онкологических больных и пациентов старше 50 лет – в 50% случаев, а при СПИДе – в 100% случаев [2].

Способность вирусов герпеса поражать все органы и ткани организма обусловливает значительный клинический полиморфизм заболеваний [10], а также необходимость исследования различных биологических сред (слюны, крови, цереброспинальной жидкости, слез и т.д.) [8].

Вирусы герпеса могут передаваться от человека к человеку (горизонтальный путь) аэрозольным, контактным, половым и парентеральным путями передачи. А также от матери к плоду или новорожденному (вертикальный путь), когда заражение плода возможно трансплацентарным путем во время внутриутробного развития или интранатально – при прохождении по родовым путям и в постнатальный период через грудное молоко – лактационный механизм передачи [1, 7].

Вирусы герпеса способны формировать латентное (скрытое) состояние [12], которое достигается за счет встраивания нуклеиновой кислоты вируса в ДНК клетки-хозяина (интеграция) или путем формирования внехромосомной молекулы ДНК вируса в кариоплазме или цитоплазме зараженной клетки (эписома). В латентной форме вирус может находиться на протяжении длительного времени, пережидая неблагоприятные условия и не проявляя своей активности. В этом состоянии он практически неуязвим. При ослаблении защитных свойств организма происходит реактивация вируса, то есть возобновление его полноценной репродукции [7].

Клинические проявления герпетической инфекции в большей степени зависят от состояния иммунитета зараженного организма, чем от собственно патогенных свойств возбудителя и развиваются только в условиях иммунодефицита, вызванного различными неблагоприятными факторами (переохлаждение, хронический стресс, хирургические вмешательства, перенесенные инфекции, прием цитостатических препаратов и т.д.) [6, 8]. У людей с хорошо выраженным иммунитетом (иммунокомпетентных) наблюдается бессимптомная форма инфекции.

Вирусы герпеса, попадая в организм, осуществляют супрессию (угнетение) иммунитета хозяина так, как только в условиях иммунодефицита они могут обеспечивать свою эффективную репродукцию. Одним из основных механизмов иммуносупрессии является способность вирусов герпеса поражать иммунокомпетентные клетки, которые в норме должны защищать организм от инфекций [1, 7].

Вирусы герпеса способны формировать органные повреждения, ослаблять иммунитет организма, создавая условия для присоединения других инфекций (грибковых, бактериальных), которые в свою очередь могут стать причиной поражения органов [5].

Вирусы герпеса, вмешиваясь в структуру ДНК человека, могут выступать в роли мутагенов, в том числе и канцерогенов [11]. Например, вирус Эпштейна-Барр является этиологическим фактором лимфомы Беркитта и назофарингеальной карциномы, а вирус герпеса 8 типа может вызывать саркому Капоши [4, 5].

Для правильного понимания патогенеза заболевания необходимо знать основные этапы репродукции вирусов герпеса в организме человека [6, 13].

1. *Адсорбция на клетке (прилипание)* – взаимодействие между специфическими рецепторами вирионов и поверхностными молекулами чувствительных клеток. После прикрепления вирус должен поступить внутрь клетки (**рис. 2**) [14].

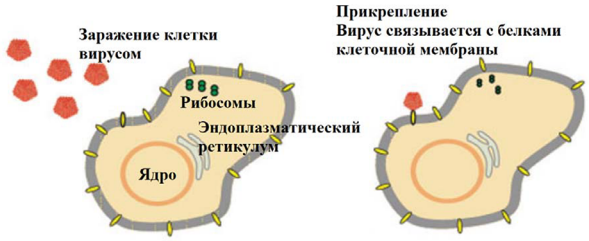


Рис. 2. Первые этапы жизненного цикла вируса [14]

2. *Проникновение в клетку и «раздевание»*. Проникновение вируса в клетку может осуществляться двумя путями (**рис. 3, рис. 4**). Суперкапсид (липидная оболочка) вириона сливается с липидной оболочкой клетки и вирусный капсид поступает в цитоплазму клетки-хозяина. Проникновение в фагоцитирующие клетки состоит в захвате вирусных частиц путем пиноцитоза вследствие инвагинации наружной мембраны клетки в месте прилипания возбудителя с образованием вакуоли (виропексис). После поступления ДНК-содержащего вируса в цитоплазму клетки, он транспортируется к ядерной мембране, где происходит депротеинизация нуклеокапсида, или «раздевание» вирусной частицы и проникновение ее в ядро клетки. В кариоплазме высвобождается вирусная нуклеиновая кислота, ферменты и регуляторные белки, которые запускают процесс репликации ДНК и сборки новых вирионов. В этот период вирус исчезает из поля зрения и его невозможно выделить из культуры клеток (теневая фаза или фаза эклипса) [14].

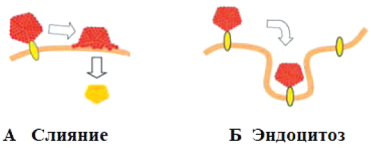


Рис. 3. Механизмы поступления вируса в клетку [14]

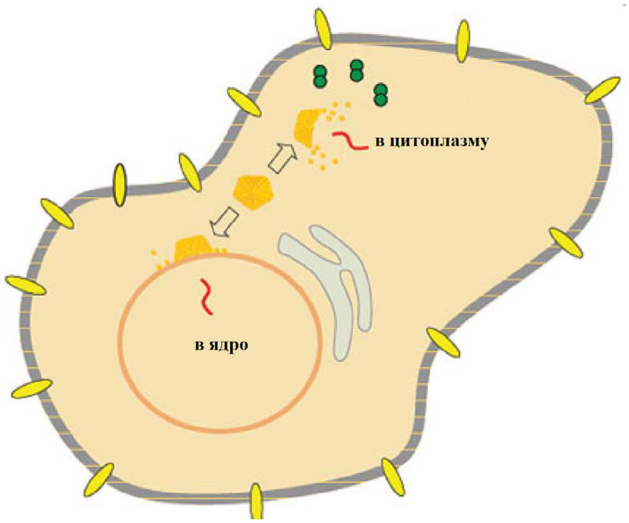


Рис. 4. «Раздевание» вируса и высвобождение вирусного генома [14]

3. *Синтез вирусных частиц* ДНК-содержащих вирусов (транскрипция) осуществляется за счет репликации вирусных нуклеиновых кислот (**рис. 5**), которые обеспечивают синтез вирус-специфических белков (**рис. 6**). Эти процессы происходят за счет пластических и энергетических ресурсов зараженной клетки, что значительно истощает ее и может привести к гибели (при хронической инфекции) [14].

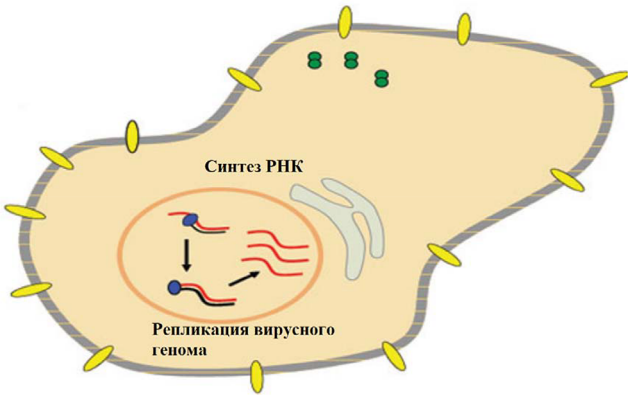


Рис. 5. Репликация вирусного генома в ядре клетки [14]

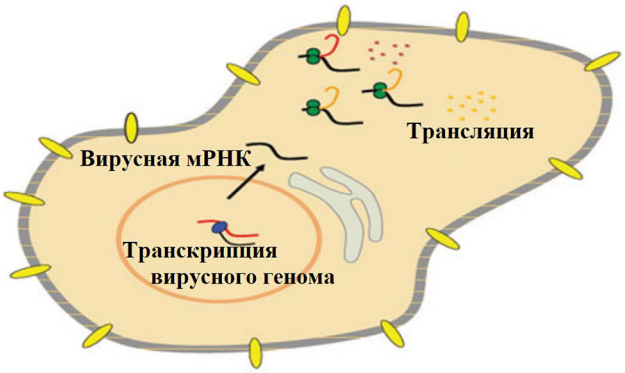


Рис. 6. Синтез вирусных белков [14]

4. Полная сборка внутриклеточного вируса. На этом этапе необходим синтез всех компонентов для сборки вирусных частиц. Происходит объединение вирусных нуклеиновых кислот и белков капсида, ферментов и регуляторных белков с образованием нуклеокасида (**рис. 7**).

5. Высвобождение дочерних вирионов из клетки. Существует два пути: после репликации и накопления новых вирусных частиц клетка лизируется (литический репликативный цикл), либо вирусные частицы покидают клетку без ее лизиса (нелитический репликативный цикл). Первый путь характерен для простых вирусов. Сложные вирусы покидают клетку посредством почкования (второй путь), при котором вирусный нуклеокапсид почкуется через клеточную мембрану (**рис. 7**), приобретая липидный суперкапсид [14].

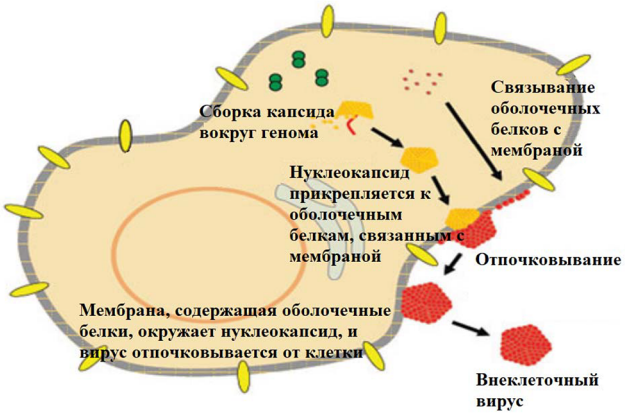


Рис. 7. Сборка вирусных частиц [14]

С выходом и созреванием вируса заканчивается репликативный цикл, и новые внеклеточные вирусы (вирионы) могут инфицировать новые клетки.

Широкое распространение герпетической инфекции в мире во многом определяется разнообразием путей попадания вирусов в организм человека и наличием различных клинических форм проявления [7].

Первичная инфекция развивается при первичном контакте организма человека с возбудителем и может иметь острое (клинически манифестное, классическое), скрытое (бессимптомное), стертое (симптомы слабо выражены) и абортивное (быстрое исчезновение симптомов) течение. Характер течения первичной инфекции определяется иммунным статусом зараженного организма [6]. Входными воротами герпетической инфекции являются слизистые оболочки верхних дыхательных путей, так как чаще всего вирусы герпеса передаются воздушно-капельным и контактным путями [2].

При первичном контакте организма с возбудителем в сыворотке крови человека характерно появление специфических противовирусных антител (сероконверсия). В первые 7 суток при первичной инфекции защиту от вирусов осуществляют факторы врожденного иммунитета. Специфические иммуноглобулины IgM начинают синтезироваться в последующие 7 суток, что указывает на острое течение либо обострение хронического течения процесса. На завершающем этапе первичной инфекции вырабатываются противогерпетические иммуноглобулины IgG, что свидетельствует об иммунизации к тому или иному герпесвирусу и наличии хронической инфекции [4].

Клинические проявления при первичной инфекции могут существенно отличаться от проявлений при хронических формах, которые протекают более стерто или проявляется другим набором симптомов [2, 3].

Латентная форма инфекции характеризуются наличием вирусного генома в тканях зараженного организма при отсутствии репродукции вирусных частиц. В латентной форме вирус может существовать на протяжении достаточно длительного времени [6, 11]. Скрытая форма обычно развивается в иммунокомпетентном организме. Пациенты чувствуют себя здоровыми, при обследовании отклонений от нормы не выявляется, поэтому специального лечения не требуется.

Вирусы герпеса 1-3 типа являются преимущественно нейротропными и находятся в клетках сенсорных нервных ганглиев, 4, 5 и 8 типа – лимфотропными и находятся в клетках лимфоидной ткани (лимфоцитах), а вирусы 6 и 7 типа проявляют как нейро-, так и лимфотропную активность [3, 4].

Персистирующая форма инфекции может возникать сразу после первичной инфекции или в результате активации латентного вируса и характеризуются наличием вирусного генома в зараженной клетке, в которой сохраняются собственные обменные и синтетические процессы и одновременно поддерживается репродукция ви-

руса. В результате деления пораженных вирусом клеток, увеличивается количество возбудителя в организме (прогрессирующее течение). Наличие персистирующего вируса приводит к иммунной толерантности организма, в результате чего возникают неспецифические проявления болезни в организме: длительный субфебрилитет, слабость, недомогание, утомляемость, артралгии, мигрирующие боли в мышцах, неврозы, ипохондрии, депрессии и т.д., которые требуют лечения герпесвирусной инфекции [6, 13].

Постепенно нарастает истощение пораженных клеток, а количество вируса достигает критического уровня, что приводит к характерным клиническим проявлениям болезни (реактивация инфекции) [3].

Реактивированная форма инфекции возникает при возобновлении репродукции вируса после продолжительного латентного периода. У иммунокомпетентных людей редко возникают реактивированные формы герпетической инфекции, и они непродолжительные. У иммуноскомпроментированных людей реактивированные формы приобретают хроническое течение.

При реактивированной форме проявляются все характерные для герпетической инфекции симптомы, которые требуют специфического лечения [4].

В организме каждого человека имеются факторы врожденного (естественного) иммунитета (IgA), которые обеспечивают первичные защитные механизмы против герпесвирусной инфекции. Дети первых месяцев жизни (5-6 месяцев) имеют специфические противогерпетические антитела (IgG), переданные им трансплацентарно от матери, а если ребенок находится на естественном вскармливании, то специфические антитела поступают с грудным молоком, обеспечивая более длительный период приобретенного пассивного иммунитета [3, 13].

Выделяют гуморальные и клеточные факторы врожденного иммунитета [3, 5].

К гуморальным факторам относятся: *ά-интерфероны*, которые вырабатываются клетками организма при заражении герпесвирусной инфекцией и блокируют все этапы внутриклеточной репродукции вируса; *секреторный IgA*, который находится на коже и всех слизистых оболочках, осуществляет специфическое распознавание вирусов и образует первичный барьер на пути их проникновения; *комплимент* – система ферментативно активных белков в сыворотке крови, которые участвуют в уничтожении инфекционных агентов; *лизоцим*, который содержится в сыворотке крови, цереброспинальной жидкости, слюне и других биологических секретах организма и оказывает противовирусное и антибактериальное действие; *эндогенные пептиды-антибиотики*, которые вырабатываются эпителиоцитами кожи и слизистых оболочек, а также фагоцитирующими клетками, способны разрушать оболочку вируса, лизируя и инактивируя его; *фактор некроза опухоли-ά*, который вырабатывается как инфицированными клетками, так и клетками врожденного иммунитета, активируя их, он также способствует развитию воспаления и усиливает гипертермическое действие интерферонов.

К клеточным факторам относятся: *естественные киллеры* – тип цитотоксических лимфоцитов, обладающие способностью распознавать и уничтожать инфицированные или опухолевые клетки; *дендритные клетки* находятся в эпителии кожи и слизистых оболочек и участвуют в распознавании и уничтожении вирусов; *макрофаги* содержаться в каждом органе и ткани организма, обладая способностью распознавать, захватывать, уничтожать инородные частицы и поддерживать тканевой гомеостаз; *гамма/дельта Т-лимфоциты* располагаются интраэпителиально и разрушают зараженные вирусами герпеса эпителиоциты [14].

Патогенез герпесвирусных инфекций достаточно сложен и изучен не до конца, потому что существует 8 групп вирусов которые широко распространены в природе и легко передаются от человека к человеку, при этом они сохраняются в организме на протяжении всей жизни, инфекции могут наслаиваться друг на друга, образуя микст-формы со смазанной клинической картиной [6]. Каждый из них может существовать в организме в различных формах (латентные, персистирующие, реактивированные), которые могут сменять друг друга, изменяя клинико-лабораторные показатели. Так как организм человека при заражении герпесвирусам вырабатывает специфические антитела, то на протяжении жизни может происходить реинфицирование другими штаммами этих же вирусов. Вирусы герпеса вызывают прогрессирующее снижение качества иммунного ответа, что приводит к развитию болезни иммунной системы с постепенным ее разрушением и создаются условия для присоединения грибковых, бактериальных и других вирусных инфекций [14].

Для диагностики герпетических инфекций используют современные лабораторные методы, которые позволяют получить более полную информацию для постановки точного диагноза [2, 3, 13].

Вирусологический метод позволяет выделить вирус в культурах чувствительных клеток или куриных эмбрионах. Получение чистой культуры вируса позволяет определить его чувствительность к противовирусным препаратам. Этот ме-

тод является наиболее информативным, так как обладает высокой чувствительностью (85-100%) и специфичностью (100%). Недостатком является длительность получения результата (от 2 до 14 дней), что не позволяет использовать его при неотложных состояниях [3].

Электронная микроскопия позволяет обнаружить и идентифицировать вирусы. Недостатком является ограниченная доступность его в клинике. Чаще используется в научных целях [6].

Биологическая проба заключается в заражении лабораторных животных биоматериалом больного герпетической инфекцией. Недостатком является ограниченная доступность его в клинике. Чаще используется в научных целях [3].

Полимеразная цепная реакция – высокоточный метод молекулярной биологии, который позволяет получить большое количество копий (амплификация) определенного фрагмента ДНК с целью идентификации вида вируса и определения его количества. В настоящее время этот метод наиболее широко используется для выявления герпетических инфекций человека, так как его чувствительность составляет 98%, а специфичность – 94% [7].

Полимеразная цепная реакция – метод, основанный на способности вирусной ДНК специфически связываться с ДНК маркера, что позволяет определить вид этого вируса. Данный метод является высокоспецифическим [3].

Методы определения вирусных антигенов: иммуноферментный и иммунофлуоресцентный. Эти методы основаны на обнаружении специфических молекул, входящих в состав капсида (оболочки) вириона с использованием антител [6]. Специфичность данных методов составляет около 90%, однако чувствительность гораздо ниже, чем у ПЦР (55-75%).

Серологические методы основаны на оценке гуморального иммунитета против герпетической инфекции. При этом определяют противогерпетический IgM, свидетельствующий об остроте процесса, и IgG, которые выявляются во второй половине инфекционного процесса и являются антителами вторичного иммунного ответа при различных формах герпетической инфекции [6]. Серологические методы не дают прямой информации для уточнения диагноза, однако служит для оценки иммунного статуса зараженного организма и необходимости применения иммуностимулирующей терапии [14].

Цитологические и гистологические методы основаны на выявлении характерных поражений герпесвирусами клеток, тканей и органов организма человека. Эти методы позволяют диагносцировать заболевания, вызванные вирусами герпеса (опухоли, цитомегалию, инфекционный мононуклеоз и др.) [7].

Иммунологические методы служат для определения общего иммунного статуса организма [13]. Учитывая оппортунистические свойства вирусов герпеса и способность их оказывать иммуносупрессивное воздействие на зараженный организм, применение иммунологических методов является обязательным, так как позволяет подобрать рациональную иммунотерапию. Для получения более полной информации о состоянии иммунной системы организма необходимо расширять диапазон иммунологических исследований.

Заключение. Высокая распространенность заболеваний, вызванных вирусами герпеса, сложный, не до конца изученный патогенез и высокая контагиозность заболеваний, а также разнообразие клинических проявлений герпесвирусных инфекций с возможностью образования микст-форм со смазанной клинической картиной диктуют необходимость детального изучения герпесвирусов и знания методов диагностики герпетических инфекций.

References

1. Isakov VA, Arkhipova EY, Isakov DV. *Gerpecvyrusnye ynfektsyy cheloveka* [Human herpesvirus infections]. 2-e izd, pererab i dop. SPb: SpetsLit; 2013. 670 s. [Russian]
2. Vykulov GKh. Gerpesvyrusnye ynfektsyy cheloveka v novom tysyacheletyy: klassyfykatsyya, epydemyologyya y medyko-sotsyalnoe znachenye [Human herpesvirus infections in the new millennium: classification, epidemiology and medico-social significance]. *Epydemyol infekts bolezni. Aktual vopr.* 2014; 3: 35-40. [Russian]
3. Oxford JS, Collier LH, Kellam P. *Human virology*. 5th ed. Oxford University Press; 2016. 349 p.
4. Kazmyrchuk, VE, Maltsev DV. *Klinika, diagnostika i lechenie gerpesvirusnykh infektsyi cheloveka* [Clinic, diagnosis and treatment of human herpesvirus infections]. K: Fenyks; 2009. 248 s. [Russian]
5. Samaranayake L. *Essential Microbiology for Dentistry*. 5th ed. Elsevier; 2018 Mar 28. 391 p.
6. Synytsya PV. Genitalnyy gerpes: etiopatogenetychni, kliniko-epidemiologichni aspekty, kompleksna diagnostyka ta likuvannya, profilaktyka [Genital herpes: etiopathogenetic, clinical and epidemiological aspects, complex diagnostics of the disease, prevention]. *Dermatovenerologyya. Kosmetologyya. Seksopatologyya*. 2011; 1(4): 115-129. [Ukrainian]

7. Kaspyna AY, Isakov VA, Silin AV, Surdina ED, Gordeeva VA, Bukhartseva NA. *Gerpesvyrusnaya ynfektsyya. Osobennosty proyavlenyy v chelyustno-litsevoy oblasti* [Herpesvirus infection. Features of manifestations in the maxillofacial region]. 2-e izd, ispr i dop. SPb: SpetsLit; 2018. 63 s. [Russian]
8. Dyudyun AD, Polyon NN, Nagornyy AE. Gerpesvyrusnaya infektsiya. Kliniko-immunologycheskie osobennosty. Klinicheskaya lektsiya [Herpesvirus infection. Clinical and immunological features. Clinical lecture]. *Dermatovenerologyya. Kosmetologyya. Seksopatologyya*. 2015;3(4):119-142. [Russian]
9. Kazmyrchuk VE, Maltsev DV. Rekomendatsyi po lecheniyu gerpesvirusnikh infektsyy cheloveka [Recommendations for the treatment of human herpesvirus infections]. *Ukr med Chasopys*. 2012 Zhov 11; 5(91): 94-106. [Russian]
10. Okolysheva NV. *Kliniko-virusologycheskaya kharakterystyka gerpesvirusnykh infektsyi y effektyvnost ymmunomodulyruyushchey terapyy u detey rannego vozrasta s ostroy respyratornoy virusnoy infektsyey* [Clinical and virological characteristics of herpesvirus infections and the effectiveness of immunomodulatory therapy in young children with acute respiratory viral infection]. Abstr. PhDr. (Med.). M; 2017. 25 s. [Russian]
11. Lebedeva TM, Egorova NYu, Koltunov YE, Karazhas NV, Rybalkyna TN, Kalugyna MYu, ш dr. Virusy semeystva gerpesov i dlitelnyi subfebrilitet [Herpes viruses and long-term subfebrile condition]. *Epydemyol ωnfekts bolezny. Aktual vopr*. 2014; 3: 20-24. [Russian]
12. *Patent 122479 Ukraine*, A61K 38/00, A61P 31/22 (2006.01), A61P 37/02 (2006.01). Sposib likuvannya khronichnogo retsydyvuyuchogo gerpesu I ta II typiv [Method of Treatment of Chronic Recurrent Herpes Type I and II] / Suprunenko SM, Lyakhovskyy VI, Matokha OP, Lyakhovska NV, Kapustnyk YuO, Lyakhovskyy VI. (UA); zayavnik i vlasnik patentu VNZU «Ukrayinska medychna stomatologichna akademiya» (UA). № u201707566; zayavl 17.07.2017; opubl 10.01.2018. Byul № 1. [Ukrainian]
13. Pokrovskyy VY, Pak SG, Bryko NY, Danylkyn BK. *Infektsionnye bolezni i epidemiologiya* [Infectious Diseases and Epidemiology]. 3-e izd, ispr i dop. M: GEOTAR-media; 2016. 1008 s. [Russian]
14. Lamont RD, Berne RA, Lantts MS, Leblank DD. *Mikrobiologiya i immunologiya dlya stomatologov* [Microbiology and Immunology for Dentists]. M: Praktycheskaya medytsyna; 2010. 504 s. [Russian]

УДК 616.523

ГЕРПЕСВІРУСИ. ЧАСТИНА 1

Назарян Р. С., Фоменко Ю. В., Щебликіна Н. А., Колєсова Т. О., Голік Н. В., Сухоставець О. В.

Резюме. Висока поширеність вірусів герпесу в людській популяції дозволяє розглядати герпес як загальне системне захворювання всього організму. Лікарі будь-якої спеціальності так чи інакше зустрічаються з клінічними проявами герпетичної інфекції у пацієнтів, а також самі є групою ризику з формування хронічних герпетичних інфекцій.

Герпетичні інфекції являють собою групу інфекційних захворювань, що викликані вірусами герпесу людини. На даний час відомо 8 видів сімейства вірусу герпеса, що викликають різні захворювання людини, які перебігають в гострій (при первинному потраплянні інфекції до організму) або хронічній формах.

Сімейство герпесвірусів має ряд загальних властивостей, що відрізняють їх від інших патогенних для людини вірусів.

Клінічні прояви герпетичної інфекції більшою мірою залежать від стану імунітету інфікованого організму, ніж від власне патогенних властивостей збудника, і розвиваються тільки в умовах імунодефіциту, викликаного різними несприятливими факторами. Віруси герпесу здатні формувати органні ушкодження, послаблювати імунітет організму, створюючи умови для приєднання інших інфекцій (грибкових, бактеріальних), які в свою чергу можуть стати причиною ураження органів.

Віруси герпесу можуть передаватись від людини до людини аерозольним, контактним, статевим і парентеральним шляхами, а також від матері до плоду або новонародженого; вони можуть виступати в ролі мутагенів.

Патогенез герпесвірусних інфекцій досить складний і не до кінця вивчений. Для правильного розуміння патогенезу захворювання необхідно знати основні етапи репродукції вірусів герпесу в організмі людини.

Для діагностики герпетичних інфекцій використовують сучасні лабораторні методи, які дозволяють отримати більш повну інформацію для постановки точного діагнозу: вірусологічний метод, метод електронної мікроскопії, біологічна проба, полімеразна ланцюгова реакція, методи визначення вірусних антигенів, серологічні, імунологічні, цитологічні та гістологічні методи.

Ключові слова: герпесвіруси, клініка, діагностика.

UDC 616.523

Herpesviruses. Part 1

Nazaryan R. S., Fomenko Yu. V., ScheblykinaN. A.,
KolesovaT. A., Golik N. V., Sukhostavets E. V.

Abstract. One of the urgent problems of modern medicine is the high incidence of herpesvirus infections. The high prevalence of herpesviruses in the human population of the world allow us to consider herpes a common systemic disease of the whole organism. Doctors of any specialty are faced with the clinical manifestations of herpes infection in patients, and they themselves are a risk group of chronic herpes infections formation due to constant patient contacts and frequent professional psycho-emotional overload.

Herpes infections are a group of infectious diseases caused by human herpesviruses. Now it is known 8 species of herpesvirus causing various human diseases that occur in the acute (during the initial contact with the infection) or chronic form.

The herpesvirus family has a number of common properties that distinguish them from other human pathogenic viruses. There are three subfamilies in the Herpesviridae family. Alpha herpesviruses (Alphaherpesvirinae) include the two serotypes of the herpes simplex virus (HSV-1 and HSV-2), and the varicella-zoster virus (herpes zoster). Beta herpesviruses (Betaherpesvirinae) include cytomegalovirus, human herpes viruses of types 6 and 7 (HHV-5, HHV-6, HHV-7). Gamma herpes viruses (Gammaherpesvirinae) include the Epstein-Barr virus, human herpesvirus type 8 (HHV-4, HHV-8).

Clinical manifestations of herpes infection depend more on the immunity state of the infected organism than on the pathogenic properties of the pathogen itself, and develop only in conditions of immunodeficiency caused by various unfavorable factors. Herpesviruses are able to damage organs, weaken the body's immunity, creating conditions for the attachment of the other infections (fungal, bacterial), which in turn can cause organ damage.

The herpesvirus ability to infect all organs and tissues of the body determines a significant clinical polymorphism of diseases, as well as the necessity to study various biological liquids.

Herpesviruses can be transmitted from person to person by aerosol, contact, sexual and parenteral transmission, as well as from mother to fetus or newborn, they also can act as mutagens.

The pathogenesis of herpesvirus infections is rather complex and not completely understood. For a proper understanding of the disease pathogenesis it is necessary to know the main stages of reproduction of human herpesviruses.

Modern laboratory techniques are used for diagnosis of herpes infection and allow obtaining more complete information for an accurate diagnosis: virological method, electron microscopy method, the method of biological sample, the polymerase chain reaction methods for the detection of viral antigens, serological, immunological, cytological and histological methods.

Conclusion. The high prevalence of diseases caused by herpes viruses, the complex, not fully understood pathogenesis and high contagiousness of diseases, as well as a variety of clinical manifestations of herpesvirus infections with the possibility of the formation of mixed forms with a blurred clinical picture dictate the need for a detailed study of herpes viruses and knowledge of methods for diagnosing herpes infections.

Keywords: herpesviruses, clinic, diagnostics.

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

Стаття надійшла 02.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.308
УДК 378.016.091.33:614.253.1-057.875
Беспалова О. [1], Закаляк Н. [2], Колесник Г. [3], Сітовський А. [3], Савчук І.[4]

МОДЕЛЬ ФОРМУВАННЯ ДЕОНТОЛОГІЧНОЇ ГОТОВНОСТІ МАЙБУТНІХ ФАХІВЦІВ З ФІЗИЧНОЇ ТЕРАПІЇ, ЕРГОТЕРАПІЇ ДО ЗДІЙСНЕННЯ ПРОФЕСІЙНОЇ ДІЯЛЬНОСТІ

[1]Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, Україна
[2]Дрогобицький державний педагогічний університет імені Івана Франка, Україна
[3]Східноєвропейський національний університет імені Лесі Українки, Луцьк, Україна
[4]Академія рекреаційних технологій і права, Луцьк, Україна
i-ozon777@bigmir.net

Недостатня сформованість у фізичних терапевтів, ерготерапевтів деонтологічних знань і умінь взаємодіяти у професійному середовищі з усіма членами реабілітаційного процесу, дотримуючись належних правил на норм поведінки, ускладнює їхнє працевлаштування за фахом та знижує якість виконання професійних функцій та обов'язків. Виявлено, що відкритими залишаються питання щодо моделі формування деонтологічної готовності означених фахівців до здійснення професійної діяльності.

Матеріал та методи: теоретичний аналіз та систематизація наукових даних; структурний аналіз; метод моделювання.

Деонтологічна підготовка розглядається нами як цілеспрямований, спеціально організований та керуємий педагогічний процес, спрямований на формування правосвідомого фахівця через формування цінностей особистості, які орієнтують її на набуття професійно значущих характеристик, засвоєння деонтологічних знань, формування умінь і навичок дотримуватися належної нормативної поведінки у професійної діяльності. Результатом такої підготовки є деонтологічна готовність - динамічний стан особистості, що дозволяє поточно здійснювати нормативно-правову професійну поведінку при виконанні професійних функцій та обов'язків. Модель її формування – це структурне відтворення навчально-виховного процесу у вигляді взаємопов'язаних елементів (блоків), яке допомагає візуалізувати зміст та процесуальну частину навчання, а також створити уявлення про очікуваний результат – деонтологічну готовність.

Нами розроблена модель формування деонтологічної готовності, яка включає цільовий, змістово-технологічний, діагностичний та результативний блоки. Її реалізація передбачає досягнення очікуваного результату шляхом підвищення мотивації до навчальної діяльності, спрямованості інтересів і потреб до формування деонтологічної позиції по відношенню до суб'єктів професійної діяльності; формування цілісної системи деонтологічних знань та умінь побудови деонтологічних відносин; розвиток професійно значущих індивідуальних якостей та формування професійної спрямованості особистості.

Ключові слова: нормативна поведінка, етичні норми, моральні вимоги, реабілітаційне втручання, деонтологічні відносини.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в межах науково-дослідної роботи кафедри здоров'я, фізичної терапії, реабілітації та ерготерапії Навчально-наукового інституту фізичної культури Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка «Теоретико-методологічні і організаційно-методичні проблеми здоров'я, фізичної реабілітації та корекційної педагогіки», № держ. реєстрації 0115U005933.

Вступ. Реорганізація галузі охорони здоров'я, яка управляє професійною діяльністю фахівців з фізичної терапії, ерготерапії та регулює її, а також реформування системи вищої освіти вимагає перегляду основної мети професійної підготовки означених фахівців та змісту їх навчання.

Враховуючи, що основним завданнями їх професійної діяльності є профілактика, розвиток або комплексне відновлення організму людини різних вікових груп із ортопедичними, неврологічними та соматичними захворюваннями та ушкодженнями, а головним суб'єктом цієї діяльності виступає людина: пацієнт/клієнт, члени його родини або опікуни, а також інші спеціалісти галузі, відкритими залишаються питання сформованості у фахівців з фізичної терапії, ерготерапії умінь взаємодіяти у професійному середовищі з усіма членами реабілітаційного процесу, дотримуючись належних правил на норм поведінки.

У науковій представлені результати наукових досліджень, які розкривають окремі теоретичні аспекти етики та деонтології фізичних терапевтів, ерготерапевтів, як фахівців галузі охорони здоров'я.

Так, проблеми формування етико-гуманістичних рис фізичних терапевтів, ерготерапевтів до практичної діяльності в процесі фахової підготовки представлені у роботі О. Андрійчук [1]; питання деонтологічних аспектів роботи фізичного реабілітолога в педіатрії розкриваються у роботах А. А. Акимової, О. Н. Авраменко [2]; вивчення відповідності етичних та моральних вимог професії фізичного реабілітолога до положень болонської декларації здійснювалося С. І. Городинським [3]; аналіз психолого-педагогічних умов етичних та деонтологічних аспектів діяльності фізичного терапевта представлені у роботах А. Михальського, Ю. Михальської, В. Молєва [4]; формуванню професійно-значущих якостей у майбутніх реабілітологів присвячені роботи О. Гомонюк [5]; формуванням професійних компетентностей майбутніх фахівців з фізичної терапії на засадах біоетики займалися В. І. Чебан, Л. Г. Чебан [6]; питання професійної ідентичності фахівців з фізичної терапії, ерготерапії та їх формування висвітлюються у роботах Ю. Копочинської [7] та Н. С. Дмітрієвої [8]; використання концептуальних карт для вивчення питань професійної етики у клінічній практиці фізичного терапевта представлені у роботах M. Aguilas-Rodrigues, E. Marques-Sule, R. Faubel-Cava [9]; біотичні та деонтологічні підходи до нового кодексу професійної етики для ерготерапевтів розглядалися Leonardo Correa Figueiredo із співавторами [10].

Таким чином, у науковій літературі відсутні дані щодо формування деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерапії, як однієї із складових цієї підготовки, та розробки цілісної моделі її формування.

Метою дослідження стала розробка та теоретичне обґрунтування структурно-функціональної моделі формування деонтологічної готовності майбутніх фізичних терапевтів, ерготерапевтів до здійснення професійної діяльності.

Матеріал та методи дослідження. Об'єктом дослідження виступає процес професійної підготовки майбутніх бакалаврів з фізичної терапії, ерготерапії. Предметом дослідження є модель формування деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерапії до здійснення професійної діяльності.

Методи дослідження: теоретичний аналіз та систематизація наукових даних сучасної вітчизняної психолого-педагогічної, методичної та спеціально-профільованої літератури для вивчення актуальності та стану розробленості окресленої проблеми; структурний аналіз для визначення структури деонтологічної готовності з її складовими компонентами; метод моделювання для розробки моделі формування деонтологічної готовності майбутніх бакалаврів з фізичної терапії, ерготерапії до здійснення професійній діяльності.

Результати дослідження. Вивчення особливостей професійної діяльності фізичних терапевтів, ерготерапевтів, та аналіз професійних функцій та завдань, які вирішуються ними в процесі цієї діяльності, було встановлено, що деонтологічна підготовка виступає важливою складовою загальної професійної підготовки означених фахівців, яка будується на встановленні певних професійних взаємин між усіма учасниками реабілітаційного процесу.

Як соціальна системи, деонтологічна підготовка фахівців з фізичної терапії, ерготерапії складається із певної кількості дієвих осіб, які перебувають у взаємодії один із одним у різноманітних ситуаціях професійного спілкування, а їх відношення до ситуації, а також один до одного, будуються на деонтологічних відносинах та професійних цінностях. У сфері охорони здоров'я, якій підпорядковуються фахівці з фізичної терапії, ерготерапії, така поведінка обумовлюється медичною деонтологією (адже на сьогодні у науковій термінології не існує поняття «реабілітаційна деонтологія»), де провідними деонтологічними ціннісними установками є: пацієнт/клієнт - людина, особистість, а не організм або система органів; допомога пацієнту - це спосіб забезпечення прав та свобод особистості; фундаментальними принципами медичної деонтології є автономність індивіда, свобода волі та вибору, інформаційна згода; від фахівця вимагається особливий творчий, диференційний, гуманний, орієнтований на пацієнта [11].

Таким чином, деонтологічна підготовка фізичних терапевтів, ерготерапевтів повинна здійснюватися з урахуванням соціально визнаних норм та особливостей професійної діяльності даних фахівців [12].

У даному дослідженні деонтологічна підготовка розглядається як цілеспрямований, спеціально

організований та керуємий педагогічний процес, спрямований на формування правосвідомого фахівця через формування цінностей особистості, які орієнтують її на набуття професійно значущих характеристик, засвоєння деонтологічних знань та формування умінь і навичок дотримуватися належної нормативної поведінки у процесі здійснення різних видів професійної діяльності.

Результатом деонтологічної підготовки є деонтологічна готовність майбутніх фахівців, яку ми розуміємо як динамічний стан особистості, який дозволяє поточно здійснювати нормативно-правову професійну поведінку при виконанні професійних обов'язків та пошуку шляхів розв'язання професійних завдань та проблем в роботі із усіма об'єктами майбутньої трудової діяльності, та формується під час оволодіння відповідними професійно-орієнтованими знаннями нормативно-правового, психолого-педагогічного та клінічного характеру.

Проведений структурний аналіз дав змогу представити зміст деонтологічної готовності майбутніх бакалаврів з фізичної терапії, ерготерапії у вигляді чотирьох складових елементів, серед яких: мотиваційно-ціннісний, когнітивний, особистісно-рефлексивний та поведінковий.

Мотиваційні-ціннісний компонент деонтологічної готовності включає в себе сукупність професійних ціннісних орієнтації, внутрішніх вподобань, потреб, спонукань та особистісних інтересів, спрямованих на прагнення займатися реабілітаційною діяльністю та взаємодіяти з об'єктами цієї діяльності на засадах деонтологічного підходу. Виокремлюючи його, ми враховували, що мотивація є рушійною силою для виникнення потреби у особистості «здійснювати ті чи іншу діяльність незалежно від прямого або непрямого зв'язку з будь-якою винагородою» [13]. Поєднання внутрішньої позитивної мотивації та цінностей особистості спрямовує майбутнього фахівця відноситися з інтересом до навчання та усвідомлено готуватися до майбутньої професійної діяльності.

Когнітивний компонент передбачає засвоєння специфічних деонтологічних знань щодо морально-етичних норм та правил професійної поведінки фізичними терапевтами, ерготерапевтами при здійсненні різних видів фахової діяльності.

Виокремлення особистісно-рефлексивного компоненту обумовлене необхідність розвитку професійно важливих якостей особистості фізичного терапевта, які забезпечують усвідомлене та відповідальне ставлення до обраної професії, серед яких: саморефлексія та взаєморефлексія, які розкривають здатність особистості до самоаналізу своєї діяльності, поведінки та власних досягнень.

Поведінковий компонент передбачає формування цілісної системи умінь та навичок (комунікативних, організаційних та гностичних) здійснювати належну нормативну поведінку у ході професійної взаємодії з усіма учасниками реабілітаційного процесу.

Для створення результативної моделі формування деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерапії необхідно провести ґрунтовний термінологічний аналіз ключових дефініцій дослідження: «моделювання» і «модель».

Моделювання у науковій літературі розглядається як:

– метод створення спрощеної копії реального об'єкта чи явища [14];
– спосіб наукового пізнання будь-якого об'єкту або явища, який спрямовується на розв'язання тих завдань, які не можуть бути вирішені, розв'язані у реальному часі, наприклад, коли його існування піддається сумніву [12].

Виходячи із розуміння змісту самого поняття, метод моделювання (від франц. modeler – ліпити, формувати) полягає у:

– теоретичному чи практичному дослідженні об'єкта, в якому безпосередньо вивчається не сам об'єкт пізнання, а допоміжна штучна або природна система, яка перебуває в деяких об'єктивних відносинах із об'єктом пізнання, здатна його замінювати в певному відношенні та яка дає при його дослідженні в кінцевому підсумку інформацію про сам модельований об'єкт [15].
– дослідженні явищ і процесів, що ґрунтується на заміні конкретного об'єкта досліджень (оригінала) іншим, подібним до нього - (моделлю) [14].

Результатом моделювання виступає модель, яка розглядається як штучно створений елемент навчально-педагогічного процесу з метою його як-найкращого пізнання, а також «швидкому розгляду основних сторін проблеми, чітко виражають загальну картину зв'язків і відносин основних сторін та ознак [16].

До основних функцій моделей відносять пізнавальні та прагматичні. Вони можуть використовуватися як засоби: осмислення дійсності; формального опису причинно-наслідкових зв'язків та структури системи; навчання, імітації та прогнозування поведінки системи; імітаційного експерименту; використання в задачах управління та оптимізації [17].

У моделі відтворюються властивості, зв'язки, тенденції досліджуваних систем і процесів, що дає змогу оцінити їх стан, зробити прогноз, прийняти обґрунтоване рішення [18]. Найчастіше педагогічну модель представляють у вигляді схематичного відтворення частини освітнього процесу. А, отже, як схема, вона повинна мати відповідні складо-

ві, серед яких: мета підготовки фахівця, зміст навчання і виховання, дидактичні умови розв'язання завдань педагогічного процесу, його суб'єкти, технічні засоби навчання та форми організації педагогічної діяльності [19], а також - оцінка та самооцінка результатів підготовки і готовності майбутніх фахівців [20, 21].

Поряд з цим, цілісність цієї схеми - моделі забезпечується обов'язковими тісними взаємозв'язками між усіма визначеними складовими, які, окрім того, надають їй також і відносну самостійність як системи [22].

У своїх наукових працях З. В. Туряниця підкреслює: для того, щоб модель відповідала своєму призначенню, недостатньо її просто створити.

На переконання групи науковців, вона повинна: відповідати певним вимогам, що забезпечують її функціонування, а саме:

– достатня ступінь узгодженості моделі із середовищем, у якому їй доведеться функціонувати; простота моделі; адекватність моделі, що означає можливість із її допомогою досягнути поставленої [17];
– володіти певними характеристиками: а) модель повинна складати комплексну систему взаємопов'язаних елементів (принципів, змісту, форм, методів, засобів, новітніх підходів, функцій), які при створенні педагогічних умов забезпечують якісну професійну діяльність студентів; б) структура моделі повинна створювати можливості контролю досягнень студентів на всіх стадіях роботи щодо їх готовності до професійної діяльності; в) модель повинна надавати можливості для активного втручання з метою своєчасної корекції освітнього процесу [23].

Таким чином, моделювання деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії розглядається нами як метод проектування навчально-педагогічного процесу з урахуванням специфіки майбутньої професійної діяльності та цільової спрямованості для максимального наближення до очікуваного результату: формування правосвідомого фахівця у відповідності до вимог, які пред'являються суспільством на нормативному рівні, а модель - як структурне його відтворення у вигляді взаємопов'язаних блоків, що допомагає візуалізувати зміст та процесуальну частину навчання, а також створити уявлення про очікуваний результат – деонтологічну готовність.

У ході дослідження нами була розроблена модель формування деонтологічної готовності означених фахівців до здійснення професійної діяльності.

Теоретичне обґрунтування структурної складової даної моделі відбувалося з урахуванням кваліфікаційних вимог до фахівців, зазначених у відповідних нормативно-правових документах (процесуальна основа даної моделі): законі України «Про вищу освіту» та наказу МОЗ України «Про внесення змін до Довідника кваліфікаційних характеристик професій працівників», державному та галузевому стандарту вищої освіти України (галузі знань 22 «Охорона здоров'я», спеціальності 227.1 та 227.2 «Фізична терапія» та «Ерготерапія» відповідно), які дозволили сформулювати мету та завдання освітнього процесу у напрямку формування деонтологічної готовності майбутнього фахівця; а також навчальними планами та навчально-методичними комплексами, які обумовили змістову основу даної моделі.

Отже, розроблена модель дає змогу уявити процес формування деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерапії як цілісну систему, яка включає наступні структурні блоки: цільовий (мета та завдання), змістово-технологічний (методологічні підходи, педагогічні умови, принципи, етапи формування деонтологічної готовності, форми, методи та засоби організації навчальної діяльності студентів), діагностичний (визначення критеріїв та показників вимірювання визначеного об'єкту, визначення рівнів сформованості та якісна її характеристика) та результативний (деонтологічна готовність).

Метою розробленої моделі є формування деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерапії до здійснення професійної діяльності.

Конкретизуючи мету процесу формування означеної готовності, нами були окреслені відповідні завдання, серед яких:

– підвищення мотивації фізичних терапевтів, ерготерапевтів до навчальної діяльності, а також спрямованості інтересів і потреб до формування деонтологічної позиції по відношенню до усіх суб'єктів майбутньої професійної діяльності різних ієрархічних рівнів;
– формування цілісної системи деонтологічних знань, необхідних для здійснення належної професійної поведінки у професійної діяльності;
– розвиток професійно значущих індивідуальних якостей та формування професійної спрямованості особистості;
– розвиток умінь та формування досвіду побудови деонтологічних відносин у процесі професійної взаємодії із усіма суб'єктами різних ієрархічних рівнів.

Теоретико-методологічною основою педагогічної моделі у напрямку формування деонтологічної готовності майбутніх бакалаврів з фізичної терапії, ерготерапії до здійснення професійної діяльності виступають підходи та принципи.

Ключовими методологічними підходами в даному дослідженні стали: системний, аксіологічний, особистісний, деонтологічний та компетентністний підходи.

В основі процесу навчання покладено систему перевірених практикою загальнодидактичних принципів: наочності, систематичності та послідовності, доступності, посильності, активності та свідомості, науковості, індивідуалізації, колективності, проблемності, розвиваючого навчання) та специфічних принципів (принцип соціальної обумовленості, принцип гуманізації, принцип міцності засвоєння знань, принцип практичної спрямованості навчання, принцип ситуативності).

З метою підвищення якості організації освітнього процесу була визначена сукупність педагогічних умов.

Педагогічні умови - це особливості організації навчально-виховного процесу у вищому навчальному закладі, які детермінують результати виховання, освіти та розвитку особистості студента, об'єктивно забезпечують можливість їх досягнення [24], та повинні відображати зміст моделі підготовки, забезпечувати етапність процесу підготовки, обиратися з педагогічних засобів, що підвищують ефективність підготовки, моделювання комплексу педагогічних засобів повинно базуватися на закономірностях професійної підготовки, являтися необхідними і достатніми [25].

У даному дослідженні такими умовами стали:

– удосконалення змісту професійної освіти шляхом посилення міжпредметних зв'язків;
– підвищення мотиваційного потенціалу студентів до навчальної діяльності в цілому та засвоєння деонтологічних знань щодо правил і норм професійної поведінки;
– створення самоосвітнього середовища та спрямування студентів до самореалізації у професійній діяльності.

Відповідно до визначених компонентів деонтологічної готовності були сформульовані критерії (мотиваційний, теоретичний, особистісний, праксіологічний) та показники (характер і рівень сформованості мотивації, сформованість професійних знань і умінь, рівень прояву і характер емпатії, та самооцінка себе як професіонала, рівень активності і оптимізму), а також охарактеризовані рівні сформованості готовності (творчий, достатній та базовий), які є надійними діагностичними інструментами для відслідковування дієвості впливу структурно-функціональної моделі на формування деонтологічної готовності досліджуваних фахівців.

Зміст навчання складають сукупність дисциплін загального та професійно-орієнтованого блоків, які, на нашу думку, сприяють формуванню ґрунтовних теоретичних знань та практичних умінь у напрямку деонтологічної готовності фахівців з фізичної терапії, ерготерапії, серед яких: українська мова за професійним спрямуванням, психологія, основи практичної діяльності у фізичній терапії, ерготерапії, основи фізичної терапії, основи ерготерапії, спеціальна педагогіка, професійна етика та деонтологія, спеціальна педагогіка, науково-доказова практична діяльність у фізичній терапії та ерготерапії.

Основними формами організації навчальної діяльності майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерпії стали такі: лекції, семінарські та практичні заняття, самостійна та індивідуальна робота студентів, тренінги, клінічна практика.

З метою оптимізації навчально-виховного процесу при організації та проведенні вище зазначених форм навчальної діяльності застосовувалися проблемні, проектні, інтерактивні методи та сучасні технічні засоби навчання: інтернет-ресурси, мультимедійні засоби подання навчальної інформації для підвищення якості її сприйняття, комп'ютерне тестування рівня сформованості теоретичних знань та інші інноваційні технології реабілітаційної роботи.

Результатом упровадження розробленої нами моделі є сформованість деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерапії до здійснення професійної діяльності.

Обговорення отриманих результатів. Теоретичний аналіз сучасної науково-методичної літератури дав змогу виявити, що у межах професійної підготовки майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерапії поза увагою залишаються питання їх деонтологічної готовності до здійснення професійної діяльності, що підтверджується відсутністю морально-етичного кодексу і норм належної поведінки таких фахівців, а також моделей та методик формування деонтологічної готовності у процесі навчальної діяльності.

У процесі структурного аналізу було визначено найбільш значущі, на нашу думку, складові деонтологічної готовності, яка включає мотиваційно-ціннісний, когнітивний, особистісно-рефлексивний та поведінковий компоненти. Означені структурні компоненти спрямовані на формування цінностей особистості, засвоєння знань деонтологічного спрямування та умінь поточно їх застосовувати в процесі трудової діяльності, а також розвиток професійно важливих якостей особистості майбутніх фахівців. Розроблена нами модель формування означеної готовності будувалася з урахуванням тих факторів, від яких залежить динаміка її формування (затребуваність деонтологічної готовності у майбутній професійній діяльності, кваліфікаційна відповідність кадрового складу, матеріально-технічна база, особливості освітнього середовища). Виокремлення складових елементів розробленої

моделі відбувалося з урахуванням ключових методологічних підходів, загально-дидактичних та специфічних принципів, вимог щодо удосконалення змісту освіти, застосування сучасних засобів, методів, форм і технологій навчання, які забезпечують професійне зростання майбутніх фахівців. Формування означеної готовності має рівневу структуру (творчий, достатній та базовий), а для оцінювання кожного з визначених компонентів готовності обрані відповідні критерії і показники. Практичне упровадження розробленої нами моделі формування деонтологічної готовності дає підстави припустити, що її реалізація сприятиме досягненню високого рівня деонтологічної готовності та оптимальної адаптації до умов професійної діяльності та успішного вирішення професійних завдань і розв'язання непередбачуваних ситуацій.

Висновки

1. Аналіз сучасної літератури дозволив встановити відсутність наукових даних щодо формування деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії, ерготерапії, що обумовило актуальність даного дослідження.
2. Деонтологічна підготовка розглядається нами як цілеспрямований, спеціально організований та керуємий педагогічний процес, спрямований на формування правосвідомого фахівця через формування цінностей особистості, які орієнтують її на набуття професійно значущих характеристик, засвоєння деонтологічних знань та формування умінь і навичок дотримуватися належної нормативної поведінки у процесі здійснення різних видів професійної діяльності. Результатом такої підготовки є деонтологічна готовність майбутніх фахівців, яку ми розуміємо як динамічний стан особистості, що дозволяє поточно здійснювати нормативно-правову професійну поведінку при виконанні професійних обов'язків та пошуку шляхів розв'язання професійних завдань та проблем в роботі із усіма об'єктами майбутньої трудової діяльності, та формується під час оволодіння відповідними професійно-орієнтованими знаннями нормативно-правового, психолого-педагогічного та клінічного характеру.
3. Структурний аналіз дозволив визначити структуру означеної готовності, де виділено чотири складових компоненти (мотиваційно-ціннісний, когнітивний, особистісно-рефлексивний та поведінковий).
4. Модель формування деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії - це структурне відтворення навчально-виховного процесу у вигляді взаємопов'язаних структурних блоків, яке допомагає візуалізувати зміст та процесуальну частину навчання, а також створити уявлення про очікуваний результат – деонтологічну готовність.
5. Розроблена модель формування деонтологічної готовності майбутніх фахівців з фізичної терапії, яка включає наступні структурні блоки: цільовий (мета та завдання), змістово-технологічний (методологічні підходи, педагогічні умови, принципи, етапи формування деонтологічної готовності, форми, методи та засоби організації навчальної діяльності студентів), діагностичний (визначення критеріїв та показників вимірювання визначеного об'єкту, визначення рівнів сформованості та якісна її характеристика) та результативний (деонтологічна готовність), які спрямовані на оптимізацію освітньої процесу з метою досягнення окресленої мети.

Перспективи подальших досліджень полягають у практичній реалізації розробленої моделі в навчально-виховному процесі бакалаврів спеціальності «Фізична терапія, ерготерапія» та подальшому ґрунтовному аналізі отриманих результатів.

References

1. Andriichuk O. Pidhotovka fizychnykh terapevtiv do praktychnoi diialnosti [Training of physical therapists for practical activities]. *Visnyk Kamianets-Podilskoho natsionalnoho universytetu imeni Ivana Ohiienka.* 2019; 14: 10-14. [Ukrainian]
2. Akymova AA, Avramenko ON. Aktualnye deontologicheskie aspekty raboty fizicheskogo reabilitologa v pediatrii [Actual deontological aspects of the work of a physical rehabilitation therapist in pediatrics]. *I am a healthy person* [Internet]. 2019 [cited 2020 Aug 13]. Available from: https://studylib.ru/doc/3670521/zdorov._e-cheloveka--fizicheskaya-reabilitaciya-i-fizicheskaya. [Ukrainian]
3. Horodynskyi SI. Vidpovidnist etychnykh ta moralnykh vymoh profesii fizychnoho reabilitoloha do polozhen Bolonskoi deklaratsii [Compliance of ethical and moral requirements of the profession of physical rehabilitation specialist with the provisions of the Bologna Declaration]. *Molodyi vchenyi.* 2015; 11(260): 144-146. [Ukrainian]
4. Mykhalskyi A, Mykhalska Yu, Moliev V. Psykholoho-pedahohichni umovy etychnykh ta deontolohichnykh aspektiv diialnosti fizychnoho terapevta [Psychological and pedagogical conditions of ethical and deontological aspects of the physical therapist's activity]. *Visnyk Kamianets-Podilskoho natsionalnoho universytetu imeni Ivana Ohiienka. Fizychne vykhovannia, sport i zdorovia liudyny.* 2019; 15: 66-70. [Ukrainian] doi: 10.32626/2309-8082.2019-15.66-70
5. Homoniuk O. Pedahohichni umovy formuvannia profesiino znachushchykh yakostei u maibutnikh reabilitolohiv [Pedagogical conditions for the formation of professionally significant qualities in future rehabilitation special-

ists]. *Naukovyi visnyk Skhidnoievropeiskoho natsionalnoho universytetu imeni Lesi Ukrainky.* 2014; 8: 87-92. [Ukrainian]
6. Cheban VI, Cheban LH. Formuvannia profesiinykh kompetentnostei maibutnikh fakhivtsiv z fizychnoi terapii na zasadakh bioetyky [Formation of professional competencies of future specialists in physical therapy on the basis of bioethics]. *Ukraina. Zdorovia natsii.* 2019; 2(55): 124-128. [Ukrainian]
7. Kopochynska Yu. Poniatiinyi aparat systemy formuvannia profesiinoi identychnosti maibutnikh fakhivtsiv z fizychnoi terapii, erhoterapii [The conceptual apparatus of the system of formation of professional identity of future specialists in physical therapy, occupational therapy]. *Ukrainskyi pedahohichnyi zhurnal.* 2020; 2: 51-59. [Ukrainian] doi: 10.32405/2411-1317-2020-2-51-59
8. Dmitriieva NS, Kopochynska Yu. Formuvannia profesiinoi identychnosti maibutnikh fakhivtsiv iz fizychnoi terapii yak faktor pidvyshchennia yikh konkurentospromozhnosti [Formation of professional identity of future specialists in physical therapy as a factor in increasing their competitiveness]. *Zbirnyk naukovykh prats «Pedahohichni nauky».* 2019; 87: 105-110. [Ukrainian]
9. Figueiredo LC, Gratao ACM, Barcelos Pontes T, Fachin-Martins E. Abordaqens bioeticas e deontologicas do novo corigo de etica professional para terapeutas ocupacionais no Brasil [Bioethical and deontological approaches to the new code of professional ethics for occupational therapists in Brazil]. *Cadernos Brasileiros de Terapia Ocupational.* 2017; 25(1): 171-178. [Brazil] doi: 10.4322/0104-4931.ctoAO0740
10. Aguilas-Rodrigues M, Marques-Sule E, Faubel-Cava R. The use of cmapтools in the physiotherapy degree: creation of concept mars for the study of professional tnhics associated to clinical practices [The use of cmapтools in the physiotherapy degree: creation of concept mars for the study of professional tnhics associated to clinical practices]. *Proceedings of the 9th Annual International Conference on Research and Innovation in Education. Seville. Spain.* 2016; 9: 5642-5647. [Spain] doi: 10.21125/iceri.2016.0027
11. Kovtun OM. Deontolohichnyi pidkhid ta yoho rol u formuvanni svitohliadnoi kultury maibutnikh medychnykh sester [Deontological approach and its role in shaping the worldview culture of future nurses]. *Naukovyi chasopys NPU imeni PN Drahomanova. Pedahohichni nauky: realii ta perspektyvy .* 2018; 61: 134-139. [Ukrainian]
12. Bespalova O, Lyannoy Yu, Bugayenko T, Avramenko N, Lytvynenko V. Modelyuvannya protsesu formuvannya gotovnosti maybutnikh fakhivtsiv z fizychnoyi terapiyi, ergoterapiyi do zastosuvannya fizkulturno-ozdorovchykh tekhnologiy [Modeling the process of forming the readiness of future specialists in physical therapy, occupational therapy for the use of physical culture and health technologies]. *Ukrayina. Zdorov'ya natsiyi.* 2020; 2 (59): 90-98. [Ukrainian]
13. Lisna-Miskiv Nataliya. Zmist gotovnosti maybutnikh medychnykh sester-bakalavriv do profesiynoyi diyalnosti [Content of readiness of future nurses-bachelors for professional activity]. *Girska shkola ukrayinskykh karpat.* 2017; 16: 98-100. [Ukrainian]
14. Vitvytska SS. *Modeliuvannia profesiinoi pidhotovky fakhivtsiv v umovakh yevrointehratsiinykh protsesiv*. Monohrafiia [Modeling of professional training of specialists in the context of European integration processes. Monograph]. Zhytomyr; 2019. 304 s. [Ukrainian]
15. Arkhangelskyy SY. *Uchebnyy protsess v vysshey shkole, ego zakonomernye osnovy y metody.* Ucheb-metod posobye [The educational process in higher education, its legal foundations and methods]. M; 1980. 368 s. [Russian]
16. Sydorenko VK, Dmytrenko PV. *Osnovy naukovykh doslidzhen* [Basics of the scientific research]. K; 2000. 260 s. [Ukrainian]
17. Turyanytsya ZV. Model formuvannya gotovnosti do profesiynogo samovdoskonalennya v maybutnikh maystriv vyrobnychogo navchannya. [The model is formulated to be ready for professional self-improvement in the maybutm maysters of the virobnichego]. *Naukovyy oglyad.* 2016; 1(22): 2-7. [Ukrainian]
18. Bratkova O. Strukturno-funktsionalna model protsesu formuvannya gotovnosti maybutnikh yurystiv do profesiynoyi vzayemodiyi [Structural and functional model of the process of forming the readiness of maybutnyh lawyers before the professional relationship]. *Pedagogichna osvita: teoriya ta praktyka.* 2019; 27(2): 16-22. [Ukrainian]
19. Bespalko VP, Tatur YuG. *Systemno-metodycheskoe obespechenye uchebno-vospytatelnogo protsessa podgotovky spetsyalystov*. Ucheb-metod posobye [Systematic and methodological support of the educational process of training specialists]. M; 1989; 144 s. [Russian]
20. Pyonova RS. *Pedagogyka vysshey shkoly*. Uchebnoe posobye [Higher education pedagogy]. Mynsk: Unyversytetskoe; 2002; 256 s. [Russian]
21. Smyrnov SD. *Pedagogyka y psykhologyya vysshego obrazovanyya: ot deyatelnosty k lychnosty*. Ucheb posob. [Pedagogy and psychology of higher education: from activity to personality]. M: Izdatelskyi tsentr «Akademiya»; 2001. 304 s. [Russian]
22. Makhnovska IR. *Profesiyna pidgotovka magistriv sestrynskoyi spravy v umovakh stupenevoyi osvity* [Professional training of masters of nursing in terms of higher education]. Abstr. PhDr. (Ped.). Zhytomyr; 2015. 312 s. [Ukrainian]

23. Denysenko NG, Severina LYe, Tabak NV. Model formuvannya gotovnosti uchyteliv fizychnoyi kultury novogo pokolinnya dlya potreb novoyi ukrayinskoyi shkoly [Model of the formation of the readiness of teachers of physical culture of the new generation for the needs of the new Ukrainian school]. *Molodyy vchenyy.* 2018; 12.1(64.1): 25-29. [Ukrainian]
24. Durmanenko O. Teoretychnyy analiz ponyattya «pedagogichni umovy» v konteksti monitoryngu vykhovnoyi roboty u vyshchomu navchalnomu zakladi [Theoretical analysis of the «pedagogical mind» in the context of the monitoring of the wicked robot at the head of the head]. *Molod i rynok*. 2012; 7(90): 135-138. [Ukrainian]
25. Lvov LV. Pedagogycheskye uslovyya: problemy yssledovanyya [Pedagogical conditions: research problems]. *APK Rossii*. 2013; 63: 194-199. [Russian]

УДК 378.016.091.33:614.253.1-057.875

МОДЕЛЬ ФОРМИРОВАНИЯ ДЕОНТОЛОГИЧЕСКОЙ ГОТОВНОСТИ БУДУЩИХ СПЕЦИАЛИСТОВ ПО ФИЗИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ, ЭРГОТЕРАПИИ К ОСУЩЕСТВЛЕНИЮ ПРОФЕССИОНАЛЬНОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ

Беспалова О., Закаляк Н., Колесник А., Ситовский А., Савчук И.

Резюме. Низкий уровень формирования у физических терапевтов, эрготерапевтов деонтологических знаний и умений взаимодействовать в профессиональной среде со всеми членами реабилитационного процесса, соблюдая соответствующие меры на норм поведения, затрудняет их трудоустройства по специальности и снижает качество выполнения профессиональных функций и обязанностей. Выявлено, что открытыми остаются вопросы относительно модели формирования деонтологической готовности указанных специалистов к осуществлению профессиональной деятельности. Материал и методы: теоретический анализ и систематизация научных данных; структурный анализ; метод моделирования.

Деонтологическая подготовка рассматривается нами как целенаправленный, специально организованный и управляемый педагогический процесс, направленный на формирование правосознательного специалиста через формирование ценностей личности, которые ориентируют ее на приобретение профессионально значимых характеристик, усвоение деонтологических знаний, формирование умений и навыков придерживаться надлежащего нормативного поведения в профессиональной деятельности. Результатом такой подготовки является деонтологическая готовность - динамическое состояние личности, позволяет в настоящее время осуществлять нормативно-правовую профессиональное поведение при выполнении профессиональных функций и обязанностей. Модель ее формирования - это структурное воспроизведение учебно-воспитательного процесса в виде взаимосвязанных структурных блоков, которое помогает визуализировать содержание и процессуальную часть обучения, а также создать представление об ожидаемом результате - деонтологическую готовность.

Нами разработана модель формирования деонтологической готовности, которая включает целевой, содержательно-технологический, диагностический и результативный блоки. Ее реализация предполагает достижение ожидаемого результата путем повышения мотивации к учебной деятельности, направленности интересов и потребностей к формированию деонтологической позиции по отношению к субъектам профессиональной деятельности; формирование целостной системы деонтологических знаний и умений построения деонтологических отношений; развитие профессионально значимых индивидуальных качеств и формирования профессиональной направленности личности.

Ключевые слова: нормативное поведение, этические нормы, моральные требования, реабилитационное вмешательство, деонтологические отношения.

UDC 378.016.091.33:614.253.1-057.875

Model of the Formation of Deontological Readiness of Future Physical and Occupational Therapists for the Implementation of Professional Activities

Bespalova O., Zakalyak N., Kolesnik A., Sitovskyi A., Savchuk I.

Abstract. In the course of terminological analysis, the content of the concepts “modeling” and “model” was substantiated, the author’s model of formation of deontological readiness of future physical and occupational therapists for professional activity was theoretically substantiated and developed, aimed at improving the quality of professional training in the formation of deontological behavior.

Material and methods: theoretical analysis and systematization of scientific data of modern domestic psychological-pedagogical, methodical and specially-profiled literature for studying the relevance and state of development of the outlined problem; structural analysis to determine the structure of deontological readiness with its constituent components; modeling method for the development of a model for the formation of

deontological readiness of future bachelors in physical therapy, occupational therapy to carry out professional activities.

Results and discussion. The model includes target (purpose and tasks), content-technological (methodological approaches, pedagogical conditions, principles, stages of formation, forms, methods and means of organizing students' learning activities), diagnostic (criteria, indicators and levels of formation) and effective (deontological readiness), which are aimed at optimizing the educational process of students. The purpose of the developed model is to form deontological readiness of future physical and occupational therapists for professional activity. The tasks included: increasing the motivation of physical and occupational therapists to educational activities in general and mastering the theoretical basis of deontological knowledge in particular, as well as the orientation of interests and needs to form a deontological position in relation to the subjects of professional activity; formation of a holistic system of deontological knowledge necessary for the implementation of appropriate professional conduct in professional activities; development of professionally significant individual qualities and formation of professional orientation of personality; development of skills and formation of experience in building deontological relations in the process of professional interaction. Theoretical and methodological basis were: systemic, axiological, personal, deontological and competency approaches; general didactic (clarity, systematicity and consistency, accessibility, feasibility, activity and consciousness, science-based, individualization, collectivity, problems, developmental learning) and specific (principle of social conditionality, principle of humanization, principle of strength of knowledge acquisition, principle of practical orientation of learning, and situation-based) principles. Criteria (motivational, theoretical, personal, praxiological) and indicators were determined in accordance with the structural components of deontological readiness.

Conclusion. The practical implementation of the developed model for the formation of their deontological readiness will increase the level of professional competence of these specialists.

Keywords: modeling, deontology, professional behavior, ethical norms, physical therapists, occupational therapists.

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

Стаття надійшла 19.09.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.317
УДК 016:37.018.43
Єрьоменко Р. Ф., Остапець М. О., Литвиненко Г. Л., Козар В. В., Литвинова О. М.

ДОСВІД ЗАСТОСУВАННЯ СУЧАСНИХ МЕТОДІВ НАВЧАННЯ ПРИ ВИКЛАДАННІ НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ «ЛАБОРАТОРНА ДІАГНОСТИКА» В НАЦІОНАЛЬНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
rymma71@ukr.net

Дистанційне навчання – це гуманістична особистісно орієнтована форма навчання, основою якої є цілеспрямоване, мотивоване навчання і спілкування закладу вищої освіти з викладачем та між собою засобами сучасних інформаційних технологій. Дистанційна система навчання відкриває широкий доступ до різних освітніх послуг великої кількості людей, які в силу об'єктивних чи суб'єктивних причин не можуть отримати освіту традиційним способом. Окрім цього перевагою даної форми навчання є відсутність «вікового цензу», що інколи виступає об'єктивною перешкодою для перекваліфікації чи отримання додаткової освіти тієї категорії людей, які володіють професійним стажем. І на сьогодні – період вимушеного карантину, протягом якого працюють педагоги та навчаються учні та заклади вищої освіти України та всього світу.

Мета дослідження **–** проаналізувати особливості викладання дистанційного курсу з дисципліни «Лабораторна діагностика», розробленого на кафедрі клінічної лабораторної діагностики Національного фармацевтичного університету.

Методологічною основою дослідження є наступні складові: системний підхід; концепція особистісно орієнтованого навчання; принципи дистанційного навчання; теорія інформаційних систем.

У статті розглянуто особливості організації дистанційного навчання в Національному фармацевтичному університеті, зазначено основні методичні нормативні документи на яких ґрунтується впровадження дистанційних курсів навчальних дисциплін. Проаналізовано та узагальнено дистанційні курси з дисципліни «Лабораторна діагностика» для закладу вищої освіти спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» в інформаційному середовищі Moodle і безпосередньо описано базові елементи розміщення навчальної інформації. Авторами визначено місце дистанційних курсів у процесі самостійного навчання закладу вищої освіти; продемонстровано особливу роль викладача (тьютора) в організації самостійного навчання закладу вищої освіти за запропонованими методичними рекомендаціями і дистанційними курсами.

У Національному фармацевтичному університеті активно запроваджуються заходи щодо виконання вимог чинних нормативно-правових документів Міністерства освіти і науки України з впровадження дистанційного навчання. Досвід викладання навчальної дисципліни «Лабораторна діагностика» з використанням технології дистанційного навчання дозволяє майбутнім фахівцям в галузі знань «Охорона здоров'я» набувати вміння та навички.

Ключові слова: дистанційне навчання, інформаційні технології, здобувач вищої освіти, фармація, лабораторна діагностика.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана в рамках наукової тематики НФаУ «Розробка і удосконалення технологій професійної підготовки студентів та викладачів ВНЗ фармацевтичного та медичного профілю», № держ. реєстрації 0114U00953.

Вступ. Світовий процес переходу до інформаційного суспільства, а також економічні, політичні та соціальні зміни, що його супроводжують, прискорюють реформування системи освіти. Передусім це стосується забезпечення доступу до освітньої і професійної підготовки всіх, хто має необхідні здібності та відповідні знання. Найбільш ефективному розв'язанню зазначених проблем сприяє дистанційне навчання, яке здійснюється на основі сучасних педагогічних, інформаційних і телекомунікаційних технологій. Приєднання України до Болонської декларації сприяло модернізації освіти, зокрема застосуванню модульно-рейтингових, дистанційних систем, підвищенню ролі самостійної роботи, створення індивідуальних програм тощо [1, 2].

Проблема впровадження дистанційної системи навчання зумовлена цілою низкою чинників. Насамперед, дистанційна система навчання відкриває широкий доступ до різних освітніх послуг великої кількості людей, які в силу об'єктивних чи суб'єктивних причин не можуть отримати освіту традиційним способом. Інший вагомий показник – це відсутність «вікового цензу», що інколи висту-

пає об'єктивною перешкодою для перекваліфікації чи отримання додаткової освіти тієї категорії людей, які володіють професійним стажем. І на сьогоднішній день – період вимушеного карантину, протягом якого працюють педагоги та навчаються учні та ЗВО України та всього світу [3, 4].

В Україні дистанційна форма освіти вперше запроваджена у 2000 році та визнана надзвичайно актуальною Міністерством освіти і науки України (Наказ № 40 від 21.01.2004 р.). Впродовж останніх років дистанційне навчання в Україні розгортається за підтримки Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України, яке вбачає в ньому один із провідних інструментів удосконалення системи освіти [5].

Дистанційне навчання у Національному фармацевтичному університеті (НФаУ) впроваджено у 2012 році шляхом створення електронних навчальних курсів із застосуванням платформи Moodle [6, 7, 8]. Система LMS Moodle містить ресурси для формування та подання навчального матеріалу, перевірки знань і контролю рівня навчальних досягнень, спілкування та організації співробітництва [9, 10].

Мета дослідження – проаналізувати особливості викладання дистанційного курсу з дисципліни «Лабораторна діагностика», розробленого на кафедрі клінічної лабораторної діагностики НФаУ, та можливості їх використання з метою оптимізації педагогічної взаємодії учасників освітнього процесу.

Матеріал та методи дослідження. Методологічною основою дослідження є наступні складові: системний підхід; концепція особистісно орієнтованого навчання; принципи дистанційного навчання; теорія інформаційних систем [6, 8].

Результати дослідження та їх обговорення. Дистанційна форма навчання у НФаУ регулюється наступними нормативними документами: Концепція розвитку дистанційної освіти в Україні**,** Положення про дистанційне навчання в НФаУ**,** Положення про Центр дистанційних технологій навчання НФаУ, Положення про експертизу дистанційних курсів в НФаУ, які базуються на законодавчих та нормативно-правових документах МОН України [11].

Технічне забезпечення дистанційного навчання здійснює Центр дистанційних технологій навчання НФаУ (ЦДТН). Для організації навчального процесу використовується веб-середовище дистанційного навчання, яке розміщується на сервері ЦДТН. Для вивчення матеріалів навчального курсу, виконання завдань, отримання консультацій здобувач вищої освіти (ЗВО) повинен бути учасником відповідного дистанційного курсу.

Згідно Положень [11] на кафедрах університету призначаються відповідальні за дистанційне навчання, які виконують наступні функції: розробляють (оновлюють) дистанційні курси відповідних дисциплін; відповідають за ведення «Журналу обліку індивідуальних електронних робіт ЗВО»; реєструють в «Журналі обліку індивідуальних електронних робіт ЗВО» термін виконання індивідуальних завдань, контрольних робіт тощо; забезпечують зберігання файлів індивідуальних електронних робіт ЗВО; забезпечують взаємодію кафедри із співробітниками ЦДТН та деканату з питань організаційного супроводу та контролю процесу дистанційного навчання.

З 2013 по 2020 р. 5 викладачів кафедри клінічної лабораторної діагностики НФаУ пройшли курси навчання та підвищення кваліфікації на базі Національного технічного університету «Харківський політехнічний інститут», Національного технічного університету України «Київський політехнічний інститут імені Ігоря Сікорського» та Університету економіки та права «КРОК» з метою оволодіння уміннями методичного проектування та створення навчально-методичних матеріалів, які розміщуються в курсі; оволодіння технологіями створення і розміщення різних інформаційних ресурсів та інтерактивних елементів, які забезпечують інформаційну та методичну підтримку процесу навчання; набуття знань та навичок з оформлення та організації контенту дистанційного навчального курсу.

За допомогою ресурсів системи Moodle на кафедрі клінічної лабораторної діагностики були створені дистанційні курси (ДК) з навчальної дисципліни «Лабораторна діагностика» для ЗВО спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація». Вони містять інформаційні матеріали для вивчення теоретичних основ з клінічної лабораторної діагностики, навчальні відеофільми, вказівки щодо виконання практичних робіт та тестові завдання для самостійного опрацювання.

Згідно з навчальною програмою дисципліни «Лабораторна діагностика» для ЗВО спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація» дистанційної форми навчання передбачений наступний обсяг навчального матеріалу: дисципліна містить 2 модулі, з них: 4 годин лекцій, 12 годин практичних занять та 104 годин – самостійної роботи. На вивчення кожної теми дисципліни відводяться години, протягом яких ЗВО ознайомлюються з теоретичними джерелами, виконують практичні завдання, які спрямовані на відпрацювання та закріплення пройденого матеріалу. Виконання завдань ДК відбувається при постійній організаційній та методичній підтримці викладача-т'ютора.

Виділяють наступні особливості ДК «Лабораторна діагностика» для ЗВО спеціальності 226 «Фармація, промислова фармація»: викладання необхідних теоретичних та практичних знань щодо

впливу лікарських засобів на лабораторні показники; поглиблення навичок системного аналізу медико-біологічних ситуацій, клінічного мислення; формування соціальної та професійної мобільності.

ДК навчальної дисципліни «Лабораторна діагностика» - це набір навчально-методичних матеріалів, оформлених у вигляді об'єктів сервера дистанційного навчання та містить такі ресурси (**рис. 1**):

1) презентація курсу, де стисло подається зміст дисципліни (компетенції ЗВО, міждисциплінарні зв'язки та теми навчальної програми);
2) робочу навчальну програму, що дає ЗВО більш детальне уявлення про навчальну дисципліну;
3) графік навчального процесу, в якому міститься інформація про дати вивчення всіх тем курсу;
4) критерії оцінювання, в яких наведено шкалу оцінювання кожного завдання окремих тем;
5) алгоритм навчання, в якому надані рекомендації щодо послідовності вивчення теоретичної частини та виконання практичних завдань;
6) друковані та інтернет джерела – вказано перелік сучасних наукових джерел та інтернет ресурсів, які допоможуть у вивченні навчальної дисципліни;
7) глосарій – містить терміни, які ЗВО повинен знати по закінченню опанування навчальної дисципліни;
8) форум «Знайомство» надає можливість викладачеві та ЗВО познайомитись один з одним, а також обговорювати дискусійні питання в процесі навчання;
9) форум «Новин» – в цьому форумі, як і в навчальній аудиторії, викладач-тьютор повідомляє інформацію щодо проходження навчального процесу та можливих змін;
10) форум взаємодопомоги та допомоги тьютора, на якому ЗВО отримують відповіді на запитання, у разі виникнення, та консультації викладача.

Кожна тема ДК з «Лабораторної діагностики» містить теоретичну та практичну частину, додаткові інформаційні ресурси (відеоматеріали тощо) (**рис. 2**) [12].

Теоретична частина містить матеріали теми у вигляді текстових та графічних файлів, мультимедійних ресурсів, аудіо/відео-лекцій тощо. Аудіо/відео-лекції у дистанційному навчанні (на відміну від традиційних аудиторних) не передбачають безпосереднього спілкування з викладачем. Для одержання лекційного матеріалу використовують зв'язок за допомогою комп'ютерної мережі, аудіо- та відеозаписи тощо. Аудіо-/відео-лекції дають змогу викладачеві проводити лекції у формі прямих трансляцій або самозапису, а ЗВО – прослуховування лекцій в будь-який зручний час.

Практична частина (аналог практичного заняття) містить в собі завдання та методичні рекомендації щодо його виконання, приклад оформлення цих завдань та тести для оцінювання знань з пройденої теми, які оцінюються автоматично і відображаються в журналі оцінок.

Додаткові інформаційні ресурси доповнюють теоретичний матеріал різними web-сторінками або посиланнями на інші ресурси Internet (**рис. 2**).

Крім організаційно-методичного та інформаційно-навчального блоків, у курсі розміщено блок підсумкового модульного контролю, в якому міститься приклад білету до заліку з дисципліни та перелік питань для підготовки до ПМК з даної навчальної дисципліни.

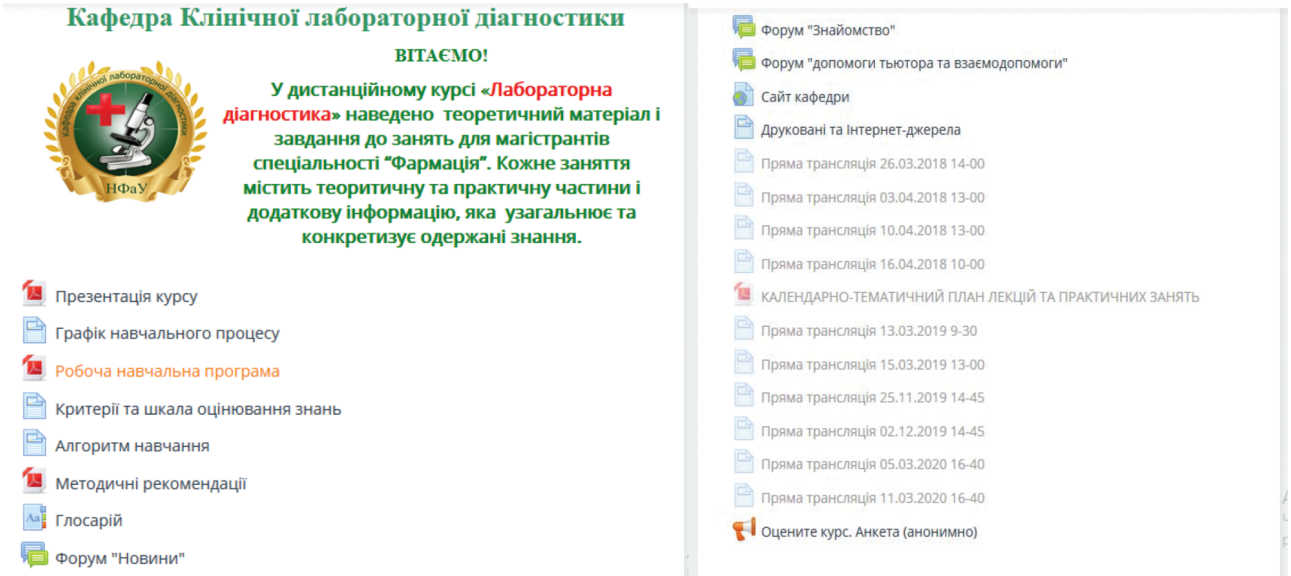


Рис. 1. Загальний вигляд інтерфейса дистанційного курсу «Лабораторна діагностика» на веб-сайті дистанційного навчання

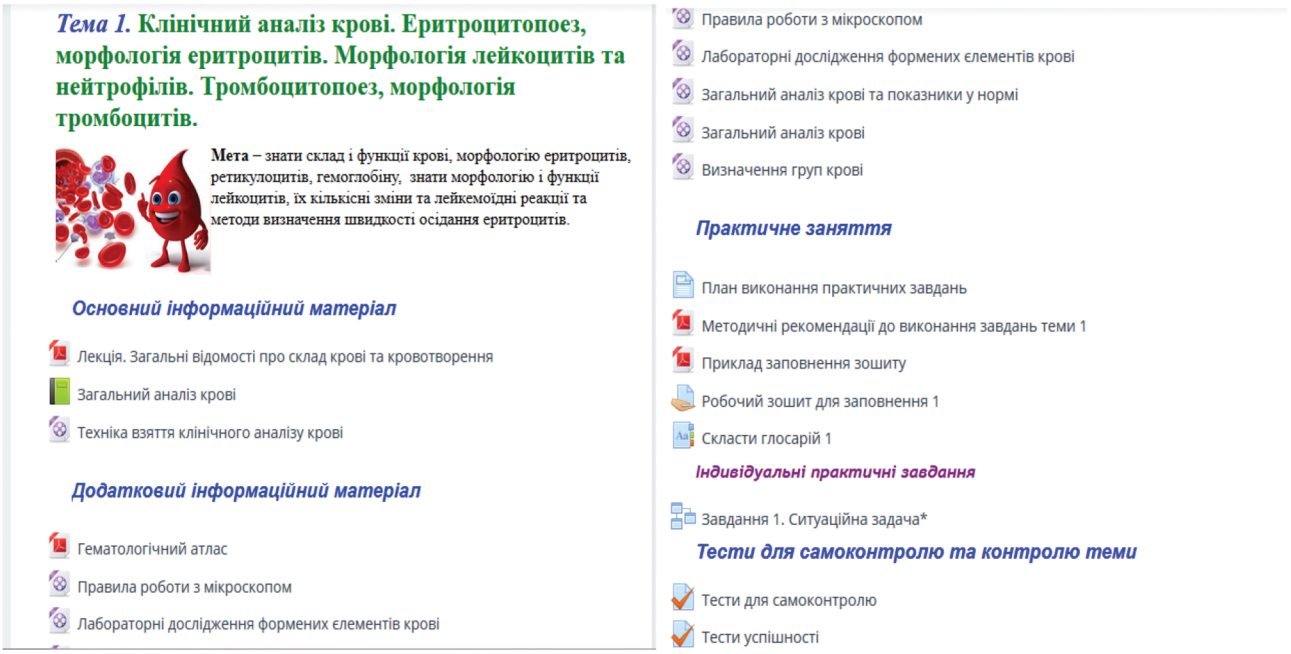


Рис. 2. Приклад теми з дисципліни «Лабораторна діагностика» до теми «Клінічний аналіз крові. Еритропоез, морфологія еритроцитів. Морфологія лейкоцитів та нейтрофілів. Тромбоцитопоез, морфологія тромбоцитів»

Багаторічний досвід викладання навчальної дисципліни «Лабораторна діагностика» для ЗВО дистанційної форми надає можливість виділити наступні переваги у веденні курсу:

– дистанційне навчання дає ЗВО можливість багаторазового перегляду аудіо- та відео-лекцій, а також не одноразове проходження тестів для самопідготовки;
– навчально-методичне забезпечення дистанційного курсу дисципліни дозволяє ЗВО вчитися відповідно зі своїм темпом, особистісними особливостями та освітніми потребами.

Висновки

1. Дистанційне навчання у віртуальному освітньому середовищі надає різноманітні сучасні інструменти електронного навчання, які можуть бути використані не тільки в повномасштабному дистанційному навчанні, але і в традиційних формах – денній, заочній, вечірній – як доповнення до матеріалів самостійної роботи ЗВО.
2. Досвід викладання навчальної дисципліни «Лабораторна діагностика» з використанням технології дистанційного навчання дозволяє майбутнім фахівцям в галузі знань «Охорона здоров'я» набувати вміння та навички, а саме: використовувати поведінку людини як джерело інформації, обирати потрібні стилі спілкування та використовувати їх у професійній діяльності.
3. Відмічено, що в НФаУ активно запроваджуються заходи щодо виконання вимог чинних нормативно-правових документів МОН України з впровадження дистанційного навчання.

Перспективи подальших досліджень. Наразі кафедрою клінічної лабораторної діагностики продовжується активне впровадження дистанційної форми навчання за Освітньою програмою «Лабораторна діагностика» для ЗВО спеціальності 224 «Технології медичної діагностики та лікування».

References

1. Stadniy A. Modeli dystantsiynogo navchannya [The models of distance learning]. *Aktualni pytannya gumanitarnykh nauk.* 2020; 29(4): 151-56. [Ukrainian]
2. Krivoturov I, Cameneva Z. Distance Learning – the Hope of the Modern Educational Process. *Numarul.* 2019; 1-2(49–50): 318-22.
3. Ivaneko Yu. Dystantsiyne navchannya yak zasib rozvytku samoorganizatsiyi studentiv [Distance learning as a tool of students' self-education]. *Problemy suchasnoyi psykhologiyi.* 2020; 49: 60-83. [Ukrainian] doi: 10.32626/2227-6246.2020-49.60-83
4. Vlasenko N, Pomogaybo V. Dystantsiyne navchannya: Ukrayina i svit [Distance learning: Ukraine and the world]. *Estetyka i etyka pedagogichnoyi diyi.* 2019; 20: 29-37. [Ukrainian] doi: 10.33989/2226-4051.2019.20.171627

5. Gorbatyuk R, Romanyshena L. Eksperymentalna model dystantsiynogo navchannya maybutnikh fakhivtsiv u vyshchomu navchalnomu zakladi [Experimental model of distance learning for the future professionals in the institution of higher education]. *Naukovi zapysky. Seriya: pedagogika.* 2016; 2: 68-75. [Ukrainian]
6. Smulson ML, Mashbyts YuI, Zhaldak MI. Dystantsiyne navchannya: psykhologichni zasady: monografiya [Distance learning: physiological aspects]. Za red ML Smulson. Kirovograd: Imeks-LTD; 2012. 240 p. [Ukrainian]
7. Shtykhno LV. Dystantsiyne navchannya yak perspektyvnyy napryam rozvytku suchasnoyi osvity [Distance learning as a perspective direct of modern education development]. *Molodyy vchenyy.* 2016; 6: 489-493. [Ukrainian]
8. Dystantsiyne navchannya: sutnist, osoblyvosti ta tekhnologiyi: rek pokazhch [Distance learning: essence, features and technologies]. Khersonskyy derzh un-t; uporyad: NA Arustamova, OM Blinova, SM Sobol. Kherson: KhDU; 2020. 47 p. [Ukrainian]
9. Chernigivska N, Vinnytska T. Dystantsiynyy kurs yak forma samostiynogo navchannya [Distance course as a form of self-education process]. *Naukovi zapysky Berdyanskogo derzhavnogo pedagogichnogo universytetu.* 2019; 1: 109-119. [Ukrainian] doi: 10.31494/2412-9208-2019-1-1-109-119
10. Biduchak A. The role of distance learning in the training of medical students. *International Independent scientific journal.* 2020; 2 (17): 32-33. [Ukrainian]
11. Available from: https://pharmel.kharkiv.edu/page/docs.html
12. Available from: https://pharmel.kharkiv.edu/moodle/course/view.php?id=1750

УДК 016: 37.018.43

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ОБУЧЕНИЯ ПРИ ПРЕПОДАВАНИИ УЧЕБНОЙ ДИСЦИПЛИНЫ «ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА» В НАЦИОНАЛЬНОМ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОМ УНИВЕРСИТЕТЕ

Еременко Р. Ф., Остапец М. А., Литвиненко А. Л., Козарь В. В., Литвинова О. Н.

Резюме. Дистанционное обучение – это гуманистическая личностно ориентированная форма обучения, основой которой является целенаправленное, мотивированное обучение и общение соискателей высшего образования с преподавателем и между собой средствами современных информационных технологий. Дистанционная система обучения открывает широкий доступ к различным образовательным услугам большого количества людей, которые в силу объективных или субъективных причин не могут получить образование традиционным способом. Кроме этого, преимуществом данной формы обучения является отсутствие «возрастного ценза», иногда выступает объективным препятствием для переквалификации или получения дополнительного образования той категории людей, которые обладают профессиональным стажем. И на сегодняшний день – период вынужденного карантина, в течение которого работают педагоги и учатся ученики и соискателей высшего образования Украины и всего мира.

Цель исследования – проанализировать особенности преподавания дистанционного курса по дисциплине «Лабораторная диагностика», разработанного на кафедре клинической лабораторной диагностики Национального фармацевтического университета.

Материалы и методы исследования. Методологической основой исследования являются следующие составляющие: системный подход; концепция личностно ориентированного обучения; принципы дистанционного обучения; теория информационных систем.

В статье рассмотрены особенности организации дистанционного обучения в Национальном фармацевтическом университете, указаны основные методические нормативные документы, на которых основывается внедрение дистанционных курсов учебных дисциплин. Проанализированы и обобщены дистанционные курсы по дисциплине «Лабораторная диагностика» для соискателей высшего образования специальности 226 «Фармация, промышленная фармация» в информационной среде Moodle и непосредственно описано базовые элементы размещения учебной информации. Авторами определено место дистанционных курсов в процессе самостоятельного обучения соискателей высшего образования; продемонстрировано особую роль преподавателя (тьютора) в организации самостоятельного обучения соискателей высшего образования по предложенным методическими рекомендациями и дистанционными курсами.

В Национальном фармацевтическом университете активно внедряются мероприятия по выполнению требований действующих нормативно-правовых документов Министерства образования и науки Украины по внедрению дистанционного обучения. Опыт преподавания учебной дисциплины «Лабораторная диагностика» с использованием технологии дистанционного обучения позволяет будущим специалистам в области знаний «Здравоохранение» приобретать умения и навыки.

Ключевые слова: дистанционное обучение, информационные технологии, соискатель высшего образования, фармация, лабораторная диагностика.

UDC 016: 37.018.43

Experience of Application of Modern Educational Methods in Teaching of the Course «Laboratory Diagnostics» in National University of Pharmacy

Yeromenko R. F., Ostapets M. O., Litvinenko A. L., Kozar V. V., Litvinova O. M.

Abstract. The global process of transition to the information society, as well as the economic, political and social changes that accompany it, are accelerating the reform of the education system.

Distance learning is a humanistic personality-oriented form of learning, the basis of which is purposeful, motivated learning and communication between the teacher and students by using of modern information technology. The distance learning system opens wide access to various educational services to a large number of people who, due to objective or subjective reasons, cannot receive education in the traditional way. In addition, the advantage of this form of education is the lack of «age requirements», which is sometimes an objective obstacle to retraining or additional education for those categories of people with professional experience.

The purpose of the study was to analyze the features of teaching a distance course in the discipline «Laboratory Diagnostics», developed at the Department of Clinical Laboratory Diagnostics National university of pharmacy.

Material and methods. The methodological basis of the study included the following components: system approach; the concept of personality-oriented learning; principles of distance learning; theory of information systems.

The article considers the peculiarities of the organization of distance learning in National university of pharmacy, the main methodological regulations on which the introduction of distance learning courses is based. The distance courses of the discipline «Laboratory Diagnostics» for students of specialty 226 «Pharmacy, Industrial Pharmacy» in the information environment Moodle was analyzed and generalized and the basic elements of educational information placement were directly described. The authors determined the place of distance courses in the process of independent training of educational process; the special role of the teacher (tutor) in the organization of independent training of the students according to the offered methodical recommendations and distance courses was shown.

Conclusion. Distance learning in a virtual educational environment provides a variety of modern e-learning tools that can be used not only in full-scale distance learning, but also in traditional forms. National university of pharmacy is actively implementing measures to comply with the requirements of current regulations of the Ministry of Education and Science of Ukraine on the implementation of distance learning. The experience of teaching the discipline «Laboratory Diagnostics» using distance learning technology allows future professionals in the field of knowledge «Health» to acquire skills and abilities.

Keywords: distance learning, information technologies, students, pharmacy, laboratory diagnostic.

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

Стаття надійшла 28.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.323
УДК 378.147:61
Такташов Г. С., Грона Н. В., Волошин Я. В., Гомозова О. А., Супрун О. О.

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ТРАДИЦІЙНОГО І ДИСТАНЦІЙНОГО ТИПІВ НАВЧАННЯ ЗА ПІДСУМКАМИ ДИСЦИПЛІНИ «ВНУТРІШНЯ МЕДИЦИНА» У СТУДЕНТІВ ВИПУСКНОГО КУРСУ

Донецький національний медичний університет, Лиман, Україна
grona.nv@gmail.com

Особливістю навчання студентів останньої третини 2019-2020 навчального року, на тлі карантинних заходів по SARS-COV-2, стало запровадження дистанційного навчання. Фрагментарність цього навчального року, що обумовлена частково традиційним, частково дистанційним навчанням у різних контингентів студентів, дозволяє обґрунтувати можливість і необхідність порівняльної оцінки і співставлення результатів цих підходів викладання.

Мета - оцінити особливості впливу традиційного та дистанційного типів навчання на успішність з «внутрішньої медицини» у студентів випускного курсу за результатами державного іспиту. Проведено дослідження результатів випускного іспиту у студентів VI курсу медичного університету IV рівня акредитації. Дистанційний іспит проходив на моделі «стандартизованого пацієнта» у вигляді ситуаційного завдання, заснованого на реальному клінічному випадку з лабораторно-інструментальними даними, по розділах внутрішньої медицини «кардіологія», «пульмонологія», «ендокринологія», «гастроентерологія», «нефрологія», «ревматологія», «гематологія».

Для порівняльного аналізу виділено 2 основні групи. 1-у групу склали 110 студентів, які навчалися в осінньому і на початку весняного семестрів в традиційному форматі з повноцінними практичними заняттями. В 2-у групу увійшли 55 студентів, що проходили навчання навесні в дистанційному форматі з використанням навчальної платформи і ресурсів Google Classroom, Google Meet. Статистична обробка отриманих результатів проведена за допомогою пакета прикладних програм «Statistica-Stat-Soft, США» та «Microsoft Excel».

Проведений аналіз виявив незначні відмінності рівнів загальної поточної успішності з предмету при традиційному і дистанційному типах навчання. При порівнянні підсумків двох форматів навчання відзначаються переважаючі результати якісної успішності в 1-й групі з найбільш вираженими відмінностями по розділах «кардіологія», «гастроентерологія» і вони достовірно залежать від рейтингу з дисципліни. Характер зниження рівнів загальної та якісної успішності за підсумками проведеного іспиту в 2-й групі, особливо по розділах «ревматологія» і «гастроентерологія», не корелює з рейтингом поточної навчальної підготовки. При аналізі структури стандартизованих питань іспиту найбільш висока результативність відповідей продемонстрована за вміннями «Діагностика провідного синдрому», «Формулювання попереднього клінічного діагнозу», «Визначення плану обстеження, прогнозу і профілактики» загалом по дисципліні і, особливо, по розділах «кардіологія», «гастроентерологія», «нефрологія» в обох групах, причому, з переважанням в 1-й. Найбільш низькі показники відповідей, особливо в 2-й групі, реєструвалися по вміннях «Лікування, тактика ведення», «Оцінка лабораторних та інструментальних методів дослідження» загалом по дисципліні, і в більшій мірі по розділах «гастроентерологія», «ендокринологія», «ревматологія».

Виявлено негативну тенденцію впливу дистанційної форми навчання на підсумкову якісну успішність, на результати по окремих розділах дисципліни і структуру вмінь в умовах відсутності можливості засвоєння теоретичного матеріалу при безпосередній роботі з хворим на практичних заняттях. Застосування дистанційного навчання можливо як доповнення до традиційного в форматі змішаного навчання і перспективно в реалізації високотехнологічних інформативних методів для підвищення якості самостійної підготовки студентів до аудиторних занять.

Ключові слова: внутрішня медицина, успішність, традиційне навчання, дистанційне навчання, дистанційний іспит.

Вступ. Особливістю навчання студентів останньої третини 2019-2020 навчального року, на тлі карантинних заходів по SARS-COV-2, стало запровадження дистанційного навчання. Вплив коронавірусної інфекції на систему охорони здоров'я та медичну освіту був безпрецедентним [1, 2]. Потреба у фізичному дистанціюванні, як засобі індивідуального захисту, призвела до припинення особистого навчання в аудиторіях та на клінічних базах. В цих умовах, що склалися, галузь медичної

освіти вимагала певних та чисельних змін. Освітня спільнота швидко адаптувала свій підхід для вирішення цих викликів, проявом якого з'явилася низка освітніх високотехнологічних розробок для підтримки навчального процесу. Провідною складовою досягнень є дистанційне навчання як елемент очного, наряду з відкритим навчанням та навчанням на професійно-орієнтованих ресурсах, що дозволяє викладати предмети та дисципліни на відстані, включаючи і клінічну медицину. За таких обставин виникли справжні проблеми, одна з яких полягає у створенні культури, яка підтримує впровадження інноваційних практик, що вимагають різних навичок та компетенцій від викладача, студента, наставника та адміністратора, і одночасно підтримують якість результату [3].

Ексклюзивність даної події обумовлена тим, що медична освітня система не використовувала виключно дистанційний тип навчання з відсутністю безпосереднього контакту студента з хворим, що є необхідним для засвоєння практичних навичок обстеження і лікування. Поточний стан проблеми потребує проаналізувати особливості впливу змін в медичній освіті, тобто застосування засобів викладання, оцінювання відносно наслідків якості реалізації кінцевих цілей навчання [4, 5]. Фрагментарність цього навчального року, що обумовлена частково традиційним, частково дистанційним навчанням у різних контингентів студентів, дозволяє обґрунтувати можливість і необхідність порівняльної оцінки і співставлення результатів цих підходів викладання для майбутнього вдосконалення та використання в учбовому процесі.

Мета роботи. Оцінити особливості впливу традиційного та дистанційного типів навчання на успішність з «внутрішньої медицини» у студентів випускного курсу за результатами державного іспиту.

Матеріал та методи дослідження. Проведене дослідження результатів випускного державного іспиту з «внутрішньої медицини», що включає розділи «кардіологія», «пульмонологія», «гастроентерологія», «ендокринологія», «ревматологія», «нефрологія» і «гематологія» у студентів VI курсу медичного університету IV рівня акредитації.

З урахуванням форм навчання в 2019-2020 рр. - традиційна і дистанційна відповідно, виділено 2 основні групи з метою їх порівняння. 1-у групу склали 110 студентів, які навчалися в осінньому і на початку весняного семестрів в традиційному форматі, тобто з повноцінними практичними заняттями «біля ліжка хворого» під безпосереднім контролем викладача. До 2-ої групи увійшли 55 студентів, що проходили навчання навесні в дистанційному форматі, згідно критеріїв МОН України. В даному випадку використовувалася навчальна платформа та ресурси Google Classroom, Google Meet з єдиною централізованою системою управління, корпоративним доступом та використанням інтерактивних відеокурсів, лекцій, вебінарів, мультимедійних навчальних програм, ситуаційних завдань, тестів та ін. [6]. Слід зазначити, що дисципліна на 6 курсі викладається за принципом вивчення синдромної диференціальної діагностики згідно типового навчального плану і робочої програми.

Порівняльний аналіз результатів навчання між двома форматами викладання проводили за підсумками державного іспиту у випускників, який проходив дистанційно (платформа Google Classroom, Google Meet) у відповідності до «Положення про організацію та порядок проведення державної атестації студентів медичного університету». Зміст державного іспиту сформовано згідно галузевих стандартів вищої освіти – «Освітньо-кваліфікаційної характеристики спеціаліста» та «Освітньо-професійної програми підготовки спеціаліста».

Ступінь практичної підготовки на хворому не враховувалася, зважаючи на неможливість її проведення при дистанційній формі іспиту. За таких умов стандартизований іспит проводився за моделлю, що полягала в отриманні студентом «Стандартизованого пацієнта» у вигляді ситуаційного завдання з клінічним випадком за відповідними розділами внутрішньої медицини [7, 8]. Підбір стандартизованих хворих проводили заздалегідь, що забезпечило розмаїть нозологічних одиниць із урахуванням вимог ОКХ. Екзаменатори оцінювали безпосереднє вміння кожного випускника виділяти провідний синдром, проводити внутрішньосиндромну диференційну діагностику, складати план обстеження, оцінювати результати наявних лабораторних і інструментальних методів дослідження, які малися в завданні; встановлювати та обґрунтовувати попередній клінічний діагноз, визначати принципи лікування та профілактики. Результати складання згідно «Положення з оцінювання знань студентів на іспиті» заносили до окремого протоколу. Для зручності сприйняття результатів нами було проведено перерахунок результуючого балу в умовну шкалу від «2» до «5» балів («незадовільно», «задовільно», «добре», «відмінно»). Всі студенти в двох основних групах статистично значущо не відрізнялися між собою за віком, статтю, формою навчання (контракт, бюджет), рівнем базової освіти та громадянством.

Статистична обробка результатів проведена з використанням методів непараметричного, кореляційного, регресійного, одно- і багатофакторного дисперсійного аналізу (пакет прикладних програм «Statistica-Stat-Soft, США» та «Microsoft Excel»). Оцінювали критерії регресії, дисперсії, Крускала-

Уолліса і W-критерія Вілкоксона, Макнемара-Фішера, коефіцієнти кореляції Кендалла, Спірмена, критичний рівень значущості приймали <0,05 [9].

Результати дослідження та їх обговорення. Загальний рівень підготовки до іспиту оцінювався за рейтингом усієї дисципліни з охопленням 4, 5 курсів із загальним для всіх студентів традиційним навчанням і 6 курсу з дистанційним типом навчання у третини студентів. Цим можна пояснити відносну однорідність показників абсолютної і якісної успішності, окрім відмінних оцінок у представників 1-ї групи (**рис. 1**). Статистично значущої різниці з успішності між основними групами виявлено не було.

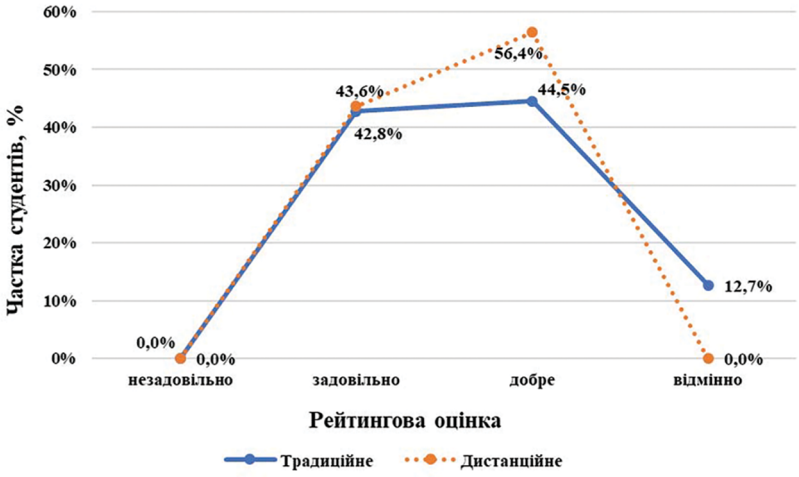


Рис. 1. Порівняльний аналіз показників загальної поточної успішності (рейтингу) з «внутрішньої медицини» в залежності від типу навчання на 6 курсі

Аналізуючи підсумки іспиту, були виявлені достовірні відмінності між групами з традиційним і дистанційним типом навчання (p = 0,024). В 1-й групі рівень якісної успішності превалював в порівнянні з 2-ю групою, що склало 62,7% і 47,3% відповідно, з вираженою різницею кількості «відмінних» і «незадовільних» оцінок (**рис. 2**). Виявлено кореляційний зв'язок (p<0,01) між рівнем рейтингу та екзаменаційною оцінкою загалом в 1-й і 2-й групах. Таким чином, можна відзначити, що 1-а група демонструє вищий рівень загальної екзаменаційної успішності, який обумовлений ступенем кореляції з рейтингом та опосередковано свідчить про більшу ефективність засвоєння і запам'ятовування навчального матеріалу при традиційному навчанні. Виявлений характер даних змін в 2-й групі можна пояснити низькою «виживаністю» знань, навіть з урахуванням дистанційного навчання, що проводилося у весняному семестрі перед іспитом.

Детальна характеристика структури дисципліни дає можливість відзначити, що найбільш висока якісна успішність з іспиту і виражений кореляційний зв'язок (p<0,01) з рейтингом зафіксовані в 1-й групі в розділах «кардіологія» та «гастроентерологія», 65,6 % і 65,2% відповідно, а в 2-й групі в розділах «кардіологія», «пульмонологія» та «ендокринологія», 50,0%, 50,0% і 55,5% відповідно, з відсутністю кореляційного зв'язку з рейтингом.

Низька якісна успішність і виражений кореляційний зв'язок (p <0,01) з рейтингом в 1-й групі спостерігався в розділі «ревматологія» та без зв'язку з рейтингом - «ендокринологія», 44,4% і 40,0% відповідно, а в 2-й групі такий рівень успішності відмічався в розділах «ревматологія», «гастроентерологія», 40,0% і 12,5% відповідно, без кореляції з рейтингом, а також з основним внеском до загального пулу незадовільних оцінок. Вище описані дані можна пояснити індивідуальним рівнем рейтингу, типом навчання, насиченістю окремих розділів і ступенем «виживаності» знань.

Аналіз структури відповідей стандартизованого ситуаційного завдання показав, що найбільш високі результати продемонстровані в обох групах, переважно в 1-й, за вмінням виділяти провідний синдром, формулювати попередній діагноз, визначати план обстеження, прогноз і профілактику, відповідно 73,6%, 62,7%, 53,6% і 50,9% повністю правильних відповідей (**рис. 3**). Особливо ці вміння якісно продемонстровані в розділах

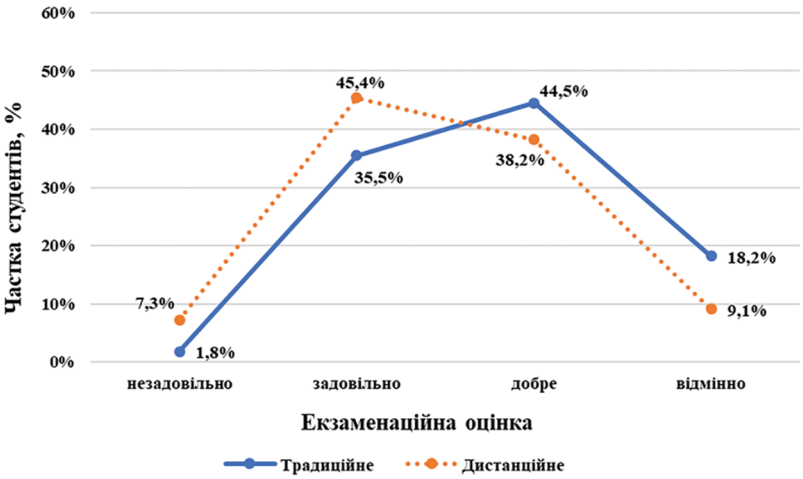


Рис. 2. Порівняльний аналіз показників успішності на підставі підсумків складання державного іспиту з «внутрішньої медицини» в залежності від типу навчання на 6 курсі

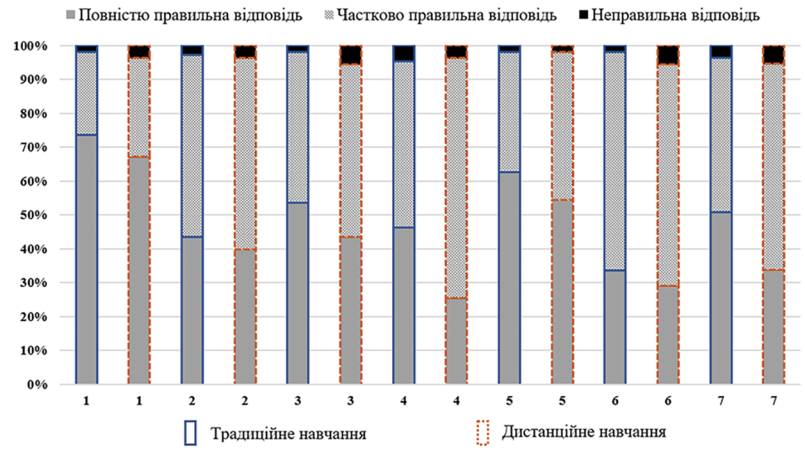


Рис. 3. Результат оцінювання за окремими складовими структури ситуаційного завдання - моделі «Стандартизованого пацієнта»

Примітки: 1 – Провідний синдром; 2 – Внутрішньосиндромна диференційна діагностика; 3 – План обстеження; 4 – Оцінка лабораторних та інструментальних методів дослідження; 5 – Попередній діагноз; 6 – Лікування, тактика ведення; 7 – Прогноз та профілактика.

«кардіологія», «гастроентерологія», «нефрологія». У той же час низькі результати отримані по проведенню внутрішньосиндромної диференційної діагностики, визначенню лікування та тактики ведення, оцінці лабораторних та інструментальних методів обстеження, особливо в 2-й групі в 40,0%, 29,1% і 25,5% відповідно. Особливо низька успішність по цих вміннях відзначалася по розділах «гастроентерологія», «ендокринологія», «ревматологія».

Виявлені співвідношення результатів за структурою відповідей в 1-й і в 2-й групах відповідають екзаменаційній успішності, а умовна диспропорція свідчить про необхідність проведення окремого аналізу з урахуванням успішності і спадкоємності навчання на суміжних, базових дисциплінах, а також з майбутнім акцентом на вивчення цих розділів по дисципліні «внутрішня медицина».

Враховуючи закордонний досвід, згідно дослідження Mohsen Aminizadeh et al. [4], в якому оцінювали результати впливу електронних освітніх систем та традиційного навчання на формування навичок та теоретичних аспектів, слід відмітити деякі схожі проміжні висновки, щодо підсумку навчання, які стосуються не достатньо задовільного рівня знань студентів при відсутності практичної роботи на хворому. Також це безпосередньо стосується і дистанційного формату проведення структурованого клінічного іспиту, який дозволяв оцінювати збір анамнезу, клінічне мислення, аналіз лабораторно-інструментальних даних, документації та навички спілкування, однак не практичну складову, як невід'ємну частину діагностики хворого в цілому [10, 11].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Виявлено негативну тенденцію впливу дистанційної форми навчання на підсумкову якісну успішність та на результати по окремих розділах дисципліни і структуру вмінь в умовах відсутності можливості засвоєння теоретичного матеріалу при безпосередній роботі з хворим на практичних заняттях.

Таким чином застосування дистанційного навчання, на наш погляд, можливо як доповнення до традиційного в форматі змішаного навчання, і перспективно в реалізації високотехнологічних інформативних методів для підвищення якості самостійної підготовки студентів до аудиторних занять.

References

1. Gordon M, Patricio M, Horne L, Muston A, Alston SR, Pammi M, et al. Developments in medical education in response to the COVID-19 pandemic: A rapid BEME systematic review: BEME Guide No. 63. *Medical Teacher.* 2020; 42(8): 1-14. doi: 10.1080/0142159X.2020.1807484
2. Zaid I. Almarzooq**,** Mathew Lopes**,** Ajar Kochar Virtual Learning During the COVID-19 Pandemic**.** A Disruptive Technology in Graduate Medical Education *Journal of the American College of Cardiology***.** 2020**;** 75 (20). doi: 10.1016/j.jacc.2020.04.015
3. Taylor D, Grant J, Hamdy H, Grant L, Marei H, Venkatramana M. Transformation to learning from a distance. *MedEdPublish*. 2020; 9 (1): 2999. https://www.mededpublish.org/manuscripts/2999.
4. Mohsen Aminizadeh, Seyedeh Moloud Rasouli ghahfarokhi, Negar Pourvakhshoori, Mehdi Beyramijam, Nader Majidi, Mohammad Ali Shahabi Rabori Comparing the effects of two different educational methods on clinical skills of emergency intermediate technician: A quasi-experimental research *J Edu Health Promot.* 2019; 8: 54. doi: 10.4103/jehp.jehp_323_18
5. Vallée A, Blacher J, Cariou A, Sorbets E. Blended Learning Compared to Traditional Learning in Medical Education: Systematic Review and Meta-Analysis *J Med Internet Res.* 2020; 22(8): e16504. doi: 10.2196/16504
6. Rekomendatsiyi shchodo vprovadzhennya zmishanogo navchannya u zakladakh fakhovoyi peredvyshchoyi ta vyshchoyi osvity [Recommendations for the introduction of blended learning in institutions of professional higher

and higher education] [Ukrainian]. Available from: https://mon.gov.ua/ua/osvita/visha-osvita/rekomendacij-shodo-vprovadzhennya-zmishanogo-navchannya-u-zakladah-fahovoyi-peredvishoyi-ta-vishoyi-osviti

7. Kononowicz AA, Woodham LA, Edelbring S, Stathakarou N, Davies D, et al. Virtual Patient Simulations in Health Professions Education: Systematic Review and Meta-Analysis by the Digital Health Education Collaboration *J Med Internet Res.* 2019; 21 (7): e14676. doi: 10.2196/14676
8. Plackett R, Kassianos AP, Kambouri M, Kay N, Mylan S, Hopwood J, Schartau P, et al. Online patient simulation training to improve clinical reasoning: a feasibility randomised controlled trial. *BMC Medical Education.* 2020; 20: 245-254. doi: 10.1186/s12909-020-02168-4
9. Novikov DA. Statisticheskie metody v pedagogicheskikh issledovaniyakh (tipovye sluchai) [Statistical methods in pedagogical research (typical cases)]. M: MZ-Press; 2004. 67 s. [Russian]
10. Boursicot K, Kemp S, Ong TH, Wijaya L, Goh SH, Freeman K, Curran I. Conducting a high-stakes OSCE in a COVID-19 environment. *MedEdPublish*. 2020; 9(1): 2939.
11. Hannon P, Lappe K, Griffin C, Roussel D, Colbert-Getz J. An objective structured clinical examination: from examination room to Zoom breakout room. *Med Educ*. 2020; 54(9): 861. doi: 10.1111/medu.14241

УДК 378.147:61

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВЛИЯНИЯ ТРАДИЦИОННОГО И ДИСТАНЦИОННОГО ТИПОВ ОБУЧЕНИЯ ПО ИТОГАМ ДИСЦИПЛИНЫ «ВНУТРЕННЯЯ МЕДИЦИНА» У СТУДЕНТОВ ВЫПУСКНОГО КУРСА

Такташов Г. С., Грона Н. В., Волошин Я. В., Гомозова О. А., Супрун О. О.

Резюме. Особенностью обучения студентов последней трети 2019-2020 учебного года, на фоне карантинных мероприятий по SARS-COV-2, явилось введение дистанционного обучения. Фрагментарность этого учебного года, обусловленная частично традиционным, частично дистанционным обучением у разных контингентов студентов, позволяет обосновать возможность и необходимость сравнительной оценки и сопоставления результатов этих подходов преподавания.

Цель - оценить особенности влияния традиционного и дистанционного типов обучения на успеваемость по «внутренней медицине» у студентов выпускного курса по результатам государственного экзамена.

Проведено исследование результатов выпускного экзамена у студентов VI курса медицинского университета IV уровня аккредитации. Дистанционный экзамен проходил на модели «Стандартизованного пациента» в виде ситуационного задания, основанного на реальном клиническом случае с лабораторно-инструментальными данными, по разделам внутренней медицины «кардиология», «пульмонология», «гастроэнтерология», «нефрология», «эндокринология», «ревматология», «гематология». Для сравнительного анализа выделены 2 основные группы. 1-ю группу составили 110 студентов, обучавшихся в осеннем и в начале весеннего семестров в традиционном формате с полноценными практическими занятиями. Во 2-ю группу вошли 55 студентов, проходивших обучение весной в дистанционном формате с использованием учебной платформы и ресурсов Google Classroom, Google Meet. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета прикладных программ «Statistica-StatSoft, США» та «Microsoft Excel».

Проведенный анализ выявил незначительные различия уровней общей текущей успеваемости по предмету при традиционном и дистанционном типах обучения. При сопоставлении итогов двух форматов обучения отмечаются превалирующие результаты качественной успеваемости в 1-й группе с наиболее выраженными отличиями по разделам «кардиология», «гастроэнтерология» и достоверно зависят от рейтинга по дисциплине. Характер снижения уровней общей и качественной успеваемости по итогам проведенного экзамена во 2-й группе, особенно по разделу «ревматология» и «гастроэнтерология», не коррелирует с рейтингом текущей учебной подготовки. При анализе структуры стандартизированных вопросов экзамена наиболее высокая результативность ответов продемонстрирована по умениям «Диагностика ведущего синдрома», «Формулировка предварительного клинического диагноза», «Определение плана обследования, прогноза и профилактики» в общем по дисциплине и, особенно по разделам «кардиология», «гастроэнтерология», «нефрология» в обеих группах, причем, с преобладанием в 1-й. Наиболее низкие показатели ответов, особенно во 2-й группе, регистрировались по умениям «Лечение, тактика ведения», «Оценка лабораторных и инструментальных методов исследования» в общем по дисциплине, и в большей мере по разделам «гастроэнтерология», «эндокринология», «ревматология».

Выявлена негативная тенденция влияния дистанционной формы обучения на итоговую качественную успеваемость, на результаты по отдельным разделам дисциплины и структуру умений, в условиях отсутствия возможности усвоения теоретического материала при непосредственной работе с больным на практических занятиях. Применение дистанционного обучения возможно, как дополнение к

традиционному в формате смешанного обучения и перспективно в реализации высокотехнологических информативных методов для повышения качества самостоятельной подготовки студентов к аудиторным занятиям.

Ключевые слова: внутренняя медицина, успеваемость, традиционное обучение, дистанционное обучение, дистанционный экзамен.

UDC 378.147:61

The Comparative Analysis of the Influence of Traditional Education and Distance Learning by the Results of the Discipline "Internal Medicine" in Graduate Students

Taktashov H., Hrona N., Voloshyn Ya., Homozova O., Suprun O.

Abstract. The introduction of distance learning was the feature of teaching students during the last third of 2019-2020 academic year in the conditions of quarantine measures for SARS-COV-2. Partly traditional and partly distance learning fragmentariness of this academic year of different students' groups allows substantiating the possibility and necessity of the comparative assessment and comparison of the results of these teaching approaches.

The purpose of the study was to assess the features of the influence of traditional education and distance learning on the graduate students' performance in "Internal Medicine" based on the results of the state exam.

Materials and methods. The study of the results of the final exam of the 6th year students of the Medical University of the IV level of accreditation was carried out. The examination for distance students was held using "Standardized patient" model which was in the form of the situational task based on a real clinical case with laboratory instrumental data in the subdisciplines of Internal Medicine ("cardiology", "pulmonology", "gastroenterology", "endocrinology", "nephrology", "rheumatology", "hematology"). We identified 2 main groups for the comparative analysis. Group I consisted of 110 students who studied during the autumn and early spring terms in the context of traditional education with practical training of full value. Group II included 55 students who were taught in the form of distance learning using such educational platform and resources as Google Classroom, Google Meet during the spring term. Statistical processing of obtained results was carried out using the Statistica-Stat-Soft, USA and Microsoft Excel software package.

Results and discussion. The analysis revealed the small differences in the levels of current academic performance in the subject of Internal Medicine in the context of distance learning in relation to the traditional one. When comparing the results of the two training forms we noted prevailing results of qualitative progress with the most pronounced differences in the subdisciplines "cardiology", "gastroenterology", in Group 1 and they reliably depended on the academic ranking in the discipline. The nature of the decline in the levels of general and high-quality academic performance based on the exam results with the most pronounced differences in the subdisciplines "rheumatology" and "gastroenterology" did not correlate with the academic ranking indicators of the current training in Group 2. When analyzing the structure of standardized exam questions, the highest efficiency of the answers was demonstrated basing on the skills of "Diagnosis of the leading syndrome", and "Determination of a preliminary clinical diagnosis", "Determination of the plan of examination, prognosis and prevention" in the general discipline and, especially, in such subdisciplines as "cardiology", "gastroenterology", "nephrology" in both groups, and, with Group 1 predominating. The lowest rates of the answers of Group 2 were recorded for the skills "Treatment, management tactics", "Evaluation of laboratory and instrumental methods of examination" in the discipline in general and to a greater extent in the subdisciplines "gastroenterology", "endocrinology", "rheumatology".

Conclusion. The study showed a negative tendency of the peculiarities of the influence of the distance learning form on the current and final academic performance in the absence of the possibility of mastering theoretical material during direct work with the patient. The use of distance learning is possible as an addition to the traditional one in the blended learning and is promising in the implementation of high-tech informative methods to improve the quality of self-preparation of students for classroom studies.

Keywords: internal medicine, academic performance, traditional education, distance learning, exam for distance students.

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

Стаття надійшла 25.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.329
УДК 576+616-092.18
Ануфрієва Ю. С., Гасюк О. М., Бесчасний С. П.

РОЛЬ TNF-РЕЦЕПТОР-АСОЦІЙОВАНОГО ФАКТОРУ (TRAF3) У КЛІТИНАХ ІМУННОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД)

Херсонський державний університет, Україна
anufriievayuliia@gmail.com

TNF-рецептор-асоційований фактор 3 або TRAF3 являє собою адаптерний білок, який слугує потужним негативним регулятором у багатьох аспектах біології В-клітин. Дослідження на трансформованих клітинних лініях показали, що TRAF3 може інгібувати передачу сигналів за допомогою ідентифікованого рецептора CD40. У зв'язку з тим, що канонічний сайт TRAF3 на багатьох рецепторах також опосередковує зв'язування інших TRAF, а дефіцит TRAF3 у лабораторних мишей спричиняє загибель новонароджених мишей, чітке розуміння специфічних функцій TRAF3 тривалий час було невідомим.

Після отримання частково TRAF3-дефіцитних мишей продовжився пошук функцій цього білку. Дослідження TRAF3-дефіцитних В-клітин мишей та злоякісних В-клітин показали, що TRAF3 виконує важливі регуляторні функції, властиві лише цьому білку. До них належать пригнічення передачі сигналів рецепторами плазматичної мембрани, негативна регуляція внутрішньоклітинних рецепторів та обмеження цитоплазматичних шляхів NF-κB.

Як відомо, TRAF3 потрібен для регулювання передачі сигналів від Toll-подібних рецепторів В-клітин, впливаючи на ряд послідовних подій, вмикаючи продукцію цитокінів. Однак, участь цитокінів TRAF3 в регуляції сигналів, які індуковані рецепторами таких цитокінів, менш вивчена, особливо для В-клітин.

Достеменно відомо, що TRAF3 діє як резидентний ядерний білок та впливає на метаболізм В-клітин. За допомогою цих та додаткових механізмів TRAF3 здатен впливати на тривалість життя та силу активації В-клітин. У зв'язку із зазначеним, не дивно, що TRAF3 виявився пухлинним супресором у В-клітинах. У В-клітинах TRAF3, скоріш за все, виконує стримуючу функцію, тим самим впливаючи на метаболізм глюкози. TRAF3-дефіцитні В-клітини експресують підвищені рівні переносника глюкози Glut1 та гліколітичного ферменту гексокінази 2. Це пов'язано з частою втратою функції TRAF3 у випадку перетворення В-клітин у злоякісні, що можна у подальшому (після додаткового вивчення) використовувати як маркер злоякісного процесу.

Ключові слова: TRAF3, В-клітини, CD40, метаболізм глюкози.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідної теми «Вплив деяких вазоактивних речовин на центральні та периферійні лімфоїдні органи білих мишей», № держ. реєстрації 0117U001764.

Вступ. Toll-подібні рецептори (toll-like receptors, TLR), функція яких полягає у розпізнаванні патоген-асоційованих молекулярних патернів PAMP (pathogen-associated molecular pattern), є першою лінією захисту організму, що призводить до видалення патогену за рахунок посиленої прозапальної відповіді. Зв'язування відповідного ліганду з TLR призводить до активації цитозольного адаптерного білку MyD88 (myeloid differentiation primary response gene), який у свою чергу стимулює інтерлейкін-1 рецептор-асоційовану кіназу 4 (IRAK4). Як результат – відбувається активація транскрипційних факторів (таких як NFkB, AP1). Універсальний транскрипційний фактор NFkB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells), який відповідає за контроль експресії генів імунної відповіді, апоптозу та клітинного циклу, посилює експресію прозапальних цитокінів TNF-α (tumor necrosis factor), IL-1, IL-6 та хемокінів (MCP-1, MCP-3, GMCSF) [1].

TNF являє собою найважливіший цитокін імунної системи. За нормальних умов TNF відповідає за регуляцію таких біологічних процесів як: поділ, диференціація та загибель клітин, запальні реакції, реалізація вродженої та набутої ланки імунітету, формування вторинних лімфоїдних органів [2, 3]. Разом з тим, надмірна продукція TNF спричиняє розвиток септичного шоку або хронічних запальних процесів. Відомо, що продукція TNF забезпечується антиген-презентуючими клітинами, Т- та В-клітинами, мастоцитами, клітинами шкіри, ендотелію у відповідь на різноманітні стимули [1, 4].

TRAF (tumor necrosis factor-receptor-associated factor) – протеїн (фактор), який асоційований із рецепторами TNF та опосередковує передачу сигналу від них. TRAF утворюють сімейство із шести типових (TRAF1-6) та одного нетипового (TRAF7) членів. Типові представники TRAF мають подібну вторинну структуру (С-кінцевий домен або домен TRAF), проте різну кількість молекул цинку в своєму складі. Крім цього, усі члени TRAF, за винятком TRAF1, містять RING-домен, розташований у N-кінцевій ділянці. Домен RING найбільш відомий своєю функцією опосередковувати убіквітинування білку у великій родині убіквітинлігази Е3 [5, 6].

TRAF3 здатен напряму зв'язуватися з усіма рецепторами суперродини TNFR: CD40, BAFF-R, TACI, BCMA, LT-βR, CD27, CD30, RANK, HVEM, EDAR, XEDAR, 4-1BB (CD137), OX-40 (CD134) та GITR (TNFRSF18) [17]. TRAF3 також опосередковано залучається до сигнальних комплексів рецепторів розпізнавання патернів вродженої імунної системи через взаємодію з додатковими адапторними білками. Таким чином, спільне використання TRAF3 множиною імунних рецепторів вказує на його багатогранну роль в імунній системі.

Підтвердженням важливого значення цього протеїну в роботі імунної системи є те, що лабораторні миші із "виключеним" геном TRAF3, гинуть від генералізованої інфекції протягом 10 діб після народження [7]. Almin I. Lalani et al. [8] для того, щоб обійти експериментальні обмеження (обумовлені ранньою загибеллю TRAF3-дефіцитних мишей), застосували метод умовного таргетингу генів. Вони змогли видалити ген Traf3 у певних типах клітин або тканин. Модель частково TRAF3-дефіцитних мишей дозволила встановити, що цей пептид відіграє критичну роль у регуляції декількох шляхів передачі сигналів рецептора у різних типах клітин імунної системи. Ці дослідники також встановили, що специфічне видалення TRAF3 у В-клітинах призводить до гіперплазії периферійних В-клітин шляхом подовження їхнього життя. Це призводить до розвитку лімфом маргінальної зони селезінки. Зазначене явище свідчить про те, що основна функція TRAF3 у В-клітинах полягає у стимулюванні спонтанного апоптозу. Аналогічні результати були отримані Gardam S. et al [9]. Проте, специфічна делеція TRAF3 клону Т-клітин спричиняє дефектну IgG1 відповідь на Т-клітинні антигени та відповідний розлад Т-клітинного імунітету при бактеріальній інфекції через порушення передачі сигналів TCR / CD28 у CD4 та CD8 Т-клітинах [10]. Chang J. H., et al виявили, що TRAF3 регулює ефекторні властивості Treg клітин та натуральних кілерів [7, 10].

Важливість TRAF3 для вродженої ланки імунітету підтверджується тим, що чисельна кількість вірусних та бактеріальних білків спрямована на інактивацію TRAF3. Прикладом таких пептидів є Lb (pro) вірусу ящуру, білок X (HBx) вірусу гепатиту В, UL36 вірусу простого герпесу (HSV-1), YopJ грам-бактерії *Yersinia pestis*, білок Tat ВІЛ, білок Gn хантавірусу NY - 1 та М-білок коронавірусного ускладненого гострого респіраторного синдрому [12].

Гранулоцити, моноцити, макрофаги та дендритні клітини є ключовими клітинами т.зв. вродженого імунітету та запалення, відіграють ключову роль у презентації антигену, без них неможлива ефекторна фаза адаптивного імунітету. Ці клітини постійно або після індукції експресують на своїй поверхні ряд рецепторів родини TNFR, TLR, NLR та RLR, сигнали яких регулюються TRAF3.

In vitro методами було встановлено, що TRAF3 є необхідним для TLR-індукованої продукції IFN типу I. У макрофагах TRAF3 приймає участь у CD40-індукованій продукції IL-12 у макрофагах. Активація TRAF3 здатна відбуватися різними шляхами і за допомогою різноманітних рецепторів та лігандів[13, 14].

CD40 є незвичайним членом суперродини TNFRSF (TNFR superfamily), оскільки здатен активувати як "канонічний" (NF-κB1), так і "неканонічний" (NF-κB2) шляхи.

Як вже було зазначено, білки TRAF відіграють важливу роль у регуляції сигнальних шляхів, які активуються через CD40 [15]. Після взаємодії з CD40 за допомогою CD154 (CD40L) або антитіла, цитоплазматичний домен CD40 зв'язує TRAF1, TRAF2, TRAF3, TRAF5 та TRAF6 [1]. TRAF3 негативно впливає на передачу сигналів CD40 у В-клітинах. Дослідження мутацій CD40 та TRAF у лініях В-клітин показують, що TRAF3 також відіграє негативну роль у регулюванні синергізму між CD40 і BCR під час активації секреції антитіл та цитокінів [3, 16]. Трансформовані лінії В-клітин, які є дефіцитними за TRAF3, демонструють помітно посилену CD40-опосередковану активацію кінази c-Jun (JNK) та секрецію антитіл [17], хоча CD40-опосередковані сигнали (зокрема, активація JNK, p38, ERK, NF-κB1 та NF-κB2), у TRAF3-дефіцитних первинних В-клітинах проявляються лише помірно [7, 9].

TNFR2 (CD120b). TNFR2 сприяє активації секреції антитіл В-клітинами, опосередковуючи аутокринну стимуляцію В-клітин за допомогою CD40-індукованого TNF. TRAF3 зв'язується з цим рецептором, що є однією з його ролей у регуляції передачі сигналів TNFR2 у В-клітинах та завершується активацією JNK. TNFR2 активує як "канонічні", так і "неканонічні" NF-κB шляхи у лініях В-клітин, хоча активація "канонічного" шляху виявляється слабкою [18, 20]. TRAF2 здійснює внесок у передачу сигналів NF-κB, активуючи

TNFR2. TRAF3 також може здійснювати аналогічний внесок, оскільки В-клітини, які є дефіцитними за TRAF2, демонструють знижену, але не відсутню TNFR2-опосередковану активацію NF-κB2 [21].

Ліганд 4-1BB (CD137). У ссавців незначна частина популяції В-клітин експресує 4-1BB. 4-1BB (CD137) являє собою рецептор, пов'язаний з TNFR, який володіє незначною костимулюючою функцією. Рівень цієї експресії збільшується з віком та може відігравати важливу роль у кооперації з Т-клітинами під час пригнічення росту пухлини [15, 17]. За допомогою різноманітних стимулів експресія 4-1BB може бути посилена у В-клітинах. Це посилює проліферацію В-клітин та продукцію TNF [6, 16]. При цьому, цитоплазматичний домен 4-1BB зв'язує TRAF1, TRAF2 та TRAF3 [1, 4, 5]. Проте роль TRAF3 у передачі 4-1BB-сигналів у клітинах залишається незрозумілою.

CD27. Цей маркер вказує на популяцію В-клітин. CD27 сприяє диференціації В-клітин у плазматичні клітини, а його лігандом є CD70 [22]. Відомо, що у епітеліальних клітинах CD27 зв'язує TRAF3 [6, 17], де він потенційно може пригнічувати активацію NF-κB, яка опосередкована TRAFs 2 та / або 5 [14, 18]. Як і у випадку з 4-1BB, то, як TRAF3 регулює функцію CD27 у В-клітинах, залишається незрозумілою.

CD30$^+$. Найбільша кількість мононуклеарних клітин мигдаликів людини є В-клітинами з маркером CD30$^+$. Ці клітини, скоріш за все, є субпопуляцією В-клітин, які розвиваються у гермінальних центрах та мають подібні транскрипційні патерни із клітинами лімфоми Ходжкіна [23].

Рецептори фактору активації В-клітин (BAFF) та ліганд, який індукує проліферацію (APRIL). TRAF3 відіграє головну роль у передачі сигналів, особливо, через один із рецепторів BAFF та APRIL. Цитоплазматичний домен рецептора BAFF (BAFFR/CD268) взаємодіє з трьома білками TRAF: TRAF2, TRAF3 та TRAF6 [20]. Залучення TRAF2/3 за допомогою BAFFR призводить до протеасомної деградації TRAF3 та активації неканонічного шляху NF-κB2. Спрямоване порушення експресії TRAF3 у В-клітинах імітує вплив на нормальні В-клітини BAFF, що призводить до збільшення виживаємості BAFF-незалежних В-клітин [16]. BAFFR також активує "канонічний" шлях NF-κB1 у В-клітинах, проте ця подія опосередковується не TRAF3, а TRAF6 [22]. Передача сигналів за допомогою BAFFR також активує кінази Syk, фосфатидилінозитол-3-кіназу (PI3K) та ERK у В-клітинах [24]. Активація PI3K, напевно, не залежить від TRAF3 [20, 22].

Рецептори TNFRSF17, трансмембранний CAML-інтерактор (TACI) та антиген дозрівання В-клітин (BCMA), також є сайтами стикування для BAFF та APRIL (який є іншим членом родини TNF). TACI експресується активованими В-клітинами та плазматичними клітинами і взаємодіє з TRAF3 [23]. Миші з дефіцитом TACI демонструють постійне збільшення загальної кількості В-клітин та підвищену продукцію антитіл, що вказує на важливу роль у гомеостазі В-клітин [1, 9]. Проте, роль TACI складна та не обмежується негативною регуляцією В-клітин. У людини дефекти гену TACI виявляються приблизно у 8% усіх випадків імунодефіциту з загальними варіаціями [25]. TRAF3 інгібує шлях NF-κB2, який активується TACI у лінії епітеліальних клітин нирок людини [24, 25]. Роль TRAF3 у передачі сигналів TACI В-клітин ще не достатньо вивчена. Функція рецептора BCMA відіграє важливе значення для тривалого виживання плазматичних клітин, які секретують антитіла [9]. Тож, роль TRAF3 у передачі сигналів BCMA у В-клітинах ще не достатньо досліджена.

TRAF3 і В-клітинні цитокінові рецептори. Як відомо**,** TRAF3 слугує для регулювання передачі сигналів TLR до В-клітин, впливаючи на ряд послідовних подій, які індукують TLR, вмикаючи продукцію цитокінів. Однак, участь цитокінів TRAF3 в регуляції сигналів, які індуковані рецепторами таких цитокінів, менш вивчена, особливо для В - клітин.

Першими відомими членами суперродини TNFR є рецептори самих цитокінів TNF - TNFR1/CD120a та TNFR2/CD120b. У той час як CD120a може експресуватися з різною активністю на В-клітинах, CD120b має стійку потужну експресію [26]. Роль TRAF2 у передачі сигналі за допомогою CD120b до різноманітних клітин остаточно доведена [8], включаючи й сигнали для В-клітин, у яких TNFR2 відіграє важливу роль у продукції Ig [3, 5]. Оскільки TRAF2 зв'язує CD120b, та часто утворює гетеродимери з TRAF3, було передбачено, що TRAF3 також є асоційованим з CD120b білком [27]. Це було згодом підтверджено для епітеліальних клітин HEK293, які були трансфіковані плазмідами, що кодують CD120b та TRAF3. У цій системі TRAF3 інгібує активацію NF-κB та JNK, індуковану екзогенною надекспресією як CD120b, так і TRAF2 [18]. У В-клітинах ендогенно ескпесований CD120b також зв'язує TRAF3 та рекрутує цей адаптер до мембранних ліпідних рафтів [20, 27]. Подібно до передачі сигналів CD40 до В-клітин, включення CD120b спричиняє деградацію як TRAF2, так і TRAF3 [14]. Проте, на сьогодні те, як TRAF3-В-клітини регулюють передачу сигналів CD120b у лімфоцитах залишається невідомим.

Дослідження, проведені на лінії клітин HeLa, показали, що TRAF3 конкурує за зв'язування рецептора IL-17 з ядерною прозапальною кіназою Dbf2 [8, 11]. У TRAF3-дефіцитних мишей, які були отримані за допомогою *Cre-Lox* рекомбіназної

технології, було виявлено збільшення у 2-3 рази кількості регуляторних Т-клітин. Це пов'язано із посиленням сигналізації рецептора IL-2 (IL-2R) на пре-Treg [12, 28]. У Т-клітинах TRAF3 опосередковують залучення фосфатази Т-клітинного білку тирозинфосфтази (TCPTP, відомий також як PTPN2) до IL-2R. TCPTP дефосфорилює IL-2R-асоційовану кіназу Janus (Jak) 2, трансдуктор сигналу фактору транскрипції та активатор транскрипції (Stat) 5. Таким чином, у TRAF3-дефіцитних Т-клітинах відбувається посилення фосфорилювання Jak2 та Stat5 та підсилення передачі сигналів через IL-2R [18, 28]. Поки що невідомо, чи змінюється передача сигналів IL-2R за допомогою TRAF3 у В-клітинах, враховуючи виражену специфічність TRAF3-опосередкованої регуляції клітинного типу [29].

IL-6R – цитокіновий рецептор, стосовно якого встановлена достеменна регулююча роль TRAF3 у В-клітинах. Дослідження цього зв'язку почалося з того, що у B-Traf3 -/- дефіцитних мишей спостерігалося виживання усіх В-клітин [14] та збільшення у 2-3 рази кількості плазматичних клітин CD138+. При цьому, у гібридів B-Traf3 -/- та IL-6 -/- дефіцитних мишей зазначене явище не спостерігалося. Це підвищення зникає у гібридів між B-Traf3 -/- та IL-6 -/- дефіцитними мишами, хоча у B-Traf3 – дефіцитних тварин не спостерігалося збільшення рівня IL-6R, сироваткового IL-6 [7].

На сьогодні з'ясовано, що В-клітини, які були позбавлені TRAF3 аналогічно ситуації з IL-2R у TRAF3-дефіцитних Т-клітин, демонструють підвищене індукування IL-6, фосфорилювання Jak1 та Stat3 (пари сигнальних молекул, еквівалентних Jak2 та Stat5 для IL-2P). У обох випадках, нормальні Т- та В-клітини периферійної крові людини, яким було трансдуковано siRNA, націлені на людський TRAF3, також демонструють підвищене лімфокін–опосередковане фосфорилювання Stat [7, 22].

TRAF3 та метаболізм В-клітин. Метаболізм В-клітин є малодослідженою темою. Маніпуляції з кількістю TRAF3 у різних типах клітин виявило TRAF3-опосередковану регуляцію ряду метаболічних подій. У декількох моделях ожиріння у мишей, делеція Traf3 у макрофагах та нейтрофілах пом'якшує ряд ознак запалення, які супроводжують ожиріння. До них належать інсулінорезистентність, гіперглікемія, непереносимість глюкози та стеатоз печінки, а також продукція запальних цитокінів печінкою та жировою тканиною. Навпаки – кількість цих цитокінів збільшується у печінці та жировій тканині худих мишей [11]. Подібна картина спостерігається для TRAF3 гепатоцитів, рівень якого є низьким у голодних мишей, але підвищується, коли рівні глюкози підвищуються за допомогою різноманітних метаболічних маніпуляцій. У той час як делеція TRAF3 гепатоцитів знижує кількість метаболічних порушень, на моделях мишей з ожирінням надекспресія TRAF3 у печінці спричиняє метаболічні порушення та пригнічення передачі сигналів інсуліну [5, 31].

У В-клітинах функція TRAF3, скоріш за все, виконує стримуючу функцію, тим самим впливаючи на метаболізм глюкози. TRAF3-дефіцитні В-клітини експресують підвищені рівні переносника глюкози Glut1 та гліколітичного ферменту гексокінази 2 (HXK2) [11]. Це пов'язано з частою втратою функції TRAF3 у випадку утворення злоякісних В-клітин.

Glut1 та HXK2, TRAF3 дефіцитні В-клітини демонструють підвищене поглинання глюкози як *in vitro*, так і *in vivo* [9, 11], а також посилення анаеробного гліколізу та окисного фосфорилювання без зміни рівня активних форм кисню або кількості мітохондрій [11, 21]. Цікавим є те, що підвищена життєздатність TRAF3 -/- В-клітин не відміняється дефіцитом TRAF3-регульованої кінази NIK, TRAF3-контрольовані рівні Glut1 та поглинання глюкози повертаються до норми, якщо TRAF3-дефіцитні В-клітини також виявляються NIK-дефіцитними [11].

Проте, підвищене використання глюкози TRAF3-/- В-клітинами дійсно сприяє їхньому виживанню та робить їх більш чутливими (ніж TRAF3+/+ В-клітини) до дефіциту глюкози, що призводить до їхньої загибелі [7, 30]. Клітинні лінії В-клітинної лімфоми людини (BCL) також демонструють зворотну кореляцію між експресією Glut1 та TRAF3, а клітинні лінії з відносно більш низьким рівнем експресії TRAF3 демонструють підвищену чутливість до депривації глюкози [11, 32]. Як було зазначено, TRAF3 у В-клітин є постійним ядерним білком, який індукує деградацію CREB, тим самим інгібуючи транскрипцію CREB-промотованих білків виживання, таких як Mcl-1 [32]. За відсутності глюкози, ця підвищуюча регуляція Mcl-1, яка була викликана дефіцитом TRAF3, відміняється [11]. Таким чином, В-клітинний TRAF3, як метаболічний білок репрограмування, має особливе значення для злоякісного переродження В-клітин (**рисунок 1**).

Заключення. Адаптерний білок TNF-рецептор-асоційований фактор 3 (TRAF3) є потужним негативним регулятором у багатьох аспектах біології В-клітин. Спочатку, дослідження *in vitro* на трансформованих клітинних лініях показали, що TRAF3 може інгібувати передачу сигналів за допомогою його вперше ідентифікованого рецептора CD40. У зв'язку з тим, що канонічний сайт TRAF3 на багатьох рецепторах також опосередковує зв'язування інших TRAF, а дефіцит TRAF3 у лабораторних мишей спричиняє загибель новонароджених мишей, чітке розуміння специфічних функцій TRAF3 досить тривалий час було невідомим.

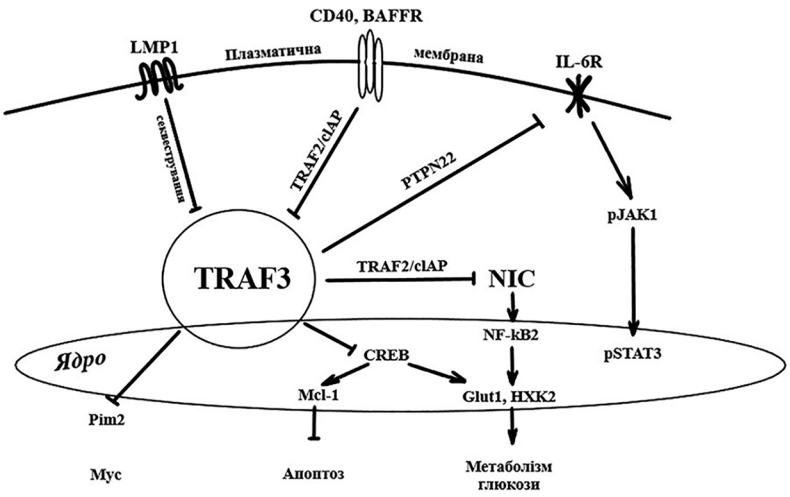


Рисунок 1. Участь TRAF3 у регуляторних шляхах у В-клітинах. Рівень білку TRAF3 та/або його активність у В-клітинах регулюється рецепторами, які експресуються на клітинній поверхні (наприклад, CD40, BAFFR та вірусний білок LMP1). TRAF3, у свою чергу, відповідає за регуляцію активності додаткових сигнальних білків у цитоплазмі та ядрі (NIK, Pim2 та CREB). Стрілками показано негативні механізми регулювання, за Bishop, et al [6]

Після отримання частково TRAF3-дефіцитних мишей пошук функцій цього білку триває. Дослідження TRAF3-дефіцитних В-клітин мишей та злоякісних В-клітин показали, що TRAF3 виконує важливі регуляторні функції, властиві лише цьому білку. До них належать пригнічення передачі сигналів рецепторами плазматичної мембрани, негативна регуляція внутрішньоклітинних рецепторів та обмеження цитоплазматичних шляхів NF-κB.

На сьогодні відомо, що TRAF3 діє як резидентний ядерний білок та впливає на метаболізм В-клітин. За допомогою цих та додаткових механізмів. TRAF3 обумовлює значне обмеження життя та сили активації В-клітин. Таким чином, виявилось, що TRAF3 є значним пухлинним супресором у В-клітинах.

Перспективи подальших досліджень. Серед різноманітних аспектів дослідження TRAF3 важливої уваги заслуговують взаємозв'язки між TRAF3 та різними ферментами-фосфатаза ми В- і Т-лімфоцитів. Важливе значення мають внутрішньоклітинні сигнали у лімфоцитах, їх механізми та біологічні наслідки у випадку взаємодії як із цитокіновими рецепторами, так і TCR. Подальші дослідження будуть спрямовані на виявлення додаткових регуляторних шляхів TRAF3 як промотора убіквітинування, участі у цьому процесі цитокінових рецепторів та сигналізації TCR, про які йдеться в цьому огляді.

References

1. Bishop GA, Stunz LL, Hostager BS. TRAF3 as a multifaceted regulator of B lymphocyte survival and activation. *Front Immunol*. 2018 Sep 24; 9: 2161. PMID: 30319624. PMCID: PMC6165887. doi: 10.3389/fimmu.2018.02161
2. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TN F superfamily: adouble-edged sword. *Nat Rev Immunol*. 2003; 3(9): 745-756. doi: https://doi.org/10.1038/nri1184
3. Vajjhala PR, Ve T, Bentham A, Stacey KJ, Kobe B. The molecular mechanisms of signaling by cooperative assembly formation in innate immunity pathways. *Mol Immunol.* 2017 Jun; 86: 23-37. doi: 10.1016/j.molimm.2017.02.012
4. Bishop GA. TRAF3 as a powerful and multitalented regulator of lymphocyte functions. *J Leukoc Biol.* 2016 Nov; 100(5): 919-926. PMID: 27154354. PMCID: PMC6608063. doi: 10.1189/jlb.2MR0216-063R
5. Guven-Maiorov E, Keskin O, Gursoy A, VanWaes C, Chen Z, Tsai CJ, et al. TRAF3 signaling: competitive binding and evolvability of adaptive viral molecular mimicry. *Biochim Biophys Acta*. 2016; 1860: 2646-2655.
6. Yi Z, Lin WW, Stunz LL, Bishop GA. Roles for TNF-receptor associated factor 3 (TRAF3) in lymphocyte functions. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014; 25(2): 147-156. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.12.002
7. Lin WW, Yi Z, Stunz LL, Maine CJ, Sherman LA, Bishop GA. The adaptor protein TRAF3 inhibits interleukin-6 receptor signaling in B cells to limit plasma cell development. *Sci Signal.* 2015 Sep 1; 8(392): ra88. doi: 10.1126/scisignal.aaa5157
8. Lalani AI, Moore CR, Luo C, Kreider BZ, Liu Y, Morse HC, et all. Myeloid cell TRAF3 regulates immune responses and inhibits inflammation and tumor development in mice. *J Immunol.* 2015; 194(1): 334-348. doi: 10.4049/jimmunol.1401548
9. Mambetsariev N, Lin WW, Wallis AM, Stunz LL, Bishop GA. TRAF3 deficiency promotes metabolic reprogramming in B cells. *Nature Sci Reports.* 2016; 6(1): 1-9. doi: 10.1038/srep35349
10. Yi Z, Wallis AM, Bishop GA. Roles of TRAF3 in T cells: many surprises. *Cell Cycle*. 2015; 14(8): 1156-63. PMID: 25723057. PMCID: PMC4613145. doi: 10.1080/15384101.2015.1021524

11. Chen Z, Shen H, Sun C, Yin L, Tang F, Zheng Pan, et al. Myeloid cell TRAF3 promotes metabolic inflammation, insulin resistance, and hepatic steatosis in obesity. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2015; 308(6): E460-E469. doi: 10.1152/ajpendo.00470.2014
12. Luo WW, Li S, Li C, Lian H, Yang Q, Zhong B, et al. iRhom2 is essential for innate immunity to DNA viruses by mediating trafficking and stability of the adaptor STING. *Nat Immunol.* 2016; 17: 1057-1066. doi: 10.1038/ni.3510
13. Shen Y, Liu WW, Zhang X, Shi JG, Jiang S, Zheng L, et al. TRAF3 promotes ROS production and pyroptosis by targeting ULK1 ubiquitination in macrophages. *FASEB J.* 2020 May; 34(5): 7144-7159. PMID: 32275117. doi: 10.1096/fj.201903073R
14. Immanuel CN, Teng B, Dong B, Gordon EM, Kennedy JA, Luellen C, et al. Apoptosis signal-regulating kinase-1 promotes inflammasome priming in macrophages. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2019; 316: L418-L427. doi: 10.1152/ajplung.00199.2018
15. Bishop GA. The many faces of CD40: multiple roles in normal immunity and disease. *Semin Immunol*. 2009 Oct; 21(5): 255-6. PMID: 19713124. doi: 10.1016/j.smim.2009.08.002
16. Yi Z, Lin WW, Stunz LL, Bishop GA. Roles for TNF-receptor associated factor 3 (TRAF3) in lymphocyte functions. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2014; 25(2): 147-156. doi: 10.1016/j.cytogfr.2013.12.002
17. Yi Z, Lin WW, Stunz LL, Bishop GA. The adaptor TRAF3 restrains the lineage determination of thymic regulatory T cells by modulating signaling via the receptor for IL-2. *Nat Immunol*. 2014; 15(9): 866-874. doi: 10.1038/ni.2944
18. Shi JH, Sun SC. Tumor necrosis factor receptor-associated factor regulation of nuclear factor kappaB and mitogen-activated protein kinase pathways. *Front Immunol*. 2018; 9: 1849.
19. Guan K, Wei C, Zheng Z, Song T, Wu F, Zhang Y, et al. MAVS promotes inflammasome activation by targeting ASC for K63-linked ubiquitination via the E3 ligase TRAF3. *J Immunol*. 2015; 194: 4880-4890. doi: 10.4049/jimmunol.1402851
20. Bishop GA, Haxhinasto SA, Stunz LL, Hostager BS. Antigen-specific B-lymphocyte activation. *Crit Rev Immunol*. 2003; 23(3): 149-97. PMID: 14584878. doi: 10.1615/critrevimmunol.v23.i3.10
21. Mambetsariev N, Lin WW, Wallis AM, Stunz LL, Bishop GA. TRAF3 deficiency promotes metabolic reprogramming in B cells. *Sci Rep.* 2016 Oct 18; 6: 35349. PMID: 27752131. PMCID: PMC5082756. doi: 10.1038/srep35349
22. Mambetsariev N, Lin WW, Stunz LL, Hanson BM, Hildebrand JM, Bishop GA. Nuclear TRAF3 is a negative regulator of CREB in B cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2016 Jan 26; 113(4): 1032-7. PMID: 26755589. PMCID: PMC4743771. doi: 10.1073/pnas.1514586113
23. Bishop GA, Abdul-Sater AA, Watts TH. Editorial: TRAF Proteins in Health and Disease. *Front Immunol*. 2019 Feb 26; 10: 326. PMID: 30863413. PMCID: PMC6400096. doi: 10.3389/fimmu.2019.00326
24. Parvatiyar K, Pindado J, Dev A, Zaver ShA, Chapon M, Dhingra A, et al. A TRAF3-NIK module differentially regulates DNA vs RNA pathways in innate immune signaling. *Nat Commun.* 2018; 9: 2770. doi: 10.1038/s41467-018-05168-7
25. Wallis AM, Wallace EC, Hostager BS, Yi Z, Houtman JCD, Bishop GA. TRAF3 enhances TCR signaling by regulating the inhibitors Csk and PTPN22. *Sci Rep.* 2017 May 18; 7(1): 2081. PMID: 28522807. PMCID: PMC5437045. doi: 10.1038/s41598-017-02280-4
26. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: adouble-edged sword. *Nat. Rev. Immunol*. 2003; 3(9): 745-756. doi: 10.1038/nri1184
27. Verma ND, Robinson CM, Carter N, Wilcox P, Tran GT, Wang C, et al. Alloactivation of Naïve $CD4^{+}CD8^{-}CD25^{+}$T Regulatory Cells: Expression of CD8α Identifies Potent Suppressor Cells That Can Promote Transplant Tolerance Induction. *Front Immunol.* 2019 Oct 14; 10: 2397. PMID: 31681288. PMCID: PMC6802415. doi: 10.3389/fimmu.2019.02397
28. Arkee T, Bishop GA. TRAF family molecules in T cells: Multiple receptors and functions. *J Leukoc Biol*. 2020 Jun; 107(6): 907-915. PMID: 31749173. PMCID: PMC7239704. doi: 10.1002/JLB.2MR1119-397R
29. Liu B, Zhang M, Chu H, Zhang H, Wu H, Song G, et al. The ubiquitin E3 ligase TRIM31 promotes aggregation and activation of the signaling adaptor MAVS through Lys63-linked polyubiquitination. *Nat Immunol.* 2017; 18: 214-224. doi: 10.1038/ni.3641
30. Wallis AM, Wallace EC, Hostager BS, Yi Z, Houtman JCD, Bishop GA. TRAF3 enhances TCR signaling by regulating the inhibitors Csk and PTPN22. *Sci Rep.* 2017 May 18; 7(1): 2081. PMID: 28522807. PMCID: PMC5437045. doi: 10.1038/s41598-017-02280-4
31. Chen Z, Canet MJ, Sheng L, Jiang L, Xiong Y, Yin L, et al. Hepatocyte TRAF3 promotes insulin resistance and type 2 diabetes in mice with obesity. *Mol metabolism*. 2015; 4(12): 951-960. doi: 10.1016/j.molmet.2015.09.013
32. Zhang M, Zhang MX, Zhang Q, Zhu GF, Yuan L, Zhang DE, et al. USP18 recruits USP20 to promote innate antiviral response through deubiquitinating STING/MITA. *Cell Res.* 2016; 26: 1302-1319. doi: 10.1038/cr.2016.125

УДК 576+616-092.18

РОЛЬ TNF-РЕЦЕПТОР-АССОЦИИРОВАННОГО ФАКТОРА (TRAF3) В КЛЕТКАХ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ (ОБЗОР)

Ануфриева Ю. С., Гасюк Е. Н., Бесчасный С. П.

Резюме. TNF-рецептор-ассоциированный фактор 3, или TRAF3 представляет собой адаптерный белок, который служит мощным негативным регулятором во многих аспектах функционирования В-клеток. Исследования на трансформированных клеточных линиях показали, что TRAF3 может ингибировать передачу сигналов при помощи идентифицированного рецептора CD40. В связи с тем, что канонический сайт TRAF3 на многих рецепторах также опосредует связывание других TRAF, а дефицит TRAF3 у лабораторных мышей вызывает гибель сразу после рождения, четкое понимание специфических функций TRAF3 достаточно долгое время было неизвестно.

После получения частично TRAF3-дефицитных мышей продолжился поиск функций этого белка. Исследование TRAF3-дефицитных В-клеток мышей и злокачественных В-клеток показали, что TRAF3 выполняет важные регуляторные функции, свойственные только этому белку. К ним относятся подавление передачи сигналов рецепторами плазматической мембраны, негативная регуляция внутриклеточных рецепторов и ограничения цитоплазматических путей NF-κB.

Как известно, TRAF3 выполняет функцию регулирования передачи сигналов от Toll-подобных рецепторов В-клеток, воздействуя на ряд последовательных событий, включая продукцию цитокинов. Однако, участие TRAF3-зависимых цитокинов в регуляции сигналов, индуцированные рецепторами таких цитокинов, менее изучены, особенно для В-клеток.

Достоверно известно, что TRAF3 действует как резидентный ядерный белок и влияет на метаболизм В-клеток. С помощью этих и дополнительных механизмов TRAF3 способен влиять на продолжительность жизни и силу активации В-клеток. В связи с этим неудивительно, что TRAF3 оказался противоопухолевым агентом в В-клетках. TRAF3 в В-клетках скорее всего выполняет сдерживающую функцию, тем самым влияя на метаболизм глюкозы. TRAF3-дефицитные В-клетки экспрессируют повышенные уровни переносчика глюкозы Glut1 и гликолитического фермента гексокиназы 2. Это связано с частой потерей функции TRAF3 в случае преобразования В-клеток в злокачественные. Этот феномен можно в дальнейшем использовать как маркер злокачественного процесса, что требует проведения дальнейших исследований.

Ключевые слова: TRAF3, В-клетки, CD40, метаболизм глюкозы.

UDC 576+616-092.18

Role of TNF-Receptor-Associated Factor (TRAF3) in the Immune System Cells (Review)

Anufriieva Y., Hasiuk O., Beschasnyi S.

Abstract. TNF-receptor-associated factor 3, or TRAF3, is an adapter protein that serves as a potent negative regulator in many aspects of B cell function. Studies in transformed cell lines have shown that TRAF3 can inhibit signaling via the identified CD40 receptor. Due to the fact that the canonical site of TRAF3 on many receptors also mediates the binding of other TRAFs, and TRAF3 deficiency in laboratory mice causes death immediately after birth, a clear understanding of the specific functions of TRAF3 was unknown for a long time.

After obtaining partially TRAF3-deficient mice, the search for the functions of this protein continued. The study of TRAF3-deficient B cells in mice and malignant B cells showed that TRAF3 performed important regulatory functions that were unique to this protein. These include suppression of signaling by plasma membrane receptors, downregulation of intracellular receptors, and restriction of the NF-κB cytoplasmic pathways.

It is known that TRAF3 regulates signaling from Toll-like receptors in B cells, acting on a number of sequential events, including the production of cytokines. However, the involvement of TRAF3-dependent cytokines in signal regulation induced by receptors for such cytokines is less studied, especially for B cells.

TRAF3 also acts as a resident nuclear protein and affects the metabolism of B cells. Through these and additional mechanisms, TRAF3 is able to influence lifespan and the strength of B cell activation. Therefore, it is not surprising that TRAF3 was found to be an anticancer agent in B cells. TRAF3 in B cells appears to have an inhibitory function, thereby affecting glucose metabolism. TRAF3-deficient B cells express increased levels of the glucose transporter Glut1 and the glycolytic enzyme hexokinase 2. This is associated with the frequent loss of TRAF3 function when B cells are converted to malignant cells. This phenomenon can be further used as a marker of a malignant process, which requires further research.

Conclusion. Among the various aspects of the TRAF3 study, the relationship between TRAF3 and the various phosphatase enzymes of B and T lymphocytes is important. Intracellular signals in lymphocytes, their mechanisms and biological consequences in case of interaction with both cytokine receptors and TCR are significant.

Further research will focus on identifying additional regulatory pathways for TRAF3 as a promoter of ubiquitination, the involvement of cytokine receptors, and TCR signaling, which are discussed in this review.

Keywords: TRAF3, B cells, CD40, glucose metabolism.

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

Стаття надійшла 03.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.336
УДК 637. 075: 579.842.1/2
Білоусова А. А., Черевач Н. В., Дрегваль О. А., Голодок Л. П., Скляр Т. В.

САНІТАРНО-МІКРОБІОЛОГІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РИБНИХ ПРОДУКТІВ, ЩО РЕАЛІЗУЮТЬСЯ В м. ДНІПРО

**Дніпровський національний університет ім. Олеся Гончара,
Дніпро, Україна**

Alinanaumenko47@gmail.com

Риба – цінний харчовий продукт, що має високу біологічну цінність, проте швидко псується, оскільки її м'язова тканина містить багато вологи і може забруднюватись мікрофлорою через кишечник, слиз шкіри і зябра. Недостатньо свіжа риба може стати причиною серйозних захворювань: токсикоінфекцій і токсикозів, кишкових інфекційних хвороб, викликаних шигелами, сальмонелами, кишковою паличкою, протеєм, клостридіями, різною коковою мікрофлорою. Актуальність даної проблеми спонукає до дослідження санітарно-показових мікроорганізмів рибних та морепродуктів з метою попередження харчових інфекцій.

Метою роботи було дослідження мікробної контамінації готових до вживання риби та морепродуктів, які реалізуються в торгівельних мережах міста Дніпро, визначення відповідності якості продукту санітарним вимогам.

Проаналізовано 53 зразки рибних та морепродуктів різних торгівельних марок: 23 зразки слабо-солоних продуктів, серед яких були пресерви з риби «Оселедець», пресерви з мідій, сьомги слабо-солоної та 30 сушених продуктів: кальмар сушений, кільця кальмару сушеного та бичок сушений. У кожному із зразків визначали кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів, бактерій групи кишкової палички, наявність кокової мікрофлори, плісняви та анаеробів.

Результати санітарно-мікробіологічного дослідження показали, що 43,4% проаналізованих зразків (23 зразки) не відповідали нормативним показникам. Найбільше відхилення від норми виявлено за вмістом мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів та бактерій групи кишкової палички. Встановлено, що у 39,6 % зразків була перевищена кількість мезофільних аеробних та факультативно-анаеробних мікроорганізмів, а у 32,0 % – кількість бактерій групи кишкової палички. Найбільше контамінованої продукції виявлено серед зразків кальмару сушеного – 50 % зразків, пресерви з риби «Оселедець» – 36,4 % та пресерви з мідій – 36,4 %, кілець кальмару сушеного – 33,3 %. Встановлено, що 18,8 % зразків риби та рибних продуктів містили *Staphylococcus aureus*, 7,5 % зразків – сульфатредукуючі клостридії. Результати досліджень можуть бути використані для моніторингу якості риби та морепродуктів, які реалізуються в торгівельних мережах.

Ключові слова: риба та морепродукти, санітарно-мікробіологічні показники, мезофільні аеробні та факультативно-анаеробні мікроорганізми, бактерії групи кишкової палички, стафілококи, анаероби, пліснява.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри мікробіології, вірусології та біотехнології Дніпровського національного університету ім. Олеся Гончара, виконана в рамках держбюджетної теми «Біологічні основи функціонування мікробіоценозів навколишнього середовища та організму людини», № державної реєстрації 0119U100097.

Вступ. Якісне харчування – запорука здоров´я людини, тому санітарна якість харчових продуктів має першочергове значення. Риба – продукт, який має високу біологічну цінність, містить у своєму складі білки, жири, мінеральні речовини, вітаміни тощо. Риба належить до продуктів, що швидко псуються, оскільки її м'язова тканина містить багато вологи і може бути забруднена шкідливою мікрофлорою через кишківник, зябра, слиз [1, 2]. Риба та рибні продукти користуються великим попитом в Україні. Основна вимога до будь-якого рибного продукту – його абсолютна свіжість і доброякісність. Недостатньо свіжа риба може стати причиною серйозних захворювань: токсикоінфекцій і токсикозів, кишкових інфекційних хвороб, викликаних шигелами, сальмонелами, кишковою паличкою, протеєм, клостридіями, різною коковою мікрофлорою [3, 4]. Відомі випадки виділення з кишечника та шлунка риби збудників інфекційних захворювань тварин і людини [5]. Актуальність даної проблеми спонукає до дослідження санітарно-показових мікроорганізмів рибних та морепродуктів з метою попередження харчових інфекцій.

Мета роботи – дослідження мікробної контамінації готових до вживання риби та морепродуктів, які реалізуються в торгівельних мережах міста Дніпро, визначення відповідності якості продукту санітарним вимогам.

Матеріал та методи дослідження. Досліджено 53 зразки слабо-солоних та сушених рибних та морепродуктів. Кількість колонієутворюючих одиниць/г (КУО/г) МАФАнМ визначали чашковим методом, наявність та БГКП посівом на середовище Кода, *S. aureus* – на жовточно-сольовий агар, сульфітредукуючих клостридій – на середовище Вільсона-Блера, плісняви – на агар Сабуро.

Результати дослідження та їх обговорення. Виготовлення рибних продуктів та обробка різними способами не вбиває повністю мікрофлору риби. Так, джерелами обсіменіння солоної риби є, наприклад, вода, яка використовується для мийки риби і приготування розсолів та забруднений інвентар [6, 7]. Має значення також спосіб посолу і зберігання риби. Іншим джерелом забруднення при будь-якому способі посолу є мікрофлора солі: в ній містяться у великій кількості спороутворюючі палички, коки, плісняві гриби [8, 9]. Висушування не вбиває повністю мікрофлору риби, хоча більшість видів бактерій швидко відмирають або пригнічуються. При атмосферному тиску і температурі +5ºС на рибі починають швидко розмножуватись бактерії і цвілі, що призводить до погіршення її якості [10, 11]. З огляду на це, важливо було дослідити мікробіологічні показники слабо-солоних та сушених рибних продуктів. Для проведення досліджень було взято 53 зразки рибних та море продуктів: 23 зразки слабо-солоних продуктів, серед яких були пресерви з риби «Оселедець», пресерви з мідій, сьомги слабо-солоної та 30 сушених продуктів: кальмар сушений, кільця кальмару сушеного та бичок сушений.

У пробах досліджених слабо-солоних рибних продуктів та пресервів з мідій загальна кількість МАФАнМ знаходилась в межах від $1{,}8\times10^2$ до $2{,}7\times10^7$ КУО/г (**табл. 1**). За нормативними вимогами для пресерви з риби «Оселедець» МАФАнМ не повинен перевищувати 2×10^5 КУО/г, пресерви з мідій – 7×10^4 КУО/г, сьомги слабо-солоної – 1×10^4 КУО/г [12, 13]. Тобто у чотирьох із десяти досліджених зразків пресерви з риби «Оселедець», шести із семи досліджених зразків мідій, в одному із шести зразків сьомги слабо-солоної встановлено перевищення кількості МАФАнМ.

За санітарними вимогами вміст БГКП у слабо-солоних продуктах не повинен перевищувати такі значення: для пресервів з риби «Оселедець» та пресерви з мідій – 1×10^2 КУО/г, для сьомги слабо-солоної – 1×10^1 КУО/г. За вмістом БГКП не відповідали нормативним показникам 7 із 23 досліджених зразків, а саме: два зразки пресерви з риби «Оселедець», два зразки пресерви з мідій і три зразки сьомги слабо-солоної. Слід зазначити, що тільки в трьох зразках сьомги вміст БГКП не було перевищено.

Стафілококи виявлено у п'яти зразках, плісняву – у шести, анаероби – у трьох із 23 досліджених зразків. За нормативними вимогами стафілококів, плісняви та на анаеробів не повинно бути. Наявність анаеробів є особливо небезпечною, оскільки вказує на можливу присутність збудників ботулізму.

Відомо, що пліснявіння виникає, коли засолену рибу виймають із солоної ємності та зберігають сухою [14]. З урахуванням цього можна припустити, що контаміновані пліснявою зразки зберігали з порушенням технологічних вимог.

При сприятливих умовах можливий розвиток *Clostridium perfringens,* що виділяє вуглекислий газ і спричинює бомбаж. Зустрічаються у пресервах

Таблиця 1 – Санітарно-мікробіологічні показники слабо-солоних рибних продуктів та мідій

№ зразка	МАФАнМ, КУО/г	БГКП, КУО/г	Стафілококи	Анаероби	Плісені
1	2	3	4	5	6
Зразки пресерви з риби «Оселедець»					
1	$1{,}0\times10^3$	$4{,}2\times10^1$	-	-	-
2	$2{,}4\times10^4$	$1{,}2\times10^1$	-	-	-
3	$5{,}8\times10^5$	$1{,}0\times10^2$	+	-	+
4	$2{,}0\times10^5$	$2{,}4\times10^1$	-	-	-
5	$6{,}7\times10^3$	$3{,}0\times10^1$	-	-	+
6	$2{,}7\times10^7$	$2{,}7\times10^5$	-	-	-
7	$8{,}4\times10^5$	$6{,}2\times10^1$	+	-	-
8	$1{,}4\times10^6$	$4{,}0\times10^3$	-	-	-
9	$7{,}2\times10^4$	$1{,}0\times10^2$	-	-	-
10	$2{,}9\times10^4$	$2{,}7\times10^1$	-	-	-
Зразки пресерви з мідій					
11	$1{,}5\times10^5$	$2{,}0\times10^1$	-	-	-
12	$3{,}9\times10^6$	$3{,}5\times10^1$	-	+	-
13	$4{,}7\times10^5$	$3{,}8\times10^1$	-	+	-
14	$7{,}0\times10^6$	$1{,}0\times10^1$	-	-	-
15	$5{,}4\times10^4$	$8{,}0\times10^1$	-	-	-
16	$1{,}0\times10^5$	$4{,}0\times10^4$	+	-	+
17	$1{,}8\times10^5$	$1{,}0\times10^3$	-	-	+
Зразки сьомги слабо-солоної					
18	$2{,}7\times10^3$	$2{,}0\times10^3$	+	-	-
19	$3{,}5\times10^5$	$4{,}7\times10^3$	-	+	+
20	$1{,}0\times10^4$	$1{,}0\times10^1$	-	-	-
21	$2{,}7\times10^3$	$1{,}0\times10^1$	-	-	-
22	$1{,}8\times10^2$	$1{,}0\times10^1$	-	-	-
23	$5{,}1\times10^3$	$2{,}8\times10^4$	+	-	+

такі дефекти мікробного походження як скисання тузлуку, затяжка, окис [15]. З метою зменшення мікробного забруднення сировини і продовження терміну зберігання рекомендують проводити стерилізацію спецій УФ-променями або γ-променями [9].

У пробах досліджуваних сушених рибних продуктів загальна кількість МАФАнМ знаходилась у діапазоні від $4,7\times10^2$ до $1,0\times10^6$ КУО/г (**табл. 2**).

Допустиме для даного показника значення $1,0\times10^4$ КУО/г [12, 13] перевищували 11 зразків. БГКП варіювали в межах від $1,6\times10^2$ до $1,3\times10^5$ КУО/г, при нормі 1×10^3. Перевищення вмісту БГКП виявлено у 10 зразках.

Стафілококи виявлено у чотирьох зразках, плісняву – у дев'ятьох. За вимогами МВ 15.2-5.3-004:2007 наявність стафілококів та плісняви є недопустимою у продуктах, готових до вживання [16].

Пліснява утворюється у вигляді нальоту білого або чорно-зеленого кольору у відсирівших рибних продуктах при відсутності вентиляції, порушенні температурних режимів і термінів зберігання. Пліснява надає продукту затхлого запаху і неприємного смаку [17]. При ураженні чорно-зеленою пліснявою продукт бракують [18].

Анаероби виявлено лише в одному зразку бичка сушеного. Наявність анаеробів також недопустима.

Таблиця 2 – Санітарно-мікробіологічні показники сушених рибних продуктів

№ зразка	МАФАнМ, КУО/г	БГКП, КУО/г	Стафілококи	Анаероби	Плісені
1	2	3	4	5	6
Зразки кальмару сушеного					
1	$3,7\times10^5$	$4,6\times10^1$	+	-	-
2	$1,0\times10^4$	$3,2\times10^3$	-	-	-
3	$1,2\times10^4$	$4,0\times10^2$	-	-	+
4	$7,3\times10^5$	$2,3\times10^3$	-	-	+
5	$4,5\times10^3$	$1,0\times10^3$	-	-	-
6	$2,7\times10^3$	$4,7\times10^2$	-	-	-
7	$2,8\times10^3$	$3,8\times10^2$	-	-	-
8	$1,0\times10^6$	$4,4\times10^4$	-	-	+
9	$4,3\times10^5$	$2,9\times10^4$	-	-	-
10	$2,8\times10^3$	$3,0\times10^2$	-	-	-
Зразки кілець кальмару сушеного					
11	$1,0\times10^5$	$2,6\times10^4$	-	-	+
12	$2,4\times10^4$	$3,2\times10^3$	+	-	+
13	$2,2\times10^7$	$4,3\times10^4$	+	-	+
14	$2,1\times10^3$	$2,3\times10^2$	-	-	-
15	$4,6\times10^3$	$1,0\times10^3$	-	-	-
16	$1,0\times10^4$	$1,6\times10^2$	-	-	-
17	$5,0\times10^3$	$4,8\times10^2$	-	-	-
18	$1,0\times10^4$	$4,3\times10^2$	-	-	-
19	$4,7\times10^5$	$2,0\times10^4$	-	-	+
20	$7,8\times10^3$	$2,0\times10^2$	-	-	-
Зразки бичка сушеного					
21	$2,7\times10^3$	$3,4\times10^2$	-	-	-
22	$5,6\times10^5$	$6,8\times10^3$	+	-	+
23	$3,0\times10^3$	$3,2\times10^2$	-	-	-
24	$3,2\times10^3$	$4,1\times10^2$	-	-	-
25	$4,9\times10^3$	$1,0\times10^3$	-	-	-
26	$7,2\times10^3$	$1,3\times10^5$	-	+	+
27	$2,5\times10^3$	$9,0\times10^2$	-	-	-
28	$5,5\times10^2$	$7,2\times10^2$	-	-	-
29	$4,7\times10^2$	$3,3\times10^2$	-	-	-
30	$3,1\times10^3$	$2,8\times10^2$	-	-	-

Висновки

1. Результати санітарно-мікробіологічного дослідження 53 зразків риби та морепродуктів показало, що 43,4 % (23 зразки) не відповідали нормативним показникам. Найбільше відхилення від норми виявлено за вмістом МАФАнМ та БГКП. Встановлено, що у 39,6 % зразків була перевищена кількість МАФАнМ, а у 32,0 % – кількість БГКП. Найбільше контамінованої продукції виявлено серед зразків кальмару сушеного – 50 %, пресерви з риби «Оселедець» – 36,4 %, пресерви з мідій – 36,4 %, кілець кальмару сушеного – 33,3%.
2. Встановлено, що 18,8% зразків риби та морепродуктів містили *S. aureus*, 7,5% зразків – анаероби. Присутність вищеозначених санітарно-показових мікроорганізмів недопустима, оскільки стафілококи є збудниками токсикоінфекцій, а анаероби вказують на можливу присутність збудників ботулізму; 28,3% зразків містили плісняві гриби, яких за нормативними показниками не повинно бути.
3. Показано, що найменш контамінованими були сьомга слабо-солона і бичок сушений; 72,3 % та 83,3 % досліджених зразків цих продуктів відповідали нормі.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати вказують на невідповідність великої кількості рибних та морепродуктів нормативним показникам. Це може бути пов'язано зі станом водоймищ, в яких проводиться вилов, неправильною обробкою сировини, недотриманням умов зберігання, транспортування продукту. Тому важливим

є подальше удосконалення якості рибної продукції шляхом контролю сировини, відповідності технології на виробництві міжнародним і національним стандартам. Вирішення даної проблеми можливе за умови залучення держави до процесу контролю якості рибних продуктів на ринку України. Результати проведених досліджень мають практичне значення і можуть бути застосовані для моніторингу якості риби та морепродуктів, які реалізуються в торгівельних мережах.

References

1. Andrianova TV, Bobyr VV, Vynohrad NO. *Medychna mikrobiolohiya, virusolohiya ta imunolohiya* [Medical microbiology, virology and immunology]. Vinnytsya: Nova knyha; 2011. 952 s. [Ukrainian]
2. Brulevych VV. *Bezpechnist kharchovykh produktiv za zakonodavstvom Ukrainy ta Yevropeyskoho Soyuzu: sudova apelyatsiya 2016* [Food safety under the laws of Ukraine and the European Union: court appeal 2016]. K; 2016. s. 75-83. [Ukrainian]
3. Cortés-Sánchez ADJ. Clostridium perfringens in foods and fish. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2018; 9(1): 112-117. doi: 10.15421/021816
4. Inanli AG, Coban OE, Dartay M. The chemical and sensorial changes in rainbow trout caviar salted in different ratios during storage. *Fisheries Science*. 2010; 76: 879-883. doi: 10.1007/s12562-010-0279-6
5. Vinnikov AI, Cherevach NV, Polishko TM, Krysenko OV, Sklyar TV. *Sanitarna mikrobiolohiya* [Sanitary microbiology]. Dnipropetrovsk: DNU; 2006. 299 s. [Ukrainian]
6. Feoktistova NA. Podbor metodiki vydeleniya bakteriofagov roda Proteus [Selection of methods for isolating bacteriophages of the genus Proteus]. *Universum: Khimiya i biologiya*. 2017; 7(37). [Russian]
7. Caprino F, Moretti VM, Bellagambaa F, Turchini GM, Busettoa ML, Giani I, et al. Fatty Acid Composition and Volatile Compounds of Caviar from Farmed White Sturgeon (Acipenser transmontanus). *Annal CCTs AMEK*. 2008; 617: 139-147. doi: 10.1016/j.aca.2008.02.005
8. Fotina TI, Berezovskyi AV, Petrov RV. *Veterynarno-sanitarna ekspertyza ryby, morskykh ssavtsiv ta bezkhrebetnykh tvaryn* [Veterinary examination of fish, marine mammals and invertebrates]. Navchalnyi posibnyk. K: Nova Knyha; 2013. 120 s. [Ukrainian]
9. Dolganova NV, Pershina EV, Khasanova ZK. *Mikrobiologiya ryby i rybnykh produktov* [Microbiology of fish and fish products]. SPb; 2012. 288 s. [Russian]
10. Korotyaev AI, Babichev SA. *Meditsinskaya mikrobiologiya, immunologiya i virusologiya* [Medical microbiology, immunology and virology]. Uchebnik. SPb: SpetsLit; 2012. 767 s. [Russian]
11. Litsky W, Mallman WL, Fifield CW. A new medium for the detection of enterococci in water. *Am J Public Health*. 2003; 43: 873-879. doi: 10.2105/AJPH.43.7.873
12. *GOST 10444.12-88*. Produkty pishchevye. Metod opredeleniya drozhzhey i plesnevykh gribov [Food products. Method for determination of yeast and mold]. M: IPK Izdatelstvo standartov; 2008. 8 s. [Russian]
13. *GOST 26669*. Produkty pishchevye i vkusovye. Podgotovka prob dlya mikrobiologicheskikh analizov [Food and flavoring products. Sample preparation for microbiological analyzes]. M: Standartinform; 2010. 74 s. [Russian]
14. Da Silva LVA, Prinyawiwatkul W, King JM, No HK, Bankston JD Jr, Ge B. Effect of preservatives on microbial safety and quality of smoked blue catfish (Ictalurus furcatus) steaks during room-temperature storage. *Food Microbiol*. 2008; 25(8); 958-963. doi: 10.1016/j.fm.2008.07.001
15. Wang W, Batterman S, Chernyak S, Nriagu J. Concentrations and Risks of Organic and Metal Contaminants in Eurasian Caviar. *Ecotox Environ Safe*. 2008; 71: 138-148. doi: 10.1016/j.ecoenv.2007.06.007
16. *MV 15.2-5.3-004:2007*. Vyznachennya mikrobiolohichnykh pokaznykiv pid chas provedennya sanitarno-mikrobiolohichnoho kontrolyu vyrobnytstva produktsiyi z ryby ta inshykh vodnykh zhyvykh resursiv na pidpryyemstvakh ta sudnakh [Determination of microbiological indicators during sanitary-microbiological control of production of fish products and other aquatic living resources at enterprises and vessels]. [Ukrainian]
17. Kiokias S, Oreopoulou V. Antioxidant properties of natural carotenoid extracts against the AAPH-initiated oxidation of food emulsions. *Innovat Food Sci Emer Techn*. 2006; 7(1-2): 132-139. doi: 10.1016/j.ifset.2005.12.004
18. Ashraf M, Zafar A, Rauf A, Mahboob Sh. Nutritional values of wild and cultivated silver carp (Hypophthalmichthys molitrix) and grass carp (Ctenopharyngodon idella). *International Journal of Agriculture and Biology*. 2011; 13(2): 210-214.
19. Scano P. Lipid components and water soluble metabolites in salted and dried tuna (Thunnus thynnus L.) roes. *Food chemistry*. 2013; 138(4): 2115- 2121. doi: 10.1016/j.foodchem.2012.11.095
20. Zivkovic D, Peric V, Perunovic M. Examination of Some Functional Properties of Silver Carp (Hypophthalmichthys Molitrix Val.) and Carp (Cyprinus Carpio Lin.) Meat. *Journal of Agricultural Sciences*. 2004; 49(2): 193-203. doi: 10.2298/JAS0402193Z

УДК 637. 075: 579.842.1 / 2

САНИТАРНО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ РЫБНЫХ ПРОДУКТОВ, РЕАЛИЗУЕМЫХ В г. ДНЕПР

Белоусова А. А., Черевач Н. В., Дрегваль А. А., Голодок Л. П., Скляр Т. В.

Резюме. Рыба – ценный пищевой продукт, имеющий высокую биологическую ценность, однако быстро портится, поскольку ее мышечная ткань содержит много влаги и может загрязняться микрофлорой через кишечник, слизь кожи и жабры. Недостаточно свежая рыба может стать причиной серьезных заболеваний: токсикоинфекций и токсикозов, кишечных инфекционных болезней, вызванных шигеллами, сальмонеллами, кишечной палочкой, протеем, клостридиями, разной кокковой микрофлоры. Актуальность данной проблемы побуждает к исследованию санитарно-показательных микроорганизмов рыбных и морепродуктов с целью предупреждения пищевых инфекций.

Целью работы было исследование микробной контаминации готовых к употреблению рыбы и морепродуктов, которые реализуются в торговых сетях города Днепр, определение соответствия качества продукта требованиям.

Проанализированы 53 образца рыбных и морепродуктов различных торговых марок: 23 образца слабосоленых продуктов, среди которых были пресервы из рыбы «Сельдь», пресервы из мидий, семги слабосоленой и 30 сушеных продуктов: кальмар сушеный, кольца кальмаров сушеных, и бычок сушеный. В каждом из образцов определяли количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, бактерий группы кишечной палочки, наличие кокковой микрофлоры, плесени и анаэробов.

Результаты санитарно-микробиологического исследования показали, что 43,4 % проанализированных образцов (23 образца) не отвечали нормативным показателям. Наибольшее отклонение от нормы выявлено по содержанию мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов и бактерий группы кишечной палочки. Установлено, что в 39,6 % образцов была превышена количество мезофильных аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов, а в 32,0% – количество бактерий группы кишечной палочки. Больше всего контаминированной продукции обнаружено среди образцов кальмара сушеного – 50% образцов, пресервы из рыбы «Сельдь» – 36,4% и пресервы из мидий – 36,4%, колец кальмара сушеного – 33,3%. Установлено, что 18,8% образцов рыбы и рыбных продуктов содержали *Staphylococcus aureus*, 7,5% образцов – сульфатредуцирующие клостридии.

Результаты исследований могут быть использованы для мониторинга качества рыбы и морепродуктов, которые реализуются в торговых сетях.

Ключевые слова: рыба и морепродукты, санитарно-микробиологические показатели, мезофильные аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы, бактерии группы кишечной палочки, стафилококки, анаэробы, плесень.

UDC 637. 075: 579.842.1 / 2

Sanitary and Microbiological Research of Fish Products Sold in Dnipro city

Bilousova A. A., Cherevach N. V., Dregval O. A., Golodok L. P., Sklyar T. V.

Abstract. Fish is a valuable food product that has a high biological value, but spoils quickly because its muscle tissue contains a lot of moisture and can be contaminated with microflora through the intestines, mucus of the skin and gills. Insufficiently fresh fish can cause serious diseases: toxicoinfections and toxicosis, intestinal infectious diseases caused by *Shigella, Salmonella*, *Escherichia coli*, *Proteus, Clostridia*, various coccal microflora. The urgency of this problem encourages the study of sanitary-indicative microorganisms of fish and seafood to prevent foodborne infections.

The purpose of the work was to study the microbial contamination of ready-to-eat fish and seafood sold in the retail chains of the city of Dnipro, to determine the compliance of product quality with sanitary requirements.

Material and methods. 53 samples of fish and seafood of different brands were analyzed: 23 samples of low-salt products, among which were preserves from fish “Herring”, preserves from mussels, salted low-salt and 30 dried products: dried squid, dried squid rings and dried bull. The number of mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms, Escherichia coli bacteria, the presence of coccal microflora, mold and anaerobes were determined in each of the samples.

Results and discussion. The results of the sanitary-microbiological study showed that 43.4% of the analyzed samples (23 samples) did not meet the normative indicators. The largest deviations from the norm were found in the content of mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms and Escherichia coli bacteria. The study showed that in 39.6% of samples the number of mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms was exceeded, and in 32.0% - the number of Escherichia coli bacteria. Most contaminated

products were found among the samples of dried squid – 50% of samples, preserves from fish “Herring” – 36.4% and preserves from mussels – 36.4%, dried squid rings – 33.3%. It was found that 18.8% of samples of fish and fish products contained *Staphylococcus aureus*, 7.5% of samples – sulfate-reducing clostridia.

Conclusion. The obtained results indicated the non-compliance of a large number of fish and seafood with the normative indicators. This may be due to the condition of the reservoirs in which the catch was made, improper processing of raw materials, non-compliance with storage conditions, transportation of the product. Therefore, it is important to further improve the quality of fish products by controlling raw materials, compliance of production technology with international and national standards. The solution of this problem is possible under the condition of state involvement in the process of quality control of fish products on the market of Ukraine. The results of research can be used to monitor the quality of fish and seafood sold in retail chains.

Keywords: fish and seafood, sanitary-microbiological indicators, mesophilic aerobic and facultative anaerobic microorganisms, Escherichia coli bacteria, staphylococci, anaerobes, mold.

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

Стаття надійшла 16.09.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.342
УДК 796.015.6:612.176
Вовканич Л. С., Соколовський В. М., Борецький Ю. Р., Бергтраум Д. І., Крась С. І.

ТОЧНІСТЬ ВИЗНАЧЕННЯ ТРИВАЛОСТІ КАРДІОІНТЕРВАЛІВ ПРИ ЗАСТОСУВАННІ ПРОГРАМНО-АПАРАТНОГО КОМПЛЕКСУ «РИТМ» В УМОВАХ ВИКОНАННЯ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕНЬ

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна

lsvovkanych@gmail.com

Сучасні умови змагальної та тренувальної діяльності вимагають посиленого контролю за функціонуванням фізіологічних систем організму. Однією з ефективних методик оцінювання рівня напруженості регуляторних систем організму є аналіз варіабельності серцевого ритму. Для використанням цієї методики необхідно підтвердити достатній рівень точності реєстрації тривалості кардіоінтервалів новостворюваними програмно-апаратними засобами. *Метою наших досліджень* став аналіз точності реєстрації тривалості кардіоінтервалів та показників варіабельності серцевого ритму з використанням програмно-апаратного комплексу «Ритм» під час фізичних навантажень. У дослідженні взяли участь 20 осіб чоловічої статі віком 20-21 рік та без наявності видимих патологій. Реєстрацію тривалості кардіоінтервалів виконували синхронно з використанням «Polar RS800» та програмно-апаратного комплексу «Ритм». Досліджувані виконували степ-тест у ритмі 20 сходжень за хвилину, висота сходинки – 40 см, тривалість – 2 хв. Кількість проаналізованих пар кардіоінтервалів – 4707. Встановлено, що тривалість кардіоінтервалу, зареєстрованого програмно-апаратного комплексу «Ритм», у середньому лише на 0,06 с перевищує аналогічну, зареєстровану «Polar RS800». Виявлено вузькі межі довірчого інтервалу (3,72 – -3,83 мс) та максимальну величину внутрішньокласового коефіцієнту кореляції (1,000) між даними цих двох приладів. Графік Бланда – Альтмана підтверджує високий рівень відтворюваності даних. Водночас наявна статистична відмінність (p = 0,002) двох сукупностей даних за критерієм Вілкоксона. Було також виконане порівняння показників варіабельності серцевого ритму, розрахованих з використанням програми Kubios HRV 2.1 на основі даних двох приладів – «Polar RS800» та програмно-апаратного комплексу «Ритм». Проаналізовано показники статистичного (HR, STD RR, RMSSD, pNN50), спектрального (VLF, LF, HF, LF/HF) та геометричного (RR tri index, SD1, SD2) аналізу варіабельності серцевого ритму. Встановлено, що статистично значуща різниця наявна лише для показника LF/HF. Це вказує на максимальну наближеність показників варіабельності серцевого ритму, отриманих з використанням програмно-апаратного комплексу «Ритм», до показників, отриманих з використанням апробованих систем моніторингу серцевого ритму.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, метод Бланда – Альтмана, внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано НДР у рамках «Створення неінвазивного комплексного підходу для оцінки адекватності фізичних навантажень у фізичній реабілітації та спорті», № державної реєстрації 0118U000809.

Вступ. Сучасні умови змагальної та тренувальної діяльності, роботи екстрених служб та медичних установ вимагають посиленого контролю за функціонуванням фізіологічних систем організму. З цією метою розроблені засоби дистанційного (телеметричного) контролю, які виконують реєстрацію рухової активності, показників зовнішнього дихання, діяльності серцево-судинної системи, температури тіла, рівня рухової активності тощо [1, 2, 3, 4, 5]. Відомо, що однією з ефективних методик контролю за функціональним станом людини є аналіз варіабельності серцевого ритму (ВСР) [6, 7]. Вивчення ритму серця дозволяє вирішувати багато питань, які стосуються оцінки функціонального стану організму, активації неспецифічної системи адаптації та ранньої діагностики патологічних змін [6, 7, 8]. Перспективність поєднання автоматизованого аналізу варіабельності серцевого ритму та основних показників гемодинаміки людини зумовила створення співробітниками ЛДУФК імені Івана Боберського програмно-апаратного комплексу «Ритм» (ПАК «Ритм») [9]. Алгоритм дозування фізичних навантажень, розрахунку показників гемодинаміки людини та автоматизованого формування висновків розроблений Мукаловим І.О. [10]

З метою адекватного аналізу показників варіабельності серцевого ритму необхідна точна реєстрація тривалості кардіоінтервалів. Наявність похибок може призвести до суттєвих відхилень у

розрахунках та неправильного оцінювання функціонального стану організму. Як правило, наліз точності реєстрації здійснюють шляхом порівняння показників, отриманих з використанням двох засобів, один з яких вважається еталонним. Зокрема, такі дослідження виконані для пульсометрів «Garmin 920 XT» [11], «Polar S810» [12-18], «Polar RS 800» різних модифікацій [14, 19-21], «Polar V800» [22-24], а також моніторів «Equivital EQ02» [25] і «Suunto t6» [17]. Як еталонні прилади у таких дослідженнях звичайно використовували медичні кардіографи чи холтерівські монітори. Більшість досліджень виконані у стані фізіологічного спокою, проте окремі присвячено аналізу точності відтворення даних під час виконання фізичних навантажень [11–13, 17–19, 23]. Наявність значної кількості публікацій засвідчує актуальність проблеми відтворюваності даних ВСР, отриманих з використанням різних систем реєстрації.

Мета дослідження: аналіз точності реєстрації тривалості кардіоінтервалів та показників варіабельності серцевого ритму в умовах виконання фізичних навантажень з використанням програмно-апаратного комплексу «Ритм».

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 20 осіб чоловічої статі віком 20-21 рік та без наявності видимих патологій. Дослідження проводили згідно з біоетичними вимогами України та принципами Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації. Всі учасники були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали інформовану згоду щодо участі у ньому, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності досліджуваних осіб.

Для виконання порівняльного аналізу реєстрацію тривалості кардіоінтервалів (RR) виконували одночасно за допомогою «Polar RS 800» (Polar Electro Oÿ, Kempele, Finland) та ПАК «Ритм» (ЛДУФК, Львів). Програмна складова комплексу (програма «Rytm») функціонує на платформі операційної системи MS Windows 10, для реєстрації тривалості кардіоінтервалів використовується нагрудний датчик частоти серцевих скорочень, дані якого надходять через протокол Bluetooth. Досліджувані виконували степ-тест у ритмі 20 сходжень за хвилину з використанням сходинки висотою 40 см. Тривалість навантаження становила 2 хв.

З метою оцінювання точності реєстрації кардіоінтервалів виконували порівняння показників, отриманих ПАК «Ритм», з даними, отриманими за допомогою «Polar RS800». Доцільність такого порівняння була зумовлена достатньою кількістю попередніх досліджень, що підтвердили високий рівень точності «Polar RS800» [14, 19-21] та можливістю його використання під час фізичних навантажень.

Для порівняння застосовували методи описової статистики, кореляційний аналіз та статистичний підхід Бланда – Альтмана (Bland-Altman), який ґрунтується на графічному аналізі даних, визначенні довірчого інтервалу та внутрішньокласового коефіцієнта кореляції [26, 27]. Використовували табличний процесор MS Excel 2010 та OriginPro 9.1. Статистичну обробку достовірності міжгрупових розбіжностей проводили за допомогою критерію Шапіро-Вілкі, для визначення достовірності між групами використовували парний критерій Стьюдента або критерій Вілкоксона.

Результати дослідження. Під час виконання досліджень кожним із приладів було зареєстровано 4707 кардіоінтервалів, середня тривалість яких становила 489,65–489,71 мс за стандартної похибки 0,90 мс (**табл. 1**). Оскільки розподіл тривалості кардіоінтервалів згідно з критерієм Колмогорова-Смірнова відрізняється від нормального, в таблиці також вказані величини першого та третього квартилів (Q1 та Q3, відповідно), які не відрізняються для двох вимірювальних засобів у межах прийнятої точності вимірювання.

Таблиця 1 − Статистичний опис сукупності кардіоінтервалів (RR), зареєстрованих з використанням різних програмно-апаратних засобів

Показник	«Polar RS800»	ПАК «Ритм»
n	4707	4707
M (мс)	489,65	489,71
m (мс)	0,90	0,90
σ (мс)	61,46	61,48
Q1 (мс)	484,00	484,00
Q3 (мс)	441,00	441,00
Нормальність розподілу даних	–	–

Під час порівняння даних, отриманих з допомогою «Polar RS800» та ПАК «Ритм», нами було встановлено, що тривалість кардіоінтервалу, зареєстрованого ПАК «Ритм», у середньому лише на 0,06 с перевищує аналогічну, зареєстровану «Polar RS800» (**табл. 2**).

Таблиця 2 − Результати аналізу різниці тривалості кардіоінтервалів (ΔRR), зареєстрованих «Polar RS800» та ПАК «Ритм» (n = 4707)

Показник	ΔRR
M (мс)	-0,06
m (мс)	0,03
LoA (мс)	від +3,72 до -3,83
ICC	1,000
r	0,999
p	0,002

Примітки: LoA – межі довірчого інтервалу; ICC – внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції; p – значення на основі парного тесту Вілкоксона

На хорошу відтворюваність даних вказують також вузькі межі довірчого інтервалу (LoA). Внутрішньокласовий коефіцієнт кореляції (ICC), визначений на основі моделі 3.1 Вейра [27-29], становить 1,000, що підтверджує попередні висновки щодо відтворюваності даних.

Графік Бланда – Альтмана (**рис. 1**) підтверджує незначну різницю між тривалістю кардіоінтервалів, визначених різними приладами. Очевидною є невелика величина відхилення (порівняно з тривалістю кардіоінтервалів), а також відсутність залежності між величиною відхилення і тривалістю кардіоінтервалів. Це вказує на добру узгодженість даних.

Водночас за парним критерієм Вілкоксона виявлена відмінність двох сукупностей даних **табл. 2**), що вказує на необхідність подальшого їх статистичного аналізу.

Таким чином, на основі більшості статистичних показників можна стверджувати, що як середні значення, так і особливості часових змін тривалості кардіоінтервалів, зареєстрованих з використанням ПАК «Ритм», не відрізняються від отриманих з використанням апробованих засобів, які застосовуються під час виконання фізичних навантажень («Polar RS800»).

На наступному етапі досліджень було виконане порівняння показників ВСР, визначених на основі ритмограм, зареєстрованих різними приладами.

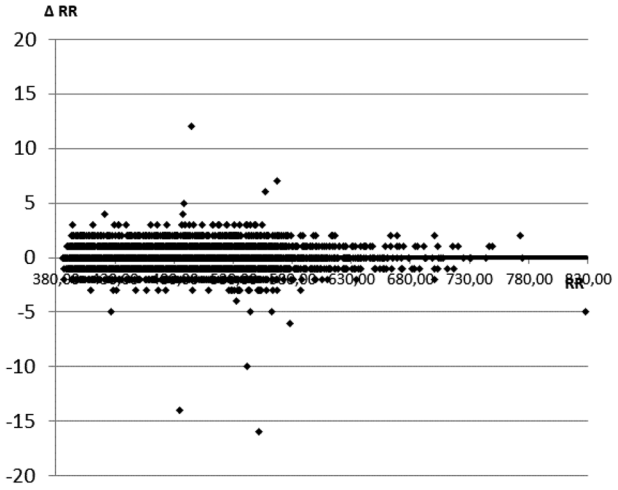


Рис. 1. Графік Бланда-Альтмана на основі порівняння даних, отриманих за допомогою «Polar RS800» та ПАК «Ритм» (n = 4707). Межі довірчого інтервалу позначені горизонтальними лініями. На горизонтальній осі вказано усереднену тривалість кардіоінтервалів (мс), на вертикальній – величину різниці тривалості кардіоінтервалів (мс)

Показники ВСР розраховували з використанням програми Kubios HRV 2.1 (Kuopio, Finland). Отримані результати представлені у **таблиці 3**.

Статистично значуща різниця виявлена лише для показника LF/HF. Значення цього показника, розраховані на основі ритмограми ПАК «Ритм», були на 0,21 ум. од. нижчими порівняно з даними,

Таблиця 3 − Аналіз відмінностей показників варіабельності серцевого ритму (M±m, n = 20), отриманих на основі даних різних апаратних засобів

Показники варіабельності серцевого ритму	Джерело ритмограми		«Polar RS800» – ПАК «Ритм»			
	«Polar RS800»	ПАК «Ритм»	r	p	M	LoA
Mean RR (мс)	494,61±10,73	495,91±10,81	1,00	0,15	-0,06	0,03 – -0,14
Mean HR (хв$^{-1}$)	123,15±2,73	122,85±2,75	1,00	0,15	0,30	2,04 – -1,44
STD RR (мс)	37,68±2,97	37,96±3,03	1,00	0,13	-0,03	0,32 – -0,38
RMSSD (мс)	8,78±1,27	9,08±1,35	0,98	0,25	0,002	0,58 – -0,58
pNN50 (%)	0,44±0,27	0,54±0,30	0,97	0,24	-0,03	0,34 – -0,39
RR tri index (ум.од.)	5,69±0,39	5,47±0,34	0,94	0,12	0,22	1,41 – -0,97
VLF (мс^2)	382,27±71,43	386,82±72,62	1,00	0,25	0,24	3,50 – -3,02
LF (мс^2)	39,82±12,76	39,80±12,74	1,00	0,98	0,04	1,26 – -1,17
HF (мс^2)	24,33±11,41	24,23±11,20	1,00	0,85	-0,34	2,45 – -3,14
VLF (%)	79,73±5,05	79,88±5,00	1,00	0,62	0,13	1,01 – -0,76
LF (%)	13,81±3,73	13,71±3,72	1,00	0,48	0,004	0,27 – -0,28
HF (%)	6,42±1,99	6,37±1,93	1,00	0,76	-0,11	0,61 – -0,82
LF/HF ratio (ум. од.)	3,69±0,61	3,48±0,57	0,99	***0,05***	0,21	1,10 – -0,67
SD1 (мс)	6,25±0,90	6,47±0,96	0,98	0,24	0,001	0,41 – -0,41
SD2 (мс)	51,99±4,21	52,33±4,29	1,00	0,16	0,003	0,17 – -0,18

Примітки: HR – частота серцевих скорочень; STD RR – стандартне відхилення кардіоінтервалів; RMSSD – квадратний корінь із суми квадратів різниці величин послідовних пар; pNN50 – частка NN50 загальної кількості послідовних пар кардіоінтервалів, що розрізняються більше ніж на 50 мс, отриманих за весь період запису; RR tri index – триангулярний індекс ВСР; VLF, LF та HF – абсолютна (ms^2) чи відносна (%) потужність у діапазоні дуже низьких, низьких та високих частот; LF/HF – співвідношення LF до HF; 8. SD1 та SD2 – довжина короткої та довгої осі еліпса скатерограми

визначеними на основі ритмограми «Polar RS800». Межі довірчого інтервалу складали від 1,10 до -0,67 ум. од.

Таким чином, можна зробити висновок, що невеликі відмінності у тривалості окремих кардіонітервалів, зареєстрованих різними приладами, не впливають суттєво на розрахунок більшості показників ВСР.

Обговорення отриманих результатів. Аналіз даних наукової літератури виявив, що середнє значення відхилення тривалості кардіоінтервалів при порівнянні даних «Polar S810» з даними електрокардіографів чи холтерівських моніторів, знаходиться у межах 0,41–2,4 мс [11, 12, 15-17, 22], в окремих випадках досягаючи 0,021 мс [19]. Отримане нами значення (0,06 мс) є порівняно невисоким та вказує на незначну середню похибку визначення тривалості кардіоінтервалів. Також порівняно невисокими є величини розрахованого нами довірчого інтервалу (3,72 – -3,83 мс), оскільки, за даними літератури, межі цього інтервалу коливаються від діапазону 2,67 – -6,37 мс [16] до діапазону 24,9 – -23,40 мс [12]. Отримані різними авторами значення коефіцієнту кореляції коливаються від 0,97 до 1,00 [15, 22], а внутрішньокласового коефіцієнту кореляції – від 0,98 до 0,9994 [15, 19]. Визначені нами величини цих показників (r = 0,999 та ICC = 1,000) порівнянні з найвищими величинами, вказаними у літературних джерелах. Отже, нами виявлена мінімальна різниця тривалості кардіоінтервалів, зареєстрованих ПАК «Ритм» та «Polar RS800».

Порівняння окремими авторами показників спектрального аналізу ВСР, отримані на основі даних «Polar S810» та медичного електрокардіографа, виявило межі довірчого інтервалу від 14,0 – -14,4 мс^2 до 22,6 – -19,9 мс^2 та ICC на рівні 0,899–0,999 [21]. Аналогічні межі довірчого інтервалу при порівнянні показників, отриманих за допомогою ПАК «Ритм» та «Polar RS800», не перевищували 3,50 – -3,02 мс^2, що вказує на високу точність відтворення результатів аналізу ВСР. Ці межі довірчих інтервалів близькі до даних, визначених іншими авторами, що вказують на діапазон значень у межах 5–7 мс^2 [15, 24], хоча в окремих випадках межі довірчих інтервалів не перевищують 1 мс^2 [22]. Лише кількома авторами були проаналізовані відмінності показників геометричного аналізу ВСР (SD1 та SD2) при порівнянні даних, отриманих за допомогою «Polar S810», та медичних електрокардіографічних систем [11, 12, 23]. Виявлені ними межі довірчих інтервалів коливались від -0,2 – 0,24 мс до -0,85 – 0,9 мс. Розраховані нами межі довірчих інтервалів не перевищували 0,41 мс, тобто знаходились у межах середньої частини діапазону даних літератури. Серед параметрів статистичного аналізу послідовності кардіоінтервалів доцільно згадати показник RMSSD, межі довірчого інтервалу для якого описані у багатьох дослідженнях [15, 21-23, 25]. Ці межі у більшості випадків не перевищують 2 мс, хоча зареєстровані й величини у 26 та 60 мс. Порівняння нами результатів, отриманих за допомогою ПАК «Ритм» та «Polar RS800», виявило межі довірчого інтервалу у 0,58 мс. Отже, аналіз даних літератури та порівняння з ними наших результатів щодо меж довірчих інтервалів багатьох показників варіабельності серцевого ритму вказує на те, що отримані нами відхилення лежать у діапазоні мінімальних значень. Це підтверджує можливість та обґрунтованість використання ПАК «Ритм» для реєстрації варіабельності серцевого ритму під час фізичних навантажень.

Висновки

1. Отримані дані та результати їхнього аналізу вказують на невелике значення (0,06 мс) середньої величини різниці тривалості кардіоінтервалів, вузькі межі довірчого інтервалу (3,72 – -3,83 мс) та максимальну величину внутрішньокласового коефіцієнту кореляції (1,000) між даними «Polar RS800» та ПАК «Ритм», попри наявність відмінності за парним критерієм Вілкоксона.
2. Не виявлено відмінностей між показниками варіабельності серцевого ритму, розрахованими на основі даних «Polar RS800» та ПАК «Ритм», за винятком показника LF/HF. Це вказує на максимальну наближеність показників варіабельності серцевого ритму, отриманих з використанням ПАК «Ритм», до показників апробованих засобів реєстрації варіабельності серцевого ритму під час фізичних навантажень.

Перспективи подальших досліджень полягають в аналізі точності відтворення значень кардіоінтервалів та розрахунку показників варіабельності серцевого ритму ПАК «Ритм» в умовах відновлення після фізичних навантажень.

References

1. Dunn J, Runge R, Snyder M. Wearables and the medical revolution. *Personalized Medicine*. 2018; 15(5): 429-448. doi: 10.2217/pme-2018-0044
2. Taj-Eldin M, Ryan C, O'Flynn B, Galvin P. A Review of Wearable Solutions for Physiological and Emotional Monitoring for Use by People with Autism Spectrum Disorder and Their Caregivers. *Sensors*. 2018; 18(12): 4271. doi: 10.3390/s18124271
3. Dias D, Paulo Silva Cunha J. Wearable Health Devices-Vital Sign Monitoring, Systems and Technologies. *Sensors.* 2018; 18(8): 2414. doi: 10.3390/s18082414

4. Liu Y, Wang H, Zhao W, Zhang M, Qin H, Xie Y. Flexible, Stretchable Sensors for Wearable Health Monitoring: Sensing Mechanisms, Materials, Fabrication Strategies and Features. *Sensors.* 2018; 18(2): 645. doi: 10.3390/s18020645
5. Majumder S, Mondal T, Deen M. Wearable Sensors for Remote Health Monitoring. *Sensors.* 2017; 17(12): 130. doi: 10.3390/s17010130
6. Bellenger C, Fuller J, Thomson R, Davison K, Robertson E, Buckley J. Monitoring Athletic Training Status Through Autonomic Heart Rate Regulation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Medicine*. 2016; 46(10): 1461-1486. doi: 10.1007/s40279-016-0484-2
7. Dong J. The role of heart rate variability in sports physiology. *Exp Ther Med*. 2016; 11(5): 1531-1536. doi: 10.3892/etm.2016.3104
8. da Silva V, de Oliveira N, Silveira H, Mello R, Deslandes A. Heart Rate Variability Indexes as a Marker of Chronic Adaptation in Athletes: A Systematic Review. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2014; 20(2): 108-118. doi: 10.1111/anec.12237
9. Vovkanych L., Boretsky Y., Sokolovsky V., Berhtraum D., Kras S. Validity of the software-hardware complex “Rytm” for measuring the RR intervals and heart rate variability at rest. *Journal of Physical Education and Sport*, 2020. V.20 (3), P. 1599–1605.
10. Дрозд И. П., Гриджук М. Ю., Мукалов И. О. Определение индивидуальной радиорезистентности человека. Saarbrucken: LAP Lambert Academic Publishing, 2014. 197 с.
11. Cassirame J, Vanhaesebrouck R, Chevrolat S, Mourot L. Accuracy of the Garmin 920 XT HRM to perform HRV analysis. *Austral Physical Engineer Sci Med*. 2017; 40(4): 831-839. doi: 10.1007/s13246-017-0593-8
12. Braga L, Prado G, Umeda I, Kawauchi T, Taboada A, Azevedo R, et al. Reproducibility for Heart Rate Variability Analysis during 6-Min Walk Test in Patients with Heart Failure and Agreement between Devices. *PLOS ONE*. 2016; 11(12): e0167407. doi: 10.1371/journal.pone.0167407
13. Kingsley M, Lewis M, Marson R. Comparison of Polar 810 s and an Ambulatory ECG System for RR Interval Measurement During Progressive Exercise. *Int J Sports Med*. 2005; 26(01/02): 39-44. doi: 10.1055/s-2004-817878
14. de Rezende Barbosa M, Silva N, de Azevedo F, Pastre C, Vanderlei L. Comparison of Polar®RS800G3™heart rate monitor with Polar®S810i™and electrocardiogram to obtain the series of RR intervals and analysis of heart rate variability at rest. *Clin Physiol Func Imaging*. 2014; 36(2): 112-117. doi: 10.1111/cpf.12203
15. Nunan D, Jakovljevic D, Donovan G, Hodges L, Sandercock G, Brodie D. Levels of agreement for RR intervals and short-term heart rate variability obtained from the Polar S810 and an alternative system. *Eur J Appl Physiol*. 2008; 103(5): 529-537. doi: 10.1007/s00421-008-0742-6
16. Porto L, Junqueira Jr L. Comparison of Time-Domain Short-Term Heart Interval Variability Analysis Using a Wrist-Worn Heart Rate Monitor and the Conventional Electrocardiogram. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2009; 32(1): 43-51. doi: 10.1111/j.1540-8159.2009.02175.x
17. Weippert M, Kumar M, Kreuzfeld S, Arndt D, Rieger A, Stoll R. Comparison of three mobile devices for measuring R-R intervals and heart rate variability: Polar S810i, Suunto t6 and an ambulatory ECG system. *Eur J Appl Physiol*. 2010; 109(4): 779-786. doi: 10.1007/s00421-010-1415-9
18. Vanderlei L, Silva R, Pastre C, Azevedo F, Godoy M. Comparison of the Polar S810i monitor and the ECG for the analysis of heart rate variability in the time and frequency domains. *Brazil J Med Biol Res*. 2008; 41(10): 854-859. doi: 10.1590/S0100-879X2008005000039
19. Hernando D, Garatachea N, Almeida R, Casajús J, Bailón R. Validation of Heart Rate Monitor «Polar RS800» for Heart Rate Variability Analysis During Exercise. *J Strength Cond Res*. 2018; 32(3): 716-725. doi: 10.1519/JSC.0000000000001662
20. Montaño A, Brown F, Credeur D, Williams M, Stoner L. Telemetry-derived heart rate variability responses to a physical stressor. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2016; 37(4): 421-427. doi: 10.1111/cpf.12320
21. Wallén M, Hasson D, Theorell T, Canlon B, Osika W. Possibilities and limitations of the «Polar RS800» in measuring heart rate variability at rest. *Eur J Appl Physiol.* 2011; 112(3): 1153-1165. doi: 10.1007/s00421-011-2079-9
22. Caminal P, Sola F, Gomis P, Guasch E, Perera A, Soriano N et al. Validity of the Polar V800 monitor for measuring heart rate variability in mountain running route conditions. *Eur J Appl Physiol*. 2018; 118(3): 669-677. doi: 10.1007/s00421-018-3808-0
23. Giles D, Draper N. Heart Rate Variability During Exercise. *J Strength Cond Res*. 2018; 32(3): 726-735. doi: 10.1519/JSC.0000000000001800
24. Giles D, Draper N, Neil W. Validity of the Polar V800 heart rate monitor to measure RR intervals at rest. *Eur J Appl Physiol*. 2015; 116(3): 563-571. doi: 10.1007/s00421-015-3303-9
25. Akintola A, van de Pol V, Bimmel D, Maan A, van Heemst D. Comparative Analysis of the Equivital EQ02 Lifemonitor with Holter Ambulatory ECG Device for Continuous Measurement of ECG, Heart Rate, and Heart Rate Variability: A Validation Study for Precision and Accuracy. *Front Physiol*. 2016; 7. doi: 10.3389/fphys.2016.00391

26. Doğan N. Bland-Altman analysis: A paradigm to understand correlation and agreement. *Turk J Emerg Med*. 2018; 18(4): 139-141. doi: 10.1016/j.tjem.2018.09.001
27. Watson P, Petrie A. Method agreement analysis: A review of correct methodology. *Theriogenology*. 2010; 73(9): 1167-1179. doi: 10.1016/j.theriogenology.2010.01.003
28. Koo T, Li M. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropract Med.* 2016; 15(2): 155-163. doi: 10.1016/j.jcm.2016.02.012
29. Weir J. Quantifying test-retest reliability using the intraclass correlation coefficient and the sem. *J Strength Cond Res*. 2005; 19(1): 231-240. doi: 10.1519/00124278-200502000-00038

УДК 796.015.6:612.176

ТОЧНОСТЬ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОСТИ КАРДИОИНТЕРВАЛОВ ПРИ ПРИМЕНЕНИИ ПРОГРАММНО-АППАРАТНОГО КОМПЛЕКСА «РИТМ» В УСЛОВИЯХ ВЫПОЛНЕНИЯ ФИЗИЧЕСКИХ НАГРУЗОК

Вовканич Л. С., Соколовский В. М., Борецкий Ю. Р., Бергтраум Д. И., Крась С. И.

Резюме. Современные условия соревновательной и тренировочной деятельности требуют усиленного контроля активности физиологических систем организма. Одной из наиболее эффективных методик оценки уровня напряженности регуляторных систем организма является анализ вариабельности сердечного ритма. Для использования этой методики необходимо подтвердить достаточный уровень точности регистрации продолжительности кардиоинтервалов новыми программно-аппаратными средствами. Поэтому целью наших исследований стал анализ точности регистрации длительности кардиоинтервалов и показателей вариабельности сердечного ритма с использованием программно-аппаратного комплекса «Ритм» во время физических нагрузок. В исследовании приняли участие 20 человек мужского пола в возрасте 20-21 лет и без наличия выявленных патологий, регистрацию длительности кардиоинтервалов выполняли синхронно с использованием «Polar RS800» и программно-аппаратного комплекса «Ритм». Исследуемые выполняли степ-тест в ритме 20 восхождений в минуту, высота ступеньки – 40 см, продолжительность – 2 мин. Количество проанализированных пар кардиоинтервалов – 4707. Установлено, что продолжительность кардиоинтервалов, зарегистрированного программно-аппаратного комплекса «Ритм», в среднем лишь на 0,06 с превышает аналогичную, зарегистрированную «Polar RS800». Выявлены узкие границы доверительного интервала (3,72 – -3,83 мс) и максимальная величину внутриклассовых коэффициента корреляции (1,000) между данными этих двух приборов. График Блэнда – Альтмана подтверждает высокий уровень воспроизводимости данных. В то же время имеется статистическое отличие (p = 0,002) двух совокупностей данных по критерию Вилкоксона. Было также выполнено сравнение показателей вариабельности сердечного ритма, рассчитанных с использованием программы Kubios HRV 2.1 на основе данных двух приборов - «Polar RS800» и программно-аппаратного комплекса «Ритм». Проанализированы показатели статистического (HR, STD RR, RMSSD, pNN50), спектрального (VLF, LF, HF, LF / HF) и геометрического (RR tri index, SD1, SD2) анализа вариабельности сердечного ритма. Установлено, что статистически значимая разница выявлена только для показателя LF/HF. Это указывает на максимальную приближенность показателей вариабельности сердечного ритма, полученных с использованием программно-аппаратного комплекса «Ритм», к показателям, полученных с использованием апробированных систем мониторинга сердечного ритма.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, метод Блэнда – Альтмана, внутриклассовый коэффициент корреляции.

UDC 796.015.6:612.176

Accuracy of determination of the RR intervals duration by the software-hardware complex “Rytm” in the conditions of physical loads

Vovkanych L. S., Sokolovsky V. M., Boretsky Y. R., Berhtraum D. I., Kras S. I.

Abstract. The important task for modern physiology is remote monitoring of the functions of physiological systems of the human organism during the competitive and training activity. It is well known that analysis of heart rate variability is one of the effective methods to evaluate the physiological changes which occur in the response to physical loads. In order to perform the correct analysis of heart rate variability by newly designed devices, it is necessary to confirm the sufficient level of accuracy in the registration of RR intervals.

The purpose of our research was to analyze the accuracy of RR time series measurements by software-hardware complex “Rytm” and validity of subsequently calculated heart rate variability indexes in conditions of exercise performance.

Material and methods. The study involved 20 healthy male adults 20-21 years old. Recording of cardio intervals was performed simultaneously with «Polar RS800», and software-hardware complex “Rytm”. The subjects performed a step test in a rate of 20 steps per minute, platform height – 40 cm, duration – 2 minutes.

Results and discussion. Heart rate variability indexes were calculated by Kubios HRV 2.1 software. The totally 4707 pairs of RR intervals were analyzed. The average bias between the RR interval, registered by software-hardware complex «Rytm» and «Polar RS800», was only 0.06 s. We revealed the narrow Bland–Altman limits of agreement (3.72 − -3.83 ms) and the highest value of the intraclass correlation coefficient (1.000) between the data of these two devices. The Bland–Altman plot confirmed good agreement between the devices in the measurements of RR intervals. At the same time, the significant difference ($p = 0.002$) of the two data sets was found according to paired Wilcoxon test. As the final goal of the registration of RR time series is calculation of individual heart rate variability indexes, we intended to test the presence of substantial differences in the heart rate variability indexes, derived from the data from two devices − «Polar RS800» and software-hardware complex «Rytm». We compared the results of time-domain (HR, STD RR, RMSSD, pNN50), frequency-domain (VLF, LF, HF, LF / HF) and nonlinear (RR tri index, SD1, SD2) analysis of heart rate variability. It was found that only for the LF/HF ratio a statistically significant difference was present.

Conclusion. The results suggest the good agreement between most of the heart rate variability indexes based on data of software-hardware complex «Rytm» and well approved heart rate monitoring systems («Polar RS800»).

Keywords: heart rate variability, Bland–Altman method, intraclass correlation coefficient.

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

Стаття надійшла 30.09.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.349
УДК 613.96:613.84
Латіна Г. О., Заікіна Г. Л.

СТАН ПОШИРЕННЯ ТА ОСНОВНІ НАПРЯМИ ПРОФІЛАКТИКИ ТЮТЮНОПАЛІННЯ У ПІДЛІТКІВ 11–17 РОКІВ (регіонарний аспект)

Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка
Україна

latinanna40@gmail.com

Розробка профілактичних заходів щодо шкідливих звичок у підростаючого покоління, на підставі оцінки поширеності тютюнокуріння в залежності від регіону України, визначають актуальність дослідження.

Мета дослідження – оцінити поширеність тютюнопаління та розробити напрямки профілактики серед підлітків 11-17 років.

Оцінка поширеності тютюнокуріння серед учнів загальноосвітніх шкіл м Суми проводилася в рамках регулярного Глобального опитування підлітків відповідно до Глобальної системи контролю за тютюнопалінням ВООЗ. У дослідженні взяли участь 1557 підлітків 11-17 років (5-11 класів) в 2018 році.

Рівень поширення тютюнопаління становить 17,36%, що на 9,34% менше ніж показник поширеності в 2013 році, що свідчить про тенденцію до зниження куріння серед підлітків 11-17 років. В результаті опитування встановлено відсутність достовірних відмінностей в питомій вазі відповідей бажаючих спробувати курити (54,08%) і тих, які не прагнуть до такої спробі (45,92%). Вік першої спроби курити припадає на 12-13 років (26,87%). Відсутність звички курити встановлено у 69,68% респондентів на противагу 8,6%. «Небезпечними» місцями для куріння підлітків залишаються дім, дім друзів, вечірки і вулиця. На жаль, сучасні підлітки починають палити інші форми тютюну крім сигарет (11,62%); мають високу поінформованість про електронні сигарети (90,42%).

Рівень поширеності тютюнопаління складає 17,36%, що на 9,34% менше за показник поширеності у 2013 році, що свідчить про тенденцію до зниження куріння серед підлітків 11-17 років. Встановлено відсутність вірогідних відмінностей у частках відповідей бажаючих спробувати курити та тих, які не прагнуть до такої спроби; вік першої спроби курити у 12-13 років (26,87%); наявність звички курити у 8,6% підлітків; відсутність чіткого уявлення про шкоду куріння у 29,71%, про шкоду пасивного куріння у 36,03% підлітків; наявність досвіду куріння інших форм тютюну у 36,93%; високий рівень обізнаності щодо електронних сигарет у 90,42% підлітків; зростання з 8-9-річного віку куріння кальяну.

Розробка профілактичних заходів щодо боротьби з тютюнопалінням, на сьогодні, повинна включати трансфер гігієнічних, психологічних, педагогічних, медичних заходів задля пошуку нових методів подачі інформації про шкідливість тютюнопаління, набуття досвіду не куріння та позбавлення від шкідливої звички.

Ключові слова: куріння, шкідливі звички, здоров'я, профілактика, підлітки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка кафедри громадського здоров'я та медико-біологічних основ фізичної культури за темою «Фізіолого-гігієнічний супровід здоров'язберігаючих діяльності освітніх закладів», № державної реєстрації 0113U004662.

Вступ. До поведінкових детермінант хронічних неінфекційних хвороб сучасного світу належать недостатня фізична активність, неправильне харчування, надмірна вага та шкідливі звички: вживання алкоголю, куріння [1-4]. На жаль, саме на частку куріння, за даними звіту Всесвітньої організації охорони здоров'я, припадає 1,1 мільярдів курців [5]. За даними соціологічних досліджень серед дорослого населення України, частка курців становить 28%. Це курці, які палять щодня із середньою кількістю сигарет до 13 штук [1]. При цьому, встановлено, що 80% дорослих курців починають палити у віці до 18 років, що вимагає пильної уваги до факторів розвитку неінфекційних захворювань саме у дітей та підлітків з боку міжсекторальної взаємодії фахівців у галузі медицини, педагогіки, психології [6].

Забезпечення можливості населення вести здоровий спосіб життя є однією з сімнадцяти Цілей стійкого розвитку ООН до 2030 року, що формує підґрунтя для профілактики неінфекційних захворювань. Актуальність дослідження поширеності шкідливих звичок серед дітей і підлітків підтверджується Концепцією Загальнодержавної програми

«Здоров'я – 2020: український вимір», яка передбачає розробку і впровадження новітніх технологій мінімізації факторів ризику захворювань та створення сприятливого для здоров'я середовища на основі даних наукових досліджень (Розпорядження КМУ від 31 жовтня 2011 року № 1164-р.). Крім того, Рамкова конвекція ВООЗ із боротьби проти тютюну передбачає постійне інформування населення про небезпеку для здоров'я його споживання й впливу тютюнового диму, а також про перевагу припинення тютюнопаління [7]. Тому проведення досліджень з напряму підвищення поінформованості населення щодо шкоди куріння і профілактики тютюнопаління визначають актуальними в умовах сьогодення.

Мета дослідження – оцінити поширеність тютюнопаління та розробити напрями профілактики серед підлітків 11-17 років.

Матеріал та методи досліджень. Оцінка поширеності тютюнопаління серед учнів закладів загальної середньої освіти м. Суми проводилась в рамках регулярного Глобального опитування підлітків фахівцями ДУ «Інституту громадського здоров'я імені О. М. Марзєєва НАМН України» та Сумського державного педагогічного університету імені А. С. Макаренка відповідно до Глобальної системи контролю над тютюнопалінням з ініціації ВООЗ. У дослідженні прийняли участь 1557 підлітків 11-17 років (5-11 класів) у 2018 році. Анкета, яку використовували для опитування, була уніфікованою і містила запитання по ключовим напрямкам: доступ до тютюну, ставлення підлітків до припинення паління, пасивне тютюнопаління, роль оточення (родина, друзі, школа) у боротьбі з тютюнопалінням.

Результати дослідження. Аналіз отриманих даних дозволив резюмувати, що в теперішній час рівень поширеності тютюнопаління складає 17,36%, що на 9,34% менше за показник поширеності у 2013 році та свідчить про тенденцію до зниження поширеності куріння серед підлітків 11-17 років. В результаті опитування встановлено перевагу позитивних відповідей на запитання «Чи пробував(ла) ти коли-небудь курити цигарки, хоча б одну-дві затяжки?» – 54,08% порівняно з негативними відповідями (45,92%), що свідчить про рівномірний розподіл серед підлітків бажаючих та небажаючих спробувати курити. При цьому, 15,83% підлітків вважають, що у їх класі курить більшість, 10,94% – що половина, 54,31% – декотрі, і лише 18,91% гадають, що жоден не курить.

Вік першої спроби палити припадає на 12-13 років (26,87%), що є несприятливою прогностичною ознакою, з одного боку, з точки зору формування здоров'я дітей, а з іншого – підвищення частоти паління осіб працездатного віку на майбутнє. Встановлений вік співпадає з даними GYTS по Україні. Порівнюючи з результатами опитування у 2013 році, яке засвідчило, що вік першої спроби – 7,7±0,3 років, слід відзначити дієвість профілактичних заходів у закладах освіти щодо тютюнопаління.

За результатами відповіді на запитання «Скільки тобі було років, коли ти вперше спробував(ла) курити?», 12,31% опитаних обрали відповідь 7 років і менше, 15,13% – 8-9 років, 18,67% – 10-11 років, 21,64% – 14-15 років і 5,37% – 16 років та старше.

Наявність звички курити підтверджує бажання зранку перш за все викурити цигарку. Відсутність звички курити встановлено у 69,68% респондентів, тоді як у 8,6% підлітків зареєстровано такий потяг.

На запитання «Чи бувало таке, що вранці перш за все ти курив(ла) цигарку, або відчував(ла), що дуже хочеш закурити?» 69,69% підлітків відповіли – я ніколи не курив(ла) цигарки, 21,71 – ні, я ніколи зранку перш за все не курив(ла), 6,74% − так, інколи я перш за все курю або відчуваю, що хочу курити, 1,86% − так, зранку, я завжди перш за все курю або відчуваю сильний потяг до куріння.

Такий розподіл відповідей дає можливість стверджувати про низький рівень формування звички палити і вимагає ретельної профілактичної роботи серед курців щодо позбавлення від тютюнопаління до формування залежності.

Підтверджують цю думку відповіді на питання «Після якого проміжку часу ти відчуваєш сильний потяг до куріння, який неможливо ігнорувати?», що розподілилися наступним чином: я ніколи не курив(ла) – 62,92%, я ніколи не відчуваю потяг – 27,51%, через 60 хв – 1,67%, через 1-2 год – 1,29%, більше 4 год – 1,09%, 1-3 дні – 1,54%, 4 дні і більше – 2,06%.

Для розробки профілактичних заходів щодо формування звички курити важливим є місце куріння. На запитання «Де ти зазвичай куриш?», 69,98% підлітків відповіли – я не курив(ла), 4,05% − вдома, 1,54% – у школі, 0,84% − на роботі, 2,06% – вдома у друзів, 4,83% – на зустрічах, вечірках, 2,25% – у громадських місцях, 14,54% – інші місця. Таким чином, «небезпечними» є домівка, домівка друзів та вечірки і дружні зустрічі. Також потребує додаткового з'ясування «нових» особливих інших місць, де сучасні підлітки можуть курити.

Наступним запитанням, що потребує розгляду, є питання «Як ти вважаєш, чи шкідливе куріння цигарок для твого здоров'я?»: 70,73% респондентів відповіли «напевно так», 14,12% – «можливо так», 4,71% – «можливо ні», 10,44% – «напевно ні». Таким чином, 29,71% підлітків замислились над цим запитанням, що вимагає посилення акценту профілактичних заходів щодо куріння на питанні

шкідливості тютюнопаління та пошуку нових методів подачі цієї інформації.

Крім того, важливим є також усвідомлення підлітками шкідливості пасивного куріння. На запитання «Як ти вважаєш, чи шкідливий для тебе дим сигарет інших людей?»: 63,61% підлітків відповіли – «напевно так», 21,17% – «можливо так», 5,34% – «можливо ні» і 9,52% – «напевно ні». Таким чином, не мають уявлення про шкоду пасивного тютюнопаління 36,03% підлітків.

На жаль, сучасні підлітки починають курити інші форми тютюну крім цигарок, про що свідчить позитивна відповідь у 11,62% підлітків. На запитання «Чи мав(ла) ти коли-небудь досвід куріння інших форм тютюну (сигари, міні-сигари, сигарили, бідіс, кальян тощо)?» схвально відповіли 36,93% порівняно з 63,07% негативних відповідей.

При цьому 16,22% підлітків курять сигари, міні-сигари чи сигарили кожного дня, 27,03% – кілька разів на тиждень, 56,76% – один раз на тиждень або рідше.

Вражає відповідь на запитання «Чи чув(ла) ти раніше про електронні сигарети або е-сигарети?»! Відповіли «так» – 90,42% підлітків на противагу 9,58% з відповіддю «ні».

На сьогодні доступним до використання є кальян. На запитання «В якому віці ти вперше спробував(ла) курити кальян?» 62,42% підлітків відповіли – «я ніколи не курив(ла) кальян», 3,41% – «у 7 років і менше», 3,54% - «8-9 років», 4,18% – «10-11 років», 9,97% – «12-13 років», 13% – «14-15 років», 3,41% – «16 років та старше». Аналіз цих даних свідчить про зростання після 8-9 років рівня споживання кальяну дітьми.

Обговорення отриманих результатів. За рівнем поширеності тютюнопаління серед підлітків Європейський регіон займає перше місце з часткою у 19,2%, що на 4,9% більше за Американський регіон [8]. У Швейцарії, наприклад, школярі віком 12-14 років у 80% мають ризик стати курцями. У Литві, 20% підлітків 5-9 класів курять щодня, тоді як у Хорватії – 19,3% хлопчиків та 21,3% дівчаток мають подібну проблему [9]. В рамках шведського проекту “Saving and Empowering Young Lives in Europe” у 2017 році серед підлітків 13-17 років виявлено початок куріння у віці до 14 років серед 58% опитаних та факт щоденного куріння у 30,9% респондентів [4].

За даними наших досліджень, вік першої спроби палити припадає на 12-13 років (26,87%), що є несприятливою прогностичною ознакою, з одного боку, з точки зору формування здоров’я дітей, а з іншого – підвищення частоти паління осіб працездатного віку на майбутнє. Рік першої спроби куріння підлітків м. Суми співпадає з результатами досліджень 2017 року фахівцями ДУ «Інститут громадського здоров’я імені О. М. Марзєєва НАМН України» [2].

Підлітки 15-17 років України за даними «Європейського опитування учнівської молоді щодо вживання алкоголю та наркотичних речовин – ЕСПАД 2015 року» у 19,1% випадків курять щодня протягом 30 останніх днів порівняно з 29% у 2011 році [10]. За результатами досліджень фахівців ДУ «Інститут громадського здоров’я імені О. М. Марзєєва НАМН України» у 2017 році в Україні встановлена тенденція до зниження кількості курців серед підлітків 13-15 років з 26% до 14,9% незалежно від статі [2] За даними попередніх досліджень в період з 2005 по 2011 році відбулося зменшення поширеності тютюнопаління серед підлітків з 24,5% до 16,6% [6, 11]. Поширеність тютюнопаління серед підлітків м. Суми у 2013 році за результатами опитування складала 26,7%, що є несприятливою прогностичною ознакою з точки зору формування здоров’я дітей та підвищення частоти паління осіб працездатного віку [12]. У 2018 році рівень поширення тютюнопаління склав 17,36%, що свідчить про тенденцію до зниження показника серед підлітків 11-17 років.

Третя хвиля опитування підлітків 13-15 років фахівцями ДУ «Інститут громадського здоров’я імені О. М. Марзєєва НАМН України» відзначає питому вагу підлітків, які спробували курити хоча би один раз у житті на рівні 46,6% [2]. За результатами наших досліджень, проведених у 2018 році у підлітків м. Суми, цей показник відповідає 54,08%. Частка підлітків, що спробувала курити на 8,16%, вища за частку підлітків, які жодного разу не курили.

Так, статистичні дані серед науковців щодо поширеності тютюнопаління в Україні та Європі, вимагають розробки заходів профілактики шкідливих звичок серед дітей та підлітків. За рекомендаціями дослідників ДУ «Інститут громадського здоров’я імені О. М. Марзєєва НАМН України» (О. В. Добрянська, Н. С. Полька, О. В. Бердник, О. М. Юрчук), на сьогодні найбільш дієвим профілактичним заходом профілактики шкідливих звичок у підлітковому віці є усвідомлена дитиною/підлітком мотивація на здоровий спосіб життя, здоров’язберігаюча поведінка, спрямована на збільшення резервів власного здоров’я, планування майбутнього без паління [6, 13].

Результати дослідження А. П. Чапляк та співавт. свідчать про необхідність комплексного проведення заходів і програм як на загальнонаціональному рівні, так і проведення антинікотинової освітньо-просвітницької профілактичної роботи серед студентів та учнів [14].

Результати аналізу заходів профілактики тютюнопаління у Канаді, проведених J. Harvey, N. Chadi,

and Canadian Paediatric Society, Adolescent Health Committee, свідчать про ефективність взаємодії медичних працівників (консультування дітей та підлітків, родин, фармакологічний супровід бажаючих кинути шкідливу звичку, просвітницька робота), закладів освіти (консультування родин, впровадження освітніх програм, дотримання норм законодавства щодо запобігання тютюнопалінню) та держави (законодавчий, правовий та фінансовий аспект щодо заборони тютюнопаління) [15].

Крім превентивних заходів у боротьбі з поширенням тютюнопаління, науковці також працюють над програмами позбавлення від цієї шкідливої звички і, за свідченням S. Kalkhoran et al. слід застосовувати, поряд з поведінковою підтримкою, фармакологічну терапію для позбавлення від шкідливої звички [16]. До зазначених заходів A. Sarvath додає ефективність застосування: Quit-line – програми адресної допомоги курцям; розробки профілактичних заходів, базованих на оцінці причин тютюнопаління [17].

Аналіз отриманих даних дослідження [18] та світовий досвід профілактики тютюнопаління вимагає скерувати подальші заходи у наступних напрямах: міжгалузева взаємодія у створенні та реалізації освітньо-просвітницьких програм з профілактики тютюнопаління (лікарі, педагоги, психологи, соціальні педагоги); змінити форму подачі інформації щодо нікотинової залежності, шкідливості тютюнопаління, необхідності кинути шкідливу звичку, кроків у подоланні залежності; додатково ввести заходи щодо мотваційно-ціннісних установок сучасного людства (негативне сприйняття курця суспільством, здорова працездатна людина – шлях до успіху та добробуту тощо); розробити профілактичні заходи щодо профілактики куріння інших форм тютюну; посилити психологічний супровід заходів профілактики в напрямі пошуку особистості підлітка унікальності вибору майбутнього життєвого шляху, професій, захоплення; впровадити тренінг з економіки «Планування власного бюджету».

Висновки

1. Рівень поширеності тютюнопаління, за даними дослідників, складає 17,36%, що на 9,34% менше за показник поширеності у 2013 році і свідчить про тенденцію до зниження частоти випадків куріння серед підлітків 11-17 років. Встановлено відсутність вірогідних відмінностей у частках відповідей бажаючих спробувати курити та тих, які не прагнуть до такої спроби; вік першої спроби курити у 12-13 років (26,87%); наявність звички курити у 8,6% підлітків; відсутність чіткого уявлення про шкоду куріння у 29,71%, про шкоду пасивного куріння у 36,03% підлітків; наявність досвіду куріння інших форм тютюну у 36,93%; високий рівень обізнаності щодо електронних сигарет у 90,42% підлітків; зростання з 8-9-річного віку куріння кальяну.
2. Розробка профілактичних заходів щодо боротьби з тютюнопалінням, на сьогодні, повинна включати трансфер гігієнічних, психологічних, педагогічних, медичних заходів задля пошуку нових методів подачі інформації про шкідливість тютюнопаління, набуття досвіду не куріння та позбавлення від шкідливої звички.

Перспективи подальших досліджень. Результати оцінки поширеності тютюнопаління та формування напрямів профілактики серед підлітків 11-17 років у подальшому вимагають уточнення вікових, статевих особливостей куріння та поведінкових факторів їх формування.

References

1. Stepurko TH, Semygina TV, Barska YuG, Zakhozha V, Kharchenko N. Indeks zdorovia. Ukraina – 2018: Rezultaty zahalnonatsionalnoho doslidzhennia [*Health Index. Ukraine - 2018: Results of a national survey*]. K; 2018. 172 p. [Ukrainian]
2. Polka NS, Dobrianska OV. Novye ugrozy na puti preodoleniya tabakokureniya podrostkov v Ukraine [New threats to overcoming tobacco smoking in Ukraine]. *Zdorov'e Rebenka.* 2019; 5: 27-30. [Russian]
3. Gatzke-Kopp LM, Willoughby MT, Warkentien SM, O'Connor T, Granger DA, Blair C. Magnitude and chronicity of environmental smoke exposure across infancy and early childhood in a sample of low-income children, *Nicotine & Tobacco Research.* 2019; 21(12): 1665-1672. doi: 10.1093/ntr/nty228
4. Banzer R, Haring C, Buchheim A, Oehler S, Carli V, Wasserman C, et al. Factors associated with different smoking status in European adolescents: results of the SEYLE study, *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2017; 26: 1319-1329, doi: 10.1007/s00787-017-0980-4
5. The WHO report on the global tobacco epidemic 2019: offer help to quit tobacco use. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/ 10665/326043/9789241516204-eng.pdf?ua=1
6. Dobryanska OV, Polka NS, Berdnyk OV, Yurchuk OM. Dynamika poshyrenosti tiutiunopalinnia sered pidlitkiv (za rezultatamy Hlobalnoho opytuvannia pidlitkiv 2005 i 2011 rokiv) [The prevalence of smoking among adolescents (according to the results of the Global Survey of Adolescents 2005 and 2011)], *Hygiene of populated areas*. 2012; 59: 262-266. [Ukrainian]

7. Ramkova konventsiia VOOZ iz borotby proty tiutiunu [WHO Framework Convention on Tobacco Control]. Available from: https://zakon.rada. gov.ua/laws/show/897_001
8. Berdnik O, Dobryansky O, Rudnitskaya O, Shevchuk K. Poshyrenist povedinkovykh chynnykiv ryzyku sered pidlitkiv Ukrainy [The prevalence of behavioral risk factors among adolescents in Ukraine]. *Pedagogical sciences: theory, history, innovative technologies*. 2017; 4(68): 3-12. [Ukrainian]
9. Gruzeva OV. Suchasna informatsiino-osvitnia prohrama profilaktyky kurinnia sered pidlitkiv [Modern information and education program for the prevention of smoking among adolescents]. *Ukrainian Scientific and Methodological Youth Journal.* 2010; 1: 20-27. [Ukrainian]
10. Balakirieva OM, Bondar TV, Pryimak YuYu. *Kurinnia, vzhyvannia alkoholiu ta narkotychnykh rechovyn sered pidlitkiv, yaki navchaiutsia: poshyrennia y tendentsii v Ukraini: Za rezultatamy doslidzhennia 2015 roku v ramkakh mizhnarodnoho proektu «Ievropeiske opytuvannia uchniv shchodo vzhyvannia alkoholiu ta inshykh narkotychnykh rechovyn – ESPAD»* [Smoking, alcohol and drug use among adolescents studying: prevalence and trends in Ukraine: According to the results of a 2015 study within the international project «European survey of students on alcohol and other drug use – ESPAD»]. K: Polihrafichnyi tsentr «Foliant»; 2015. 200 p. [Ukrainian]
11. Polka NS, Berdnyk OV, Dobrianska OV, Stankevych TV, Savon LV. Poshyrenist tiutiunopalinnia sered pidlitkiv Ukrainy (za rezultatamy hlobalnoho opytuvannia pidlitkiv 2011 r.) [Prevalence of smoking among adolescents in Ukraine (according to the results of the global survey of adolescents in 2011)]. *Environment and health*. 2013; 3: 57-61. [Ukrainian]
12. Latina HO, Zaikina HL, Zavadskaya MM. Problema tiutiunopalinnia sered suchasnykh pidlitkiv [The problem of tobacco smoking among modern adolescents]. *Bulletin of Problems of Biology and Medicine*. 2014; 3(110): 193-196. [Ukrainian]
13. Dobryanska OV, Polka NS, Turos EY. Osobennosti rasprostraneniya tabakokureniya sredi shkol'nikov Ukrainy [Features of the spread of smoking among schoolchildren of Ukraine]. *Zdorov'e Rebenka.* 2016; 6(74): 301-306. [Russian]
14. Chapliak AP, Romaniv OP, Nad BYa. Problemy profilaktyky tiutiunopalinnia cered pidlitkiv [Problems of tobacco prevention among adolescents]. *Ekonomika i pravo okhorony zdorovia.* 2018; 2(8): 142-143. [Ukrainian]
15. Harvey J, Chadi N. Canadian Paediatric Society, Adolescent Health Committee. Preventing smoking in children and adolescents: recommendations for practice and policy. *Paediatr Child Health*. 2016; 21(4): 209-214. doi: 10.1093/pch/21.4.209
16. Kalkhoran S, Benowitz NL, Rigotti NA. Prevention and treatment of tobacco use. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(9): 1030-1045. doi: 10.1016/j.jacc.2018.06.036
17. Sarvath A. Smoking cessation: review article. *Theranostics of Respiratory & Skin Diseases*. 2018; 1(1): 14-22. doi: 10.1016/j.foodpol.2019.101784
18. Latina H. Otsinka efektyvnosti profilaktychnykh zakhodiv shchodo tiutiunopalinnia na prykladi zakladu zahalnoi serednoi osvity [Evaluation of the effectiveness of preventive measures against smoking on the example of a general secondary education institution]. *Pedagogical sciences: theory, history, innovative technologies*. 2018; 3(77): 131-141. [Ukrainian]

УДК 613.96:613.84

СОСТОЯНИЕ РАСПРОСТРАНЕНИЯ И ОСНОВНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ТАБАКОКУРЕНИЯ У ПОДРОСТКОВ 11–17 ЛЕТ (РЕГИОНАРНЫЙ АСПЕКТ)

Латина А. А., Заикина А. Л.

Резюме. Разработка профилактических мероприятий относительно вредных привычек у подрастающего поколения, на основании оценки распространенности табакокурения в зависимости от региона Украины, определяют актуальность исследования.

Цель исследования – оценить распространенность табакокурения и разработать направления профилактики среди подростков 11-17 лет.

Оценка распространенности табакокурения среди учащихся общеобразовательных школ г. Сумы проводилась в рамках регулярного Глобального опроса подростков в соответствии с Глобальной системы контроля за табакокурением ВООЗ. В исследовании приняли участие 1557 подростков 11-17 лет (5-11 классов) в 2018 году.

Уровень распространения табакокурения составляет 17,36%, что на 9,34% меньше, чем показатель распространенности в 2013 году, что свидетельствует про тенденцию к снижению курения среди подростков 11-17 лет. В результате опроса установлено отсутствие достоверных различий в удельном весе ответов желающих попробовать курить (54,08%) и тех, которые не стремятся к такой попытке (45,92%). Возраст первой попытки курить приходится на 12-13 лет (26,87%). Отсутствие привычки курить установлен в 69,68% респондентов в противовес 8,6%. «Опасными» местами для курения подростков остаются дом, дом друзей, вечеринки и улица. К сожалению, современные подростки

начинают курить другие формы табака кроме сигарет (11,62%); имеют высокую осведомленность про электронные сигареты (90,42%).

Уровень распространения табакокурения составляет 17,36%, что на 9,34% меньше, чем показатель распространенности в 2013 году, что свидетельствует про тенденцию к снижению курения среди подростков 11-17 лет. Установлено отсутствие достоверных различий в удельном весе ответов желающих попробовать курить и тех, которые не стремятся к такой попытке; возраст первой попытки курить в 12-13 лет (26,87%); наличие привычки курить у 8,6% подростков; отсутствие четкого представления о вреде курения у 29,71%, о вреде пассивного курения у 36,03% подростков; наличие опыта курения других форм табака у 36,93%; высокий уровень осведомленности о электронных сигарет у 90,42% подростков; рост с 8-9-летнего возраста курение кальяна.

Разработка профилактических мероприятий в борьбе с табакокурением, сегодня, должна включать трансфер гигиенических, психологических, педагогических, медицинских мер для поиска новых методов подачи информации о вреде курения, приобретение опыта не курения и избавления от вредной привычки.

Ключевые слова: курение, вредные привычки, здоровье, профилактика, подростки.

UDC 613.96:613.84

Evaluation of the Distribution and Basic Directions of Prevention of Tobacco Smoking in Schoolchildren aged 11-17 (Regional Aspect)

Latina H. O., Zaikina H. L.

Abstract. The relevance of the study is determined by the development of preventive measures regarding bad habits in the younger generation, based on estimates of the prevalence of smoking depending on the region of Ukraine.

The purpose of research was to assess the prevalence of smoking and to develop areas of prevention among adolescents 11-17 years old.

Material and methods. Estimation of the prevalence of smoking among students in secondary schools in Sumy was carried out as a part of the regular Global Survey of adolescents in accordance with the WHO global tobacco control system. The study involved 1557 adolescents 11-17 years old (grades 5-11) in 2018.

Results and discussion. As a result of the survey, the absence of significant differences in the specific weight of the answers of those wishing to try smoking (54.08%) and those who do not aspire to such an attempt (45.92%) was found. The age of the first attempt to smoke is 12-13 years (26.87%). A lack of smoking habits was found in 69.68% of respondents as opposed to 8.6%. The “dangerous” smoking spots for teens are the house, the house of friends, parties and the street. Unfortunately, modern teens begin to smoke other forms of tobacco besides cigarettes (11.62%); have a high awareness of electronic cigarettes (90.42%). The prevalence of tobacco smoking is 17.36%, which is 9.34% less than the prevalence rate in 2013, which indicates a downward trend in smoking among adolescents 11-17 years old.

In addition to preventive measures to combat the spread of smoking, scientists are also working on programs to get rid of this bad habit and, according to S. Kalkhoran et al. should be used, along with behavioral support, pharmacological therapy to get rid of the bad habit. The following measures should be actively used: Quit-line - targeted programs for smokers; development of preventive measures based on the assessment of the causes of smoking; intersectoral cooperation in the creation and implementation of educational programs on tobacco prevention (doctors, teachers, psychologists, social educators); change the form of providing information on nicotine addiction, the dangers of smoking, the need to quit the habit, steps to overcome addiction; additionally introduce measures on the motivational and value attitudes of modern humanity (negative perception of the smoker by society, a healthy able-bodied person - the path to success and prosperity, etc.); develop preventive measures to prevent smoking of other forms of tobacco; to strengthen the psychological support of prevention measures in the direction of finding the personality of the adolescent, the uniqueness of the choice of future life path, professions, hobbies; to introduce training in economics “Planning your own budget”.

Conclusion. The development of preventive measures in the fight against smoking, today, should include a transfer of hygienic, psychological, pedagogical, medical measures to search for new methods of reporting information about the dangers of smoking, gaining experience in non-smoking and getting rid of bad habits.

Keywords: smoking, bad habits, health, prevention, adolescents.

DOI: 10.26693/jmbs05.06.355
УДК 616.43:577.124.8
Морозенко Д. В.[1,2], Єрьоменко Р. Ф.[1], Глєбова К. В.[1], Тимошенко О. П.[3], Захар'єв А. В.[1]

ПОРУШЕННЯ МЕТАБОЛІЗМУ ПРОТЕОГЛІКАНІВ І КОЛАГЕНУ У НИРКАХ ЗА ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ: КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ТА ЛАБОРАТОРНІ МАРКЕРИ

[1]Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна
[2]ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка НАМН України», Харків, Україна
[3]Харківська державна зооветеринарна академія, Україна
d.moroz.vet@gmail.com

У статті розглянуто питання порушень метаболізму сполучної тканини за цукрового діабету. Встановлено, що визначальними факторами патогенезу пізніх ускладнень цукрового діабету є глікозилювання структурних складових сполучної тканини та глюкозотоксичність. Найбільш розповсюдженою концепцією патогенезу цукрового діабету є метаболічна, згідно якої всі варіанти уражень за цукрового діабету, у тому числі й судин, їх базальної мембрани, пов'язані із первинним порушенням ліпідного, глікопротеїнового, білкового та вуглеводного обміну внаслідок повної або часткової недостатності інсуліну. Було з'ясовано, що формування інтерстиційного фіброзу в нирках хворих на цукровий діабет починаються на доклінічних стадіях діабетичної нефропатії. Провідною причиною інтерстиційного фіброгенезу є гіперглікемія, посилюють фіброз протеїнурія, активування ренін-ангіотензинової системи, хронічне запалення і формування міофібробластів в інтерстиції. За результатами дослідження аспектів ранньої діагностики ураження нирок за цукрового діабету 1-го типу було з'ясовано, що розвиток діабетичного нефросклерозу характеризується якісними і кількісними змінами складу колагену у клубочках та інтерстиції нирок, порушенням рівноваги між синтезом і розпадом колагену, складними порушеннями обміну сульфатованих глікозаміногліканів, посиленням синтезу фіброгенних факторів росту та окиснювальною модифікацією білків. Формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет також характеризується накопиченням колагену IV та VI типів, появою інтерстиціальних колагенів I і III типів у клубочках, а також накопиченням колагенів усіх розглянутих типів у тубулоінтерстиції. Кількісні та якісні характеристики сульфатованих глікозаміногліканів сечі за цукрового діабету в людини вказували на різний ступінь розвитку діабетичної нефропатії. Гіперекскреція глікозаміногліканів спостерігалася у хворих на цукровий діабет без протеїнурії. У хворих із мікроальбумінурією гіперекскреція глікозаміногліканів була ще більш вираженою. Було встановлено, що за цукрового діабету сумарна екскреція сульфатованих глікозаміногліканів із сечею зростає удвічі. Таким чином, за цукрового діабету важливою патогенетичною ланкою порушення морфо-функціонального стану нирок є деградація колагену і протеогліканів базальних мембран ниркових клубочків, а також фіброз інтерстицію. Це віддзеркалюється у змінах екскреції глікозаміногліканів із сечею, зокрема, гепарансульфату і хондроїтинсульфату, що може слугувати маркером порушень обміну протеогліканів у нирках. Також у пацієнтів за цукрового діабету спостерігається збільшення в сечі гідроксипроліну, який свідчить про зростання інтенсивності обміну колагену в організмі пацієнтів.

Ключові слова: цукровий діабет, нефропатія, колаген, протеоглікани, гепарансульфат.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження було виконано у межах наукової теми «Дослідити структурно-метаболічні порушення у м'язовій та сполучній тканинах у хворих на дегенеративні захворювання поперекового відділу хребта та вплив на них коморбідної патології», № держ. реєстрації 0116U001085.

Вступ. У сучасній літературі практично не висвітлені дані про особливості перебігу цукрового діабету за порушень метаболізму сполучної тканини у нирках [1]. Проте очевидно, що обидві ці патології є патогенетично зв'язаними між собою, а формування пізніх ускладнень цукрового діабету (діабетичної мікро- і макроангіопатії, полінейропатії) пов'язано із втягненням у патологічний процес сполучної тканини. Визначальними факторами патогенезу пізніх ускладнень цукрового діабету є глікозилювання структурних складових сполучної тканини та глюкозотоксичність. У працях І. Є. Тарєєвої відзначено [2], що механізми розвитку ураження нирок та інших органів за цукрового діабету до кінця не з'ясовані. Найбільш розповсюдженою концепцією патогенезу цукрового діабету є метаболічна, згідно якої всі варіанти уражень за цукрового

діабету, у тому числі й судин, їх базальної мембрани, пов'язані із первинним порушенням ліпідного, глікопротеїнового, білкового та вуглеводного обміну внаслідок повної або часткової недостатності інсуліну. Низкою дослідників на сьогодні визначено патогенетичні механізми та принципи лікування інтерстиційного фіброзу в нирках на фоні цукрового діабету в людини [3]. Було з'ясовано, що формування інтерстиційного фіброзу в нирках хворих на цукровий діабет починаються на доклінічних стадіях діабетичної нефропатії.

Провідною причиною інтерстиційного фіброгенезу є гіперглікемія, посилюють фіброз протеїнурія, активування ренін-ангіотензинової системи, хронічне запалення і формування міофібробластів в інтерстиції. Фіброзу інтерстицію належить ключова роль у прогресуванні діабетичної нефропатії, сприяючи розвитку «ниркової» анемії і втраті фільтраційної функції нирок. Аналіз патогенетичної ролі глікозаміногліканів (ГАГ) у прогресуванні діабетичної ангіопатії показав, що в основі діабетичної ангіопатії є хронічна гіперглікемія та запалення [4–8]. Її шкідлива дія на мікроциркуляторне русло, окрім прямої глюкозотоксичності, відбувається за рахунок активації ферментативного глікозилювання білків та поліолового шляху метаболізму глюкози. Токсичні продукти зв'язуються з білками судинної стінки. Це змінює їх структуру та властивості, що приводить до синтезу протеогліканів із зміненою структурою. Встановлено, що за діабетичної нефропатії гепарансульфат сприяє створенню негативного заряду у гломерулярній базальній мембрані [9]. Зміни сульфатування або концентрації гепарансульфату може бути пов'язане із розвитком діабетичної нефропатії. За прогресування процесів відбувається зміна у структурі базальної мембрани. У нормі, як відомо, вона має негативний заряд, який забезпечується сульфогрупами ГАГ, а саме, гепарансульфату, який входить до складу протеогліканів. За цукрового діабету вміст гепарансульфату у базальній мембрані судин знижується за рахунок деградації компонентів сполучної тканини та збільшення виходу у кров'яне русло сульфатованих форм ГАГ, що призводить до втрати негативного заряду базальної мембрани. Крім того, у стінку судини відкладаються ГАГ зі зміненою структурою. У результаті підвищується проникність судин, посилюється проліферація гладеньких м'язових та мезангіальних клітин, збільшується матрикс сполучної тканини. Адже існують дані, що поява у судинному руслі ГАГ зі зміненою структурою приводить до патологічних імунних реакцій та утворенню антитіл [10]. За результатами дослідження аспектів ранньої діагностики ураження нирок за цукрового діабету 1-го типу було з'ясовано, що розвиток діабетичного нефросклерозу характеризується якісними і кількісними змінами складу колагену у клубочках та інтерстиції нирок, порушенням рівноваги між синтезом і розпадом колагену, складними порушеннями обміну сульфатованих ГАГ, посиленням синтезу фіброгенних факторів росту та окиснювальною модифікацією білків [11]. Особливо важливим елементом було дослідження типів колагену в нирках, оскільки існує взаємозв'язок між розвитком нефропатії та типом колагену за цукрового діабету [12].

Імуногістохімічними дослідженнями було з'ясовано, що у біоптатах нирок за діабетичної нефропатії знижувалася концентрація колагену IV типу [13]. Формування діабетичної нефропатії у хворих на цукровий діабет також характеризується накопиченням колагену IV та VI типів, появою інтерстиціальних колагенів I і III типів у клубочках, а також накопиченням колагенів усіх розглянутих типів у тубулоінтерстиції. Це свідчить про глибоку дисфункцію клітин клубочків і канальців за цукрового діабету. Накопичення колагенових білків створює біохімічну основу для формування гломерулярного та інтерстиційного склерозу. У пацієнтів із альбумінурією встановлено тенденцію до підвищення сечової екскреції метаболітів колагену – загального, пептидозв'язаного та вільного гідроксипроліну. У хворих із мікроальбумінурією виділення всіх фракцій гідроксипроліну було підвищено, а з альбумінурією екскреція пептидозв'язаного оксипроліну була ще більш високою, особливо у пацієнтів із хронічною хворобою нирок. По мірі зростання важкості нефропатії спостерігали зниження співвідношення вільного пептидозв'язаного гідроксипроліну, що є доказом переважання процесів синтезу колагену над його розпадом [14]. Було досліджено вміст гепарансульфату у сечі, а також у біоптатах ниркових клубочків різними методами. У результаті було з'ясовано, що зниження сульфатування гепарансульфату відбувається в сечі, що відображає структурні зміни гломерулярної базальної мембрани за діабетичної нефропатії. Сумарна екскреція сульфатованих ГАГ із сечею у хворих на цукровий діабет була значно збільшена порівняно з контролем. Кількісні та якісні характеристики сульфатованих ГАГ сечі за цукрового діабету в людини вказували на різний ступінь розвитку діабетичної нефропатії [15–19]. Показано значне (у 2,5 рази) збільшення сумарної екскреції із сечею ГАГ у хворих порівняно із контролем. Підвищена концентрація ГАГ була виявлена у більшості пацієнтів: у 87,3 % випадків показник перевищував верхню межу довірчого інтервалу в контрольній групі. Гіперекскреція ГАГ спостерігалася у хворих на цукровий діабет без протеїнурії. У хворих із мікроальбумінурією гіперекскреція ГАГ була ще більш вираженою. У більшості хворих на цукровий

діабет з нормальною екскрецією білка із сечею склад і співвідношення фракцій сульфатованих ГАГ суттєво не змінювалися. У таких хворих основним компонентом сечі є хондроїтинсульфат. Гепарансульфат був встановлений у сечі чотирьох людей, причому тільки у двох – у концентрації, близькій до хондроїтинсульфату. Хворі із мікроальбумінурією характеризувались значним збільшенням екскреції із сечею гепарансульфату. Гепарансульфат був знайдений у 28 хворих цієї групи, причому у 17 випадках він був основною фракцією: його екскреція наближалася до екскреції хондроїтинсульфату або навіть перевищувала її. У 7 пацієнтів даної групи в сечі було знайдено дерматансульфат. У хворих на цукровий діабет із вираженою протеїнурією якісний склад ГАГ сечі також відрізнявся від групи контролю. Гепарансульфат був виявлений у 11 хворих із 12, до того ж у 7 хворих в якості основного ГАГ. У чотирьох хворих у невеликих кількостях із сечею виділявся дерматансульфат. Виявлені зміни екскреції і якісного складу ГАГ сечі у хворих на цукровий діабет відображують порушення обміну протеогліканів у тканинах – базальній мембрані ниркових клубочків, у міжхребцевих дисках, капілярах скелетних м'язів – і супроводжують прогресування діабетичної нефропатії. Таким чином, за цукрового діабету сумарна екскреція сульфатованих ГАГ із сечею зростає удвічі. Залежно від стадії діабетичної нефропатії змінюється співвідношення хондроїтинсульфатів і гепарансульфатів у бік зростання частки гепарансульфатів. Значне збільшення вмісту ГАГ виявлено в пацієнтів із цукровим діабетом із нормальною екскрецією альбуміну із сечею, подальше зростання екскреції спостерігалось у хворих із мікро- і макроальбумінурією. Виявлено позитивний кореляційний зв'язок між екскрецією ГАГ і об'ємом мезангіуму. Відомо, що у здорових людей основним ГАГ сечі є хондроїтинсульфат. Наявність мікроальбумінурії було пов'язано із значним збільшенням екскреції гепарансульфату: у 60,7 % випадків він був основною фракцією ГАГ. За вираженої діабетичної нефропатії гепарансульфат було виявлено у 78,9 % випадків. Оскільки гепарансульфат є основним поліаніонним компонентом базальної мембрани клубочків, збільшення його втрати із сечею може сприяти підвищенню альбумінурії [20–23]. Було досліджено проникність гломерулярної базальної мембрани за діабетичної нефропатії [24]. Автори виходили з того, що властивості базальної мембрани нирок визначаються її хімічною будовою, особливо наявністю високосульфатованого ГАГ – гепарансульфату. За діабетичної нефропатії його кількість у базальній мембрані клубочків знижується. Автори припустили, що це приводить до напівпроникності негативно заряджених макромолекул, таких як альбумін. Одним із пояснень зниження гепарансульфату в мембрані клубочків за діабетичної нефропатії є дія ферменту гепаринази, яка руйнує гепарансульфат у базальній мембрані у відповідь на дію глюкози на нирковий клубочок. Інгібітором гепаринази є гепарин, тому застосування препарату сулодексид (низькомолекулярного гепарину) знижує екскрецію альбуміну. Цей фармакологічний засіб стабілізує капілярну стінку гломерули та попереджує деградацію гепарансульфату, що дозволяє зберегти та відновити проникність стінки для іонів. За діабетичної нефропатії для нормалізації обміну речовин у базальній мембрані та попередження проліферації мезангію, відновлення негативного заряду та зменшення її проникності з успіхом застосовують препарат ГАГ – сулодексид, антипротеїнурічний ефект якого відзначають у 89 % пацієнтів із діабетичною нефропатією. Також сулодексид виявився ефективним для лікування за діабетичної нефропатії, оскільки він захищає ниркові канальні від пошкодження [25]. Дослідження щодо ролі гепарансульфату у структурі ниркових клубочків за діабетичної нефропатії виявили на ранніх стадії хвороби в експерименті на щурах та відсутність структурних змін гепарансульфату у клубочковому апараті нирок у людини. Автори вважають, що розвиток мікроальбумінурії на ранній стадії діабетичної нефропатії не пов'язаний з гепарансульфатом ниркових клубочків [26]. У роботі L. Rughemier була досліджена ниркова гіалуронова кислота за експериментального цукрового діабету в щурів. Відомо, що діабет індукує утворення гіалуронату в нирці. Проводили порівняння гіалуронової кислоти в інтерстиціальному матриксі нирок здорових та хворих на діабет щурів. У нормі кількість гіалуронової кислоти в сосочці у 60 разів більше, ніж у корі нирки. За діабету в корі нирки кількість гіалуронової кислоти не змінювалася, але в сосочці її було у 3 рази більше, ніж у здорових щурів. Це корелює зі зростанням у сосочці більш ніж у 3 рази 2mRNA-гіалуронатсинтази. У здорових щурів двогодинне навантаження водою збільшувало гіалуронат у сосочку (на 93 %) та діурез (у 17 разів). У хворих на діабет щурів основний діурез був у 8 разів більшій, ніж у здорових, що корелювало із гіперглікемією, глюкозурією та протеїнурією. Водне навантаження хворих на діабет щурів у подальшому не збільшувало ані гіалуронат, ані діурез, швидкість сечоутворення знижувалась. Таким чином, вміст капілярного гіалуронату збільшувався у хворих на діабет щурів, що співпадає із індукцією 2mRNA-гіалуронатсинтази, гіперглікемією, глюкозурією, протеїнурією та діурезом. Нездатність реагувати в подальшому на водне навантаження збільшенням діурезу може бути зумовлена раннім підвищенням

вмісту гіалуронату в сосочку та нездатністю змінювати його рівень під час водного навантаження [27]. Важливим в патогенезі є роль гіалуронової кислоти за поєднаного перебігу таких патологій як діабетична нефропатія, запалення та інтерстиціальний фіброз [28]. Гіалуронова кислота – розповсюджений ГАГ сполучної тканини в більшості матриксів різної локалізації. Зміни його синтезу приводять до змін у гломерулярній базальній мембрані за діабетичної нефропатії. Існує також припущення, що в пошкодженні гломерул беруть участь макрофагоцити. Набагато менше відомо про участь гіалуронової кислоти в пошкодженні мембран гломерул за інтерстиціального запалення та інфільтрації. Було проведено вивчення 40 біоптатів нирок людей, хворих на діабетичну нефропатію. У хворих визначали швидкість клубочкової фільтрації та ступінь інтерстиціального фіброзу. Під час дослідження не було виявлено кореляції між акумуляцією гіалуронату та макрофагами. Вміст гіалуронової кислоти зростав у нирках за діабету, але це не зумовлювало прогресування нефропатії. Макрофагоцити, які безпосередньо спричиняють її прогресування, не були пов'язані із гіалуроновою кислотою. Вміст фібронектину в сироватці крові хворих на цукровий діабет був підвищеним порівняно з контрольною групою. Взаємозв'язку між фібронектином і протеїнурією, а також функцією нирок знайдено не було. Таким чином, вміст фібронектину у крові не є маркером діабетичного нефросклерозу [29]. За цукрового діабету із діабетичною нефропатією було визначено кореляційний зв'язок між умістом в сироватці крові ГАГ та продуктів пероксидного окиснення ліпідів [30].

Заключення. Таким чином, за цукрового діабету важливою патогенетичною ланкою порушення морфо-функціонального стану нирок є деградація колагену і протеогліканів базальних мембран ниркових клубочків, а також фіброз інтерстицію. Це віддзеркалюється у змінах екскреції ГАГ із сечею, зокрема, гепарансульфату і хондроїтинсульфату, що може слугувати маркером порушень обміну протеогліканів у нирках. Також у пацієнтів за цукрового діабету спостерігається збільшення в сечі гідроксипроліну, який свідчить про зростання інтенсивності обміну колагену в організмі пацієнтів.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із визначенням вмісту ГАГ у сироватці крові та сечі пацієнтів із різними захворюваннями, які супроводжуються порушенням функціонального стану нирок.

References

1. Chernyshova TE, Kurnykova YA, Maslova YS. Dysplaziya soedinitelnoy tkani: prognosticheskoe znachenie v diabetologyi [Connective tissue dysplasia: prognostic value in diabetology]. *Kuban nauch medytsin vestnik (Barnaul).* 2009; 6(111): 76–79. [Russian]
2. *Nefrologiya: rukovodstvo dlya vrachey* [Nephrology: A Guide for Physicians.]. Pod red YE Tareevoy. M: Meditsina, 2000. 688 p. [Russian]
3. Bondar YA, Klimontov VV. Tubulointerstitsialnyi fibroz pri diabeticheskoy nefropatii: mekhanizmy razvitiya i podkhody k lecheniyu [Tubulointerstitial fibrosis in diabetic nephropathy: mechanisms of development and approaches to treatment]. *Nefrologyya.* 2008; 2: 11-15. [Russian]
4. Shrikanth CB, Sanjana J, Nandini CD. AMPK differentially alters sulfated glycosaminoglycans under normal and high glucose milieu in proximal tubular cells. *J Biochem.* 2020; Aug 12: mvaa094. doi: 10.1093/jb/mvaa094
5. Kameneva EA. Sulfatirovannue glikozaminoglikany kak markery porazheniya sosudistoy stenki pri sakharnom diabete [Sulfated glycosaminoglycans as markers of vascular wall damage in diabetes mellitus]. *Materyaly vtorogo natsyonalnogo kongressa terapevtov*. M; 2007. 342 p. [Russian]
6. Babaeva AR, Kameneva EA, Zakharina OA. Syvorotochnye glikozaminoglikany i antitela k nim kak markery sosudistykh porazheniy pri sakharnom diabete [Serum glycosaminoglycans and antibodies as markers of vascular lesions in diabetes mellitus]. *Vestnyk Volgograd gos med. un-ta.* 2008; 2: 50-53. [Russian]
7. Van der Vlag J, Buijsers B. Heparanase in Kidney Disease. *Adv Exp Med Biol.* 2020; 1221: 647-667. doi: 10.1007/978-3-030-34521-1_26
8. Talsma DT, Katta K, Ettema MB, Kel B, Kusche-Gullberg M, Daha MR, el al. Endothelial heparan sulfate deficiency reduces inflammation and fibrosis in murine diabetic nephropathy. *Lab Invest.* 2018; 98(4): 427-438. doi: 10.1038/s41374-017-0015-2
9. Yokoyama H, Sato K, Okudaira M. Serum and urinary concentrations of heparansulfate in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1999; 56(2): 650-658.
10. Krop M, Van Gool JM, Day D, Hollenberg NK, Jan Danser AH. Evaluation of a direct prorenin assay making use of a monoclonal antibody directed against residues 32–39 of the prosegment. *J Hypertens.* 2011; 29(11): 2138-2146.
11. Klimontov VV, Bondar IA, Nadeev AP. Biokhimicheskie i morfologicheskie markery glomeruloskleroza u bolnykh s doklinicheskimi stadiyami diabeticheskoy nefropatiy [Biochemical and morphological markers of

glomerulosclerosis in patients with preclinical stages of diabetic nephropathy]. *Materyaly 3-go Vserossiyskogo diabetologicheskogo kongressa.* M; 2004. 480 p. [Russian]
12. Alsaad KO, Edrees B, Rahim KA, Alanazi A, Ahmad M, Aloudah N. Collagenofibrotic (Collagen Type III) glomerulopathy in association with diabetic nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2017; 28(4): 898-905.
13. Tamsma JT, van den Born J, Bruijn JA, Assmann KJ, Weening JJ, Berden JH, et al. Expression of glomerular extracellular matrix components in human diabetic nephropathy: decrease of heparan sulphate in the glomerular basement membrane. *Diabetologia.* 1994; 37(3): 313-320.
14. Klimontov VV, Bondar IA. Izmeneniya metabolizma kollagena pri diabeticheskoy nefropatiy [Collagen metabolism changes in diabetic nephropathy]. *Problemy endokrinologii.* 2005; 2: 23-28. [Russian]
15. Lepedda AJ, De Muro P, Capobianco G, Formato M. Significance of urinary glycosaminoglycans / proteoglycans in the evaluation of type 1 and type 2 diabetes complications. *J Diabetes Complications*. 2017; 31(1): 149-155. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.013
16. Paul GA, Rusova TA. Opredelenie sulfatirovannykh glikozaminoglikanov v moche [Determination of sulfated glycosaminoglycans in urine]. *Klynycheskaya laboratornaya dyagnostyka.* 1995; 2: 13-14. [Russian]
17. Klimontov V, Bondar I, Paul G. Serum activity of lysosomal enzymes and urinary glycosaminoglycan excretion in diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2001; 44(1): 269.
18. Lepedda AJ, De Muro P, Capobianco G, Formato MJ. Significance of urinary glycosaminoglycans/proteoglycans in the evaluation of type 1 and type 2 diabetes complications. *Diabetes Complications.* 2017; 31(1): 149–155. doi: 10.1016/j.jdiacomp.2016.10.013
19. Bondar IA, Klimontov VV, Paul GA. Obmen sulfatirovannykh glikozaminoglikanov i aktivnost lizosomnykh fermentov u bolnykh s diabeticheskoy nefropatiey [Metabolism of sulfated glycosaminoglycans and the activity of lysosomal enzymes in patients with diabetic nephropathy]. *Sakharnyi diabet.* 2002; 1: 46-49. [Russian]
20. Masola V, Gambaro G, Tibaldi E, Onisto M, Abaterusso C, Lupo A. Regulation of heparanase by albumin and advanced glycation and products in proximal tubular cells. *Biochim Biophys Acta.* 2011; 1813(8): 1475-1482. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.05.004
21. Klimontov VV, Bondar IA, Paul GA. Ekskretsiya sulfatirovannykh glikozaminoglikanov s mochoy u bolnykh s diabeticheskoy nefropatiey [Urinary excretion of sulfated glycosaminoglycans in patients with diabetic nephropathy]. *Problemy endokrynologyy.* 2001; 4: 35-38. [Russian]
22. Klimontov VV, Bondar IA, Paul GA. Obmen sulfatirovannykh glikozaminoglikanov u bolnykh s diabeticheskoy nefropatiey. Aktualnye problemy sovremennoy endokrinologyi [Metabolism of sulfated glycosaminoglycans in patients with diabetic nephropathy]. *Materyaly IV Vserossiyskogo kongressa endokrinologov (SPb).* SPb; 2001. p. 94. [Russian]
23. Klimontov VV, Bondar IA, Paul GA. Obmen glikozaminoglikanov i aktivnost lizosomalnykh fermentov u bolnykh s diabeticheskoy nefropatiey [Glycosaminoglycan metabolism and activity of lysosomal enzymes in patients with diabetic nephropathy]. *Sakharnyi diabet.* 2002; 1: 46-49. [Russian]
24. Lewis EJ, Xu X. Abnormal glomerular permeability characteristics in diabetic nephropathy: implications for the therapeutic use of low-molecular weight heparin. *Diabetes Care.* 2008; 31: 202-207.
25. Liu YN, Zhou J, Li T, Wu J, Wu J, Xie SH, Liu HF, et al. Sulodexide Protects Renal Tubular Epithelial Cells from Oxidative Stress-Induced Injury via Upregulating Klotho Expression at an Early Stage of Diabetic Kidney Disease. *J Diabetes Res.* 2017; 2017: 4989847. doi: 10.1155/2017/4989847
26. Born van den J, Pisa B, Bakker MA. No change in glomerular heparansulfate structure in early human and experimental diabetic nephropathy. *J Biol Chem.* 2006; 281(40): 606-613.
27. Rügheimer L, Carlsson C, Johnsson C. Renal hyaluronan content during experimental uncontrolled diabetes in rats. *J Physiol Pharmacol.* 2008; 59(1): 115-128.
28. Lewis A, Steadman R, Manley P. Diabetic nephropathy, inflammation, hyaluronan and interstitial fibrosis. *Histol and histopathol.* 2008; 23(6): 731-739.
29. Klimontov VV, Bondar IA, Kim LB. Uroven fibronektina v syvorotke krovi u bolnykh sakharnym diabetom tipa 1 [Serum fibronectin levels in patients with type 1 diabetes mellitus]. *Aktualnye problemy sovremennoy endokrinologii: materialy mezhregionalnoy konferentsii, posvyashchennoy 70-letiyu Novosib gos med. akad.* Novosibirsk; 2005. p. 77-78. [Russian]
30. Kim LB, Kulikov VYu, Aslamova SA. Aktivnost reaktsii perekisnogo okisleniya lipidov i soderzhanie glikozaminoglikanov u bolnykh sakharnym diabetom pervogo tipa s diabeticheskoy nefropatiey [Activity of lipid peroxidation reactions and the content of glycosaminoglycans in patients with type 1 diabetes mellitus with diabetic nephropathy]. *Byulleten Sibir. otdeleniya RAMN (Novosibirsk).* 2005; 3(117): 83-86. [Russian]

УДК 616.43: 577.124.8

НАРУШЕНИЕ МЕТАБОЛИЗМА ПРОТЕОГЛИКАНОВ И КОЛЛАГЕНА В ПОЧКАХ ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ: КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ И ЛАБОРАТОРНЫЕ МАРКЕРЫ

Морозенко Д. В., Ерёменко Р. Ф., Глебова Е. В., Тимошенко О. П., Захарьев А. В.

Резюме. В статье рассмотрены вопросы нарушений метаболизма соединительной ткани при сахарном диабете. Установлено, что определяющими факторами патогенеза поздних осложнений сахарного диабета является гликозилирование структурных составляющих соединительной ткани и глюкозотоксичность. Наиболее распространенной концепцией патогенеза сахарного диабета является метаболическая, согласно которой все варианты поражений при сахарном диабете, в том числе и сосудов, их базальной мембраны, связаны с первичным нарушением липидного, гликопротеинового, белкового и углеводного обмена вследствие полной или частичной недостаточности инсулина. Было выяснено, что формирование интерстициального фиброза в почках больных сахарным диабетом начинаются на доклинических стадиях диабетической нефропатии. Ведущей причиной интерстициального фиброгенеза является гипергликемия, усиливающая фиброз протеинурия, активация ренин-ангиотензиновой системы, хроническое воспаление и формирование миофибробластов в интерстиции. По результатам исследования аспектов ранней диагностики поражения почек при сахарном диабете 1-го типа было выяснено, что развитие диабетического нефросклероза характеризуется качественными и количественными изменениями состава коллагена в клубочках и интерстиции почек, нарушением равновесия между синтезом и распадом коллагена, сложными нарушениями обмена сульфатированных гликозаминогликанов, усилением синтеза фиброгенных факторов роста и окислительной модификации белков. Формирования диабетической нефропатии у больных сахарным диабетом также характеризуется накоплением коллагена IV и VI типов, появлением интерстициальных коллагенов I и III типов в клубочках, а также накоплением коллагенов всех рассмотренных типов в тубулоинтерстиции. Количественные и качественные характеристики сульфатированных гликозаминогликанов мочи при сахарном диабете у человека указывали на разную степень развития диабетической нефропатии. Гиперэкскреция гликозаминогликанов наблюдалась у больных сахарным диабетом без протеинурии. У больных с микроальбуминурией гиперэкскреция гликозаминогликанов была еще более выраженной. Установлено, что при сахарном диабете суммарная экскреция сульфатированных гликозаминогликанов с мочой возрастает вдвое. Таким образом, при сахарном диабете важным патогенетическим звеном нарушения морфофункционального состояния почек является деградация коллагена и протеогликанов базальных мембран почечных клубочков, а также фиброз интерстиция. Это отражается в изменениях экскреции гликозаминогликанов с мочой, в частности, гепарансульфата и хондроитинсульфата, что может служить маркером нарушений обмена протеогликанов в почках. Также у пациентов при сахарном диабете наблюдается увеличение в моче гидроксипролина, который свидетельствует о росте интенсивности обмена коллагена в организме пациентов.

Ключевые слова: сахарный диабет, нефропатия, коллаген, протеогликаны, гепарансульфат.

UDC 616.43: 577.124.8

Disorders of Proteoglycan and Collagen Metabolism in the Kidneys in Diabetes Mellitus: Clinical and Pathogenetic Mechanisms and Laboratory Markers

Morozenko D. V., Yeromenko R. F., Gliebova K. V., Timoshenko O. P., Zakharyev A. V.

Abstract. The article considers the issue of disorders of connective tissue metabolism in diabetes mellitus. Glycosylation of structural components of connective tissue and glucose toxicity have been found to determine the pathogenesis of late complications of diabetes mellitus.

The most common concept of the pathogenesis of diabetes is metabolic, according to which all variants of diabetes mellitus, including blood vessels, their basement membrane, are associated with primary disorders of lipid, glycoprotein, protein and carbohydrate metabolism due to complete or partial insufficiency. It has been found that the formation of interstitial fibrosis in the kidneys of patients with diabetes begins in the preclinical stages of diabetic nephropathy.

The leading cause of interstitial fibrogenesis is hyperglycemia; exacerbate proteinuria fibrosis, activation of the renin-angiotensin system, chronic inflammation and the formation of myofibroblasts in the interstitium. According to the results of the study of aspects of early diagnosis of kidney damage in type 1 diabetes mellitus, it was found that the development of diabetic nephrosclerosis is characterized by qualitative and quantitative

changes in collagen composition in the glomeruli and interstitium, rebalance between collagen synthesis and breakdown, glycosaminoglycans, increased synthesis of fibrogenic growth factors and oxidative modification of proteins.

The formation of diabetic nephropathy in patients with diabetes is also characterized by the accumulation of collagen types IV and VI, the appearance of interstitial collagen types III and I in the glomeruli, as well as the accumulation of collagen of all types in tubulointerstitium.

Quantitative and qualitative characteristics of sulfated glycosaminoglycans of urine in human diabetes indicated different degrees of development of diabetic nephropathy. Glycosaminoglycans hyperexcretion was observed in patients with diabetes mellitus without proteinuria. In patients with microalbuminuria, glycosaminoglycans hyperexcretion was even more pronounced. It was also found that in diabetes, the total excretion of sulfated glycosaminoglycans in the urine doubles.

Conclusion. Thus, in diabetes mellitus, an important pathogenetic link in the violation of the morpho-functional state of the kidneys is the degradation of collagen and proteoglycans of the basement membranes of the glomeruli, as well as interstitial fibrosis. This is reflected in changes in urinary glycosaminoglycans excretion, in particular heparansulfate and chondroitin sulfate, which may serve as a marker of proteoglycan metabolism disorders in the kidneys. Patients with diabetes also have an increase in the urine of hydroxyproline, which indicates an increase in the intensity of collagen metabolism in patients.

Keywords: diabetes mellitus, nephropathy, collagen, proteoglycans, heparansulfate.

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

Стаття надійшла 03.10.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.362
УДК 612.8+591.463.1+591.26
Селюкова Н. Ю. [1,2]

ВІДДАЛЕНІ НАСЛІДКИ ВПЛИВУ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЇ НЕДОСТАТНОСТІ НА СТАН ТА ФУНКЦІОНУВАННЯ РІЗНИХ СИСТЕМ ОРГАНІЗМУ В НАЩАДКІВ (огляд літератури та власні спостереження)

[1]ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна
[2]Національний фармацевтичний університет, Україна

selyk3@ukr.net

В статті наведено результати опрацювання даних літератури щодо однієї з актуальніших питань акушерства та репродуктології – фетоплацентарної недостатності. Згідно з даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, у світі з кожним роком поступово зростає чисельність безплідних пар. В Україні частота безплідних серед шлюбів осіб репродуктивного віку коливається від 12 до 18%. На стан репродуктивної системи дорослої особини жіночої статі впливають багато факторів, починаючи від ембріонального розвитку, закінчуючи способом життя вже дорослої жінки. При неадекватній взаємодії шкідливих факторів з плодом фетоплацентарний комплекс може не зреагувати належним чином, в результаті чого виникає симптомокомплекс порушень як з боку матері, так і з боку плода – фетоплацентарна недостатність, який негативно впливає на перебіг вагітності та пологів.

Чисельними дослідженнями доведено наявність зв'язку між впливом тих чи інших факторів під час вагітності на стан та функціональність різних систем організму вже у дорослому віці. Показано, що діти, які були народжені від матерів з фетоплацентарною недостатністю, страждають на серцево-судинні захворювання, мають меншу кількість еластину в артеріях та нефронів в нирках. Крім того, підшлункова залоза має меншу кількість β-клітин, що продукують інсулін, та зменшену васкуляризацію, а також змінену структуру та дозрівання мозку, легенів (синдром дихальних розладів) та печінки, дисплазію суглобів, дисбаланс імунної системи. При вивченні віддалених наслідків фетоплацентарної недостатності спостерігаються різноманітні порушення фізичного й розумового розвитку, а також підвищеної соматичної та інфекційної захворюваності новонароджених і дітей на першому році життя, що в майбутньому може бути причиною розвитку таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, метаболічний синдром та ін.

Нашими дослідженнями було показано негативний вплив фетоплацентарної недостатності на репродуктивну систему дорослих нащадків щурів двох статей які були народжені матерями двох вікових груп. А саме, у самиць нащадків був підвищений рівень тестостерону на тлі зміненої структури естрального циклу та патологічного стану гістології яєчників. У самців нащадків, навпаки, знижувався загальний рівень тестостерону, але не змінювалась гістологія сім'яників та функціональний стан сперматозоїдів.

Ключові слова: репродуктивна система, фетоплацентарна недостатність, нащадки.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках НДР «Вивчення наслідків впливу «пасивного тютюнопаління» матерів під час вагітності на сомато-ендокринний фенотип нащадків (експериментальне дослідження)», № державної реєстрації 0117U007187.

Вступ. Основними визначальними факторами здоров'я кожної дитини, крім генетичних факторів, є її особливості ембріонального розвитку, яке обумовлюється доступністю поживних речовин від матері та факторами навколишнього середовища в поєднанні зі здатністю плаценти адекватно переносити поживні речовини, кисень плоду та ендокринна модуляція цих взаємодій.

У більшості випадків затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода є результатом ФПН. У сучасній медицині термін *ФПН* використовується для опису зменшеного переносу кисню та поживних речовин до плода, що негативно впливає на його розвиток. Антецеденти ФПН можуть включати в себе недоїдання матері та гіпертонію, але у 60 % випадків ФПН є ідіопатичною, при якій спостерігаються зміни маткових та плацентарних спіральних артерій, що призводить до обмеженої внутрішньоплацентарної перфузії.

Порушення функції плаценти є основним клінічним показником того, що передача кисню та поживних речовин плоду є недостатньою, що призводить до гіпоксії плоду і перерозподілу у нього кровотоку до життєво важливих органів (головного мозку, міокарда та надниркових залоз), тоді як

інші органи позбавляються достатнього живлення. Крім цього, розвиток ФПН характеризується і порушеннями ендокринної функції плаценти, яка має важливе значення щодо розвитку плода та стану його здоров'я впродовж усього подальшого життя. Чисельними дослідженнями, проведеними впродовж останніх десятиріч, доведено наявність зв'язку між впливом тих чи інших факторів під час вагітності на стан та функціонування різних систем організму вже у дорослому віці [1–5].

Показано, що ФПН за відсутності стійкої артеріальної гіпертензії плода знижує активність клітинного циклу та швидкість кінцевої диференціації в серцевих міоцитах. Ці висновки свідчать про менш зрілий міокард з потенційно меншою кількістю міоцитів у серці [6, 7]. ЗВУР призводить до підвищення плацентарної стійкості до кровотоку, гіпертонії плода та посилення стресу пульсативності, що, як виявляється, призводить до ремоделювання судин. Авторами було виявлено, що ЗВУР підвищує жорсткість артерій при збільшеному залученні колагену або перехідному розтягуванні. Каротидні артерії плода зі ЗВУР виявляли підвищену кількість колагену та еластину, а його пупкові артерії збільшували сульфатовані глікозаміноглікани. Гістоморфологія показала змінені співвідношення колагену та еластину зі зміненою клітинною проліферацією. Підвищена жорсткість вказує на змінені співвідношення колагену та еластину з меншим внеском еластину, що призводить до збільшення взаємодії колагену. Оскільки жорсткість судин є важливим предиктором розвитку гіпертонії, порушення відкладення структур позаклітинного матриксу у плодів із ЗВУР забезпечує потенційний зв'язок між ФПН матерів та гіпертонією у цих нащадків дорослому віці [8].

Умови навколишнього середовища під час перинатального розвитку, такі як недоїдання матері, надлишкове надходження глюкокортикоїдів матері, ФПН та перевантаження натрієм матері можуть запрограмувати зміни у виведенні Na^+ з нирок, що призводить до гіпертонії вагітних. Експериментальні дослідження показують, що такий негативний вплив материнського середовища може зменшити швидкість клубочкової фільтрації за рахунок зменшення площі капілярів клубочків. Більше того, реакції плода на екологічні прояви протягом раннього життя, які сприяють розвитку гіпертонії, можуть включати підвищену експресію трубчастих транспортерів Na^+ апікальної або базолатеральної мембрани та посилену продукцію супероксиду нирок, що призводить до посилення Na^+ реабсорбції [9].

Іншими дослідниками був показаний вплив негативної вагітності на стан підшлункової залози, вона мала меншу кількість β-клітин, що продукують інсулін, та зменшену васкуляризацію [10]. Спостерігали зміни при народжені у структурі та функції легенів (синдром дихальних розладів) [11, 12] та печінки [4]. В ранньому постнатальному житті у дітей народжених від матерів з ФПН лікарі знаходили дисплазію суглобів [13], дисбаланс імунної системи [14]. При вивченні віддалених наслідків ФПН спостерігаються різноманітні порушення фізичного й розумового розвитку, а також підвищеної соматичної та інфекційної захворюваності новонароджених і дітей на першому році життя [15], що в майбутньому може бути причиною розвитку таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, метаболічний синдром тощо [4].

Перерозподіл кровотоку до таких життєво важливих органів, як мозок, відбувається за рахунок доставки поживних речовин та кисню з периферичних органів [16]. Але все ж таки були знайдені зміни у структурі головного мозку та його дозрівання саме у дітей народжених від матерів з ФПН [7, 17, 18]. Такі селективні зменшення кровотоку та надходження кисню до периферичної мускулатури, ймовірно, сприяють 25–40 % зменшенню м'язової маси, що спостерігається у плодів та новонароджених із ЗВУР, порівняно з відповідними нащадками гестаційного віку [19, 20]. Однак навіть «щадіння мозку» є неповним, оскільки окружність голови у немовлят зі ЗВУР та ФПН часто нижче 10-го процентиля для гестаційного віку із зменшеним обсягом мозку [21] і більшим ризиком поганого нейророзвитку [22].

Розлад аутичного спектра – це нейроповедінковий стан, виявлений у 1 із 68 дітей у США, і є частиною більш ширшої групи неврологічних вад розвитку новонароджених дітей які народилися від матерів з ускладненою вагітністю [23]. У пануючій етіологічній теорії розлади аутичного спектру відбуваються за рахунок впливу навколишнього середовища в ембріональному періоді у генетично сприйнятливих осіб [24]. Фізіологічні та структурні зміни, виявлені в мозку дітей та дорослих з цими розладами, вказують на те, що його патофізіологічний механізм, ймовірно, виникає під час внутрішньоутробного розвитку [25]. Тобто гестаційні умови та акушерські ускладнення були пов'язані з розладами аутичного спектру [26, 27], але достатніх механізмів, які могли б пояснити ці стани, все ще бракує.

Виявлені чіткі зв'язки між вагою при народженні, резистентністю до інсуліну та розвитком цукрового діабету 2 типу, про що свідчить великий метааналіз, який виявив зворотні зв'язки між вагою при народженні та діабетом 2 типу у 23 популяцій [28]. Barker та співавт. виявили зворотну залежність між масою тіла при народженні та метаболічним синдромом (що включає інсулінорезистентність, ожиріння, діабет 2 типу, гіпертонію та гіперліпідемію)

та 22% випадків метаболічного синдрому у тих чоловіків, вага яких при народженні становила <2900 грам [29]. Так, на експериментальних моделях тварин по відтворенню ЗВУР та ФПН були продемонстровані взаємозв'язки між фенотипом та такими захворюваннями у дорослому віці як гіперінсулінемія, гіперглікемія, центральне ожиріння та діабет [30, 31]. Скелетні м'язи є головним фактором, що визначає чутливість до інсуліну у цілому та розподілу глюкози, оскільки на нього припадає 80% споживання глюкози, стимульованого інсуліном. Велике епідеміологічне дослідження показало, що більша м'язова маса пов'язана з кращою чутливістю до інсуліну та меншим ризиком попереднього або явного діабету [32]. Подібним чином, у іншому дослідженні де спостерігали за більш ніж 1000 людей було виявлено, що резистентність до інсуліну є центральним відхиленням метаболічного синдрому, як і менша м'язова маса. Таким чином, збільшення кількості, розміру та функції міоволокна у мишей призвело до зменшення маси жиру та збільшення поглинання глюкози [33]. Безсумнівно, існує кілька механізмів, які сприяють розвитку походження метаболічних захворювань у дорослих. Зниження функціональної здатності м'язів реагувати на інсулін та розпоряджатися глюкозою може частково спричинити розвиток ожиріння та діабету в пізніших періодах життя у людей, які були народжені від матерів з ФПН та мали при народжені ЗВУР [34].

Наявність у матері ФПН призводить до зниження швидкості фізичного (з народження до 16 років) й інтелектуального (судячи по успішності їх навчання з 1-го по 8-й клас) розвитку у хлопчиків. Вперше показано, що дівчатка, які були народжені від матерів, що мають ФПН, як правило, не відстають від своїх ровесниць по фізичному розвитку (виняток - в 1 рік вони мали більш низькі значення довжини тіла та індекс маси тіла), та навіть випереджають їх в розвитку (в 14 років - мали більш високі значення довжини тіла, маси тіла та індекс маси тіла). Це означає, що порушення внутрішньоутробного розвитку негативно (особливо для хлопчиків) відбивається на фізичному та інтелектуальному розвитку на протязі багатьох років постнатального онтогенезу, що необхідно враховувати при оцінці фізичного розвитку дитини, що проводиться педіатрами, і при навчанні в школі, де вчитель і шкільний психолог постійно намагаються зрозуміти причини нижчою успішності навчання своїх учнів [35].

З точки зору фізіології виникає питання про конкретні механізми, що приводять до порушення процесу дозрівання мозкових структур під впливом внутрішньоутробної гіпоксії та гіпотрофії. В цьому відношенні інтерес представляють дані L. Booij et al. [36], які вказують на те, що стреси в пренатальному і ранньому постнатальному періоді мають тривалу дію, що надалі впливає на фізичне і психічне здоров'я, в тому числі внаслідок зміни роботи моноамінергічних та інших систем мозку. Автори даної роботи стверджують, що ускладнення під час вагітності (куріння, гіпотрофія плода) або під час пологів може проявитися навіть через 27 років після народження, зокрема, у зменшенні зв'язування альфа-11метіл-L-триптофану нейронами гіпокампу і медіальної орбітофронтальної кори, тобто, у зниженні синтезу серотоніну.

Іншими авторами були показані визначальні фактори у розвитку захворюваності дітей перших трьох років життя які були народжені матерями з такими захворюваннями, як рецидивуюча форма хронічного пієлонефриту та урогенітального хламідіозу, що викликало розвиток хронічної субкомпенсованої або декомпенсованої форм ФПН. При латентному перебігу хронічного пієлонефриту, ФПН розвивається в 41,5% випадках, при рецидивуючому – в 93,6%, що сприяло у дітей в ранньому неонатальному періоді наявності респіраторних порушень, ішемії міокарда, неврологічних симптомів; після року життя - анемії, бронхолегеневої патології, патології сечової системи, неврологічних порушень. При урогенітальному хламідіозі ФПН розвивається в 68,5% випадків, що сприяла у дітей в ранньому неонатальному періоді розвитку респіраторних порушень, ішемії міокарда, вродженої інфекції, зменшенню початкової маси тіла, неврологічних симптомів; після року життя – бронхолегеневих порушень, алергічної патології, патології сечової системи [37].

У літературі знайдені поодинокі дослідження у яких повідомлялося про зміни статевого дозрівання і гормональних рівнів у хлопчиків, але результати суперечливі та їх важко порівняти у зв'язку із різними методами визначень гормонів та інтерпретації самої ФПН [38, 39]. В дослідженнях були показані такі вади чоловічої репродуктивної системи, як крипторхізм та гіпоспадія у нащадків народжених від матерів з ФПН [40, 41]. Причин даних патологій може бути декілька, але найпоширеніші такі: порушення роботи ендокринної системи (порушення секреції гонадотропінів в антенатальному та постнатальному періодах), порушення рецепторного апарата яєчка за нормального рівня тестостерона, дисбаланс гормонів у вагітної жінки під час виношування плоду чоловічої статі [42, 43, 44], цілком можливо, що ФПН може виступати як негативний фактор для становлення та функціонування репродуктивної системи пубертатних нащадків.

Відомо також, що ФПН призводить не тільки до розвитку адаптивних реакцій плода, але й зумовлює патологічні зміни у фетальних органах і

тканинах. Так, наприклад, будова яєчників плодів від матерів із ускладненою вагітністю відповідає гіпопластичному типу, і свідчить про низьку функціональну активність фетальних гонад, що може призвести надалі до порушення гермінативної функції жіночого організму [45]. Але ізольованих вад розвитку статевих органів серед абортованих плодів не відзначено, це свідчить про те, що патологія репродуктивних органів спостерігається переважно серед народжених.

Але ці експериментальні та клінічні дослідження були проведені впродовж перших років життя дітей, які були народжені матерями з ФПН, проте відомо, що репродуктивна система починає функціонувати вже після десятирічного віку, тобто в більш віддалених термінах, тому постає питання стосовно стану репродуктивної функції нащадків народжених матерями з ускладненою вагітністю.

Протягом останніх років середній вік жінок, які вперше народжують в розвинених країнах, поступово збільшувався, причому жінки у віці старше 35 років складають значний відсоток [46]. Натепер доведено, що народження дитини у такому віковому діапазоні, досить часто призводить до ускладнень вагітності: переривання її, ФПН, прееклампсії, скорочення кількості нормальних пологів, мертвонароджуваності, вроджених вад розвитку та ін. Значна кількість вагітностей у жінок цієї категорії, за даними літератури, ускладнюється ФПН [47]. У літературі майже не знайдено різниці між нащадками, які були народжені жінками з ФПН в залежності від віку.

Саме тому, метою нашої роботи було дослідження репродуктивної системи нащадків самиць та самців, які були народжені матерями різного репродуктивного віку з експериментальною ФПН індукованою ксенобіотиком тетрахлорметаном.

Дослідження проведено відповідно до Національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), та «Положення про Комітет з питань етики (біоетики)», 2012. Експериментальні тварини утримувалися у стандартних умовах віварію ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» при природному освітленні та раціоні, рекомендованому для даного виду тварин, і питному режимі ad libitum.

В експерименті використовували здорових статевозрілих самиць щурів популяції Вістар, молодого (3 місяці) і зрілого (10 місяців) репродуктивного віку. Було сформовано 4 групи по 10 вагітних самиць: групи 1 та 2 – інтактні тварини молодого та зрілого репродуктивного віку; групи 3 та 4 – самиці з експериментальною ФПН молодого та зрілого репродуктивного віку, відповідно. Моделювання ФПН проводили шляхом щоденного підшкірного введення самицям з 12-го по 18-й день вагітності 50 % олійного розчину тетрахлорметану в дозі 2 мл/кг маси тіла [48].

Після народження нащадків у них була досліджена репродуктивна функція у віці 3 місяців. У нащадків жіночої статі протягом 16 діб, що дорівнює трьом-чотирьом естральним циклам, вивчали фазову структуру циклу та його загальну тривалість. У самців вивчали стан сперматогенезу. На 130 добу життя всіх тварин знежившлювали шляхом швидкої декапітації. Вилучали та зважували органи репродуктивної системи, надниркові залози, нирки, тимус, гіпофіз, печінку, селезінку. Досліджували гістологічні зрізи сім'яників та яєчників. Брали зразки сироватки крові для визначення концентрації гормонів естрадіолу (E_2) та тестостерону (Т), які зберігалися до аналізу при мінус 18°С. Рівень статевих гормонів визначали за допомогою тест-наборів «Естрадіол-ІФА» та «Тестостерон-ІФА» (ООО «ХЕМА», Київ).

Таким чином, ФПН впливає на репродуктивну функцію дорослих самців нащадків народжених від матерів різного репродуктивного віку, що проявляється у дисбалансі статевих гормонів у бік відносної естрогенізації (зниження рівня тестостерону у всіх тварин). Низький рівень тестостерону призводить до зниження рухливих сперматозоїдів майже на 50 % у нащадків народжених від репродуктивно зрілих матерів, що в подальшому може призвести до проблем с зачаттям. При гістологічних дослідженнях сім'яників у нащадків, народжених від репродуктивно молодих самиць з ФПН, виявлено гальмування диференціювання статевих клітин, у той час як у нащадків, народжених від репродуктивно зрілих самиць з ФПН, негативні наслідки цього впливу були нівельовані і темпи становлення сперматогенезу наближалися до рівня інтактної групи.

Під впливом експериментальної ФПН нащадки щури жіночої статі народжені від матерів молодого репродуктивного віку зазнали зміни в репродуктивній системі. А саме, під впливом високого вмісту тестостерону зменшується кількість фолікулів за рахунок їх атрезії, і як наслідок, знижується маса яєчників. Тобто має місце патологічна ановуляція яка може бути зумовлена порушенням регуляції у гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі. У самиць нащадків народжених від матерів з ФПН зрілого репродуктивного віку ми спостерігали підвищений рівень тестостерону, близько 30 % самиць нащадків мали нерегулярні естральні цикли. Збільшене співвідношення статевих гормонів у бік тестостерону сприяє неадекватній стимуляції

яєчників, наслідком якої є порушення стероїдогенезу. Під впливом високого рівня ЛГ відбувається стійка андрогенізація у тварин. Такі різні прояви у репродуктивній системі нащадків жіночої статі можливі за рахунок різного гормонального стану матерів на момент вагітності. ФПН матерів різного віку негативно впливає на стан яєчників нащадків щурів. А саме, спостерігали зменшення жовтих тіл і кількості фолікулів різного ступеню стиглості, зменшення пулу примордіальних фолікулів, інтенсифікацію процесу атрезії фолікулів – тобто зміни нормальної динаміки визрівання фолікулів.

Заключення. У результаті аналізу значної кількості літературних джерел можна зробити висновок про те, що будь-які відхилення у середовищі внутрішньоутробного розвитку особини, а саме, негативні чинники вагітності – прееклампсія, ЗВУР та ФПН вливають на стан та функціонування різних систем та органів в постнатальному періоді життя.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується аналіз літературних джерел стосовно методів профілактики та лікування фетоплацентарної недостатності.

References

1. Loomans EM, Van Dijk AE, Vrijkotte TGM, Van Eijsden M, Stronks K, et al. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multi_ethnic community based birth cohort. *European Journal of Public Health.* 2013; 23(3): 485-488. doi: 10.1093/eurpub/cks097
2. Vieten C, Astin J. Effects of a mind fulness based intervention during pregnancy on prenatal stress and mood: Results of a pilot study. *Arch Womens Ment Health.* 2008; 11: 67-74. doi: 10.1007/s00737-008-0214-3
3. Barker DJ, Thornburg KL. Placental programming of chronic diseases, cancer and lifespan: a review. *Placenta.* 2013; 34: 841-845. doi: 10.1016/j.placenta.2013.07.063
4. Burton GJ, Fowden AL, Thornburg KL. Placental origins of Chronic disease. *Physiol Rev.* 2016; 96: 1509-1565. doi: 10.1152/physrev.00029.2015
5. Arabin B, Baschat AA. Pregnancy: an underutilized window of opportunity to improve long-term maternal and infant health-an appeal for continuous family care and interdisciplinary communication. *Front Pediatr.* 2017; 5: 69. doi: 10.3389/fped.2017.00069
6. Botting KJ, McMillen IC, Forbes H, Nyengaard JR, Morrison JL. Chronic hypoxemia in late gestation decreases cardiomyocyte number but does not change expression of hypoxia-responsive genes. *J Am Heart Assoc.* 2014; 3(4): 531-535. doi: 10.1161 / JAHA.113.000531
7. Thornburg KL, O'Tierney PF, Louey S. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta.* 2010; 31: S54-S59. doi: 10.1016/j.placenta.2010.01.002
8. Dodson RB, Rozance PJ, Fleenor BS, Petrash CC, Shoemaker LG, Hunter KS, et al. Increased arterial stiffness and extracellular matrix reorganization in intrauterine growth-restricted fetal sheep. *Pediatr Res.* 2013; 73(2): 147-54. doi: 10.1038/pr.2012.156
9. Luyckx VA, Brenner BM Birth weight, malnutrition and kidney-associated outcomes--a global concern. *Nat Rev Nephrol.* 2015; 11(3): 135-49. doi: 10.1038/nrneph.2014.251
10. Rozance PJ, Anderson M, Martinez M, Fahy A, Macko AR, Kailey J, et al. Placental insufficiency decreases pancreatic vascularity and disrupts hepatocyte growth factor signaling in the pancreatic islet endothelial cell in fetal sheep. *Diabetes.* 2015; 64(2): 555-64. doi: 10.2337/db14-0462
11. Rexhaj E, Bloch J, Jayet PY, Rimoldi SF, Dessen P, Mathieu C, et al. Fetal programming of pulmonary vascular dysfunction in mice: role of epigenetic mechanisms. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011; 301(1): H247-52. doi: 10.1152/ajpheart.01309.2010
12. Giussani DA. The fetal brain sparing response to hypoxia: physiological mechanisms. *J Physiol.* 2016; 594: 1215–30. doi: 10.1113/JP271099
13. Malhotra A, Allison BJ, Castillo-Melendez M, Jenkin G, Polglase GR, Miller SL. Neonatal Morbidities of Fetal Growth Restriction: Pathophysiology and Impact. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 7(10): 55. doi: 10.3389/fendo.2019.00055
14. Bekmukhambetov Y, Mamyrbayev A, Dzharkenov T, Kravtsova N, Utesheva Z, Tusupkaliev A, et al. Metabolic and immunologic aspects of fetoplacental insufficiency. *Am J Reprod Immunol.* 2016; 76(4): 299-306. doi: 10.1111/aji.12544
15. Saveleva GM, Fedorova MV, Klymenko PA. *Platsentarnaya nedostatochnost.* [Placental insufficiency] M: Medytsyna; 1991. 272 s. [Russian]
16. Yajnik CS. Obesity epidemic in India: intrauterine origins? *Proc Nutr Soc.* 2004; 63(3): 387-96. doi: 10.1079/PNS2004365
17. de Rooij SR, Wouters H, Yonker JE, Painter RC, Roseboom TJ. Prenatal undernutrition and cognitive function in late adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2010; 107(39): 16881-6. doi: 10.1073/pnas.1009459107

18. Yalovchuk AV. Viddaleni rezultaty porushen nervovoyi systemy u nemovlyat, narodzhenykh vid materiv z uskladnenym perebigom vagitnosti [The results of the damaged nervous systems in nemovlyat are visible, the people of the bridegroom have a kind of mothers with an accelerated run over]. *Bukovynskyy medychnyy visnyk.* 2006; 10(2): 83-86. [Ukrainian]
19. Baker J, Workman M, Bedrick E, Frey MA, Hurtado M, Pearson O. Brains versus brawn: an empirical test of Barker's brain sparing model. *Am J Hum Biol.* 2010; 22(2): 206-15. doi: 10.1002/ajhb.20979
20. Beltrand J, Verkauskiene R, Nicolescu R, Sibony O, Gaucherand P, Chevenne D, et al. Adaptive changes in neonatal hormonal and metabolic profiles induced by fetal growth restriction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008; 93(10): 4027-32. doi: 10.1210/jc.2008-0562
21. Kramer MS, McLean FH, Olivier M, Willis DM, Usher RH. Body proportionality and head and length 'sparing' in growth-retarded neonates: a critical reappraisal. *Pediatrics.* 1989; 84(4): 717-23.
22. Guellec I, Marret S, Baud O, Cambonie G, Lapillonne A, Roze JC, et al. Intrauterine Growth Restriction, Head Size at Birth, and Outcome in Very Preterm Infants. *J Pediatr.* 2015; 167(5): 975-81.e2. doi: 10.1016/j.jpeds.2015.08.025
23. Developmental Disabilities Monitoring Network Surveillance Year 2010 Principal Investigators., Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevalence of autism spectrum disorder among children aged 8 years - autism and developmental disabilities monitoring network, 11 sites, United States, 2010. *MMWR Surveill Summ.* 2014; 63(2): 1-21.
24. Hallmayer J, Cleveland S, Torres A, Phillips J, Cohen B, Torigoe T, et al. Genetic heritability and shared environmental factors among twin pairs with autism. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68(11): 1095-102. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.76
25. Stoner R, Chow ML, Boyle MP, Sunkin SM, Mouton PR, Roy S, et al. Patches of disorganization in the neocortex of children with autism. *N Engl J Med.* 2014; 370(13): 1209-1219. doi: 10.1056/NEJMoa1307491
26. Dodds L, Fell DB, Shea S, Armson BA, Allen AC, Bryson S. The role of prenatal, obstetric and neonatal factors in the development of autism. *J Autism Dev Disord.* 2011 Jul; 41(7): 891-902. doi: 10.1007/s10803-010-1114-8
27. Walker CK, Krakowiak P, Baker A, Hansen RL, Ozonoff S, Hertz-Picciotto I. Preeclampsia, placental insufficiency, and autism spectrum disorder or developmental delay. *JAMA Pediatr.* 2015; 169(2): 154-62. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.2645
28. Whincup PH, Kaye SJ, Owen CG, Huxley R, Cook DG, Anazawa S, et al. Birth weight and risk of type 2 diabetes: a systematic review. *JAMA.* 2008 Dec 24; 300(24): 2886-97. doi: 10.1001/jama.2008.886
29. Barker DJ, Hales CN, Fall CH, Osmond C, Phipps K, Clark PM. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus, hypertension and hyperlipidaemia (syndrome X): relation to reduced fetal growth. *Diabetologia.* 1993; 36(1): 62-7. doi: 10.1007/BF00399095
30. Fernandez-Twinn DS, Wayman A, Ekizoglou S, Martin MS, Hales CN, Ozanne SE. Maternal protein restriction leads to hyperinsulinemia and reduced insulin-signaling protein expression in 21-mo-old female rat offspring. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2005 Feb; 288(2): R368-73. doi: 10.1152/ajpregu.00206.2004
31. Simmons RA, Templeton LJ, Gertz SJ. Intrauterine growth retardation leads to the development of type 2 diabetes in the rat. *Diabetes.* 2001; 50(10): 2279-86. doi: 10.2337/diabetes.50.10.2279
32. Wolfe RR. The underappreciated role of muscle in health and disease. *Am J Clin Nutr.* 2006; 84(3): 475-82. doi: 10.1093/ajcn/84.3.475
33. Harrison BC, Leinwand LA. Fighting fat with muscle: bulking up to slim down. *Cell Metab.* 2008; 7(2): 97-8. doi: 10.1016/j.cmet.2008.01.003
34. Brown LD, Hay WW Jr. Impact of placental insufficiency on fetal skeletal muscle growth. *Mol Cell Endocrinol.* 2016; 435: 69-77. doi: 10.1016/j.mce.2016.03.017
35. Trukhyna SY, Tsyrkyn VY, Trukhyn AN, Shushkanova EG, Khlybova SV. *Vlyyanye platsentarnoy nedostatochnosty matery na razvytye detey.* [Impact of maternal placental insufficiency on child development] *Medytsynskyy almanakh.* 2014; 5(35): 59-63. [Russian]
36. Booij L, Benkelfat C, Leyton M, Vitaro F, Gravel P, Levesque M, et al. Perinatal effects on in vivo measures of human brain serotonin synthesis in adulthood: a 27-year longitudinal study. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2012; 22(6): 419-423. doi: 10.1016/j.euroneuro.2011.11.002
37. Sudakova NM. Vlyyanye platsentarnoy nedostatochnosty, razvyvsheysya u beremennykh s urogenytalnoy ynfektsyey, na sostoyanye zdorovya detey pervykh trekh let zhyzny [Impact of maternal placental insufficiency on child development]. *Byulleten fyzyologyy y patologyy dykhanyya*. 2004; 19; 65-70. [Russian]
38. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi IT, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers.* 2019; 5(1): 38. doi: 10.1038/s41572-019-0087-y
39. Pampanini V, Germani D, Puglianiello A. Impact of uteroplacental insufficiency on postnatal rat male gonad. *J Endocrinol.* 2017; 232(2): 247-257. doi: 10.1530/JOE-16-0418

40. Ghazarian AA, Trabert B, Graubard BI, Longnecker MP, Klebanoff MA, McGlynn KA. Placental Weight and Risk of Cryptorchidism and Hypospadias in the Collaborative Perinatal Project. *American Journal of Epidemiology.* 2018; 187(7): 1354-1361. doi: 10.1093/aje/kwy005
41. Brouwers MM. Risk factors for undescended testis. *Journal of Pediatric Urology.* 2012; 8: 59-66. doi: 10.1016/j.jpurol.2010.11.001
42. GurneyJK, McGlynn KA, Stanley J, Merriman T, Signal V, Shaw C, et al. Risk factors for cryptorchidism. *Nat Rev Urol.* 2017; 14(9): 534-548. doi: 10.1038/nrurol.2017.90
43. Ross A, Bhasin S. Hypogonadism: Its Prevalence and Diagnosis. *Urol Clin North Am.* 2016; 43(2): 163-76. doi: 10.1016/j.ucl.2016.01.002
44. Salonia A, Rastrelli G, Hackett G, Seminara SB, Huhtaniemi T, Rey RA, et al. Paediatric and adult-onset male hypogonadism. *Nat Rev Dis Primers.* 2019 May 30; 5(1): 38. doi: 10.1038/s41572-019-0087-y
45. Kupryyanova LS. Patomorfologycheskye osobennosty stroenyya yaychnykov plodov ot materey, beremennost u kotorykh protekala na fone platsentarnoy dysfunktsyy [Pathomorphological features of the structure of the ovaries of fetuses from mothers whose pregnancy proceeded against the background of placental dysfunction]. *Zaporizkyy medychnyy zhurnal*. 2014; 5(86): 78-81. [Russian]
46. Matthews TJ, Hamilton BE. First births to older women continue to rise. *NCHS Data Brief.* 2014; 152: 1-8. PMID: 24813228
47. Patel R, Moffatt JD, Mourmoura E, Demaison L, Seed PT, Poston L, et al. Effect of reproductive ageing on pregnant mouse uterus and cervix. *J Physiol.* 2017; 595(6): 2065-84. doi: 10.1113/JP273350
48. Yakovleva LV, Zaichenko GV, Tsypkun AG, Laryanovska YuB, Butenko IG, Deeva TV, et al. *Doklinichne doslidzhennya preparativ, pryznachenykh dlya likuvannya dysfunktsiyi platsenty: metod rekomendatsiyi* [Preclinical study of drugs intended for the treatment of placental dysfunction: method recommendations]. K: DFC of the Ministry of Health of Ukraine; 2009. [Ukrainian]

УДК 612.8+591.463.1+591.26

ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ ВЛИЯНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ НА СОСТОЯНИЕ И ФУНКЦИОНИРОВАНИЕ РАЗНЫХ СИСТЕМ ОРГАНИЗМА У ПОТОМКОВ (обзор литературы и собственные исследования)

Селюкова Н. Ю.

Резюме. В обзоре литературы приведены результаты обработки данных литературы по одной из актуальных вопросов акушерства и репродуктологии - фетоплацентарной недостаточности. Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, в мире с каждым годом постепенно растёт численность бесплодных пар. В Украине частота бесплодных браков среди лиц репродуктивного возраста колеблется от 12 до 18%. На состояние репродуктивной системы взрослой особи женского пола влияют много факторов, начиная от эмбрионального развития, заканчивая образом жизни уже взрослой женщины. При неадекватном воздействии вредных факторов на плод, фетоплацентарный комплекс может не среагировать должным образом, и так возникает симптомокомплекс нарушений как со стороны матери, так и со стороны плода, который называется фетоплацентарная недостаточность, он негативно влияет на состояние и качество беременности и родов.

Многочисленными исследованиями, доказано наличие связи между воздействием тех или иных факторов во время беременности на состояние и функциональность различных систем организма уже во взрослом возрасте. Показано, что дети, которые были рождены от матерей с фетоплацентарной недостаточностью, страдающих сердечно-сосудистыми заболеваниями, имеют меньшее количество эластиновых волокон в артериях и нефронов в почках. Кроме того, поджелудочная железа имеет меньшее количество β-клеток, продуцирующих инсулин, и уменьшенную васкуляризации, а также измененную структуру и созревания мозга, легких (синдром дыхательных расстройств) и печени, дисплазию суставов, дисбаланс иммунной системы. При изучении отдалённых последствий фетоплацентарной недостаточности наблюдаются различные нарушения физического и умственного развития, а также повышенной соматической и инфекционной заболеваемости новорожденных и детей на первом году жизни, в будущем может быть причиной развития таких заболеваний, как артериальная гипертензия, сахарный диабет, метаболический синдром и др.

Нашими исследованиями было показано негативное влияние фетоплацентарной недостаточности на репродуктивную систему взрослых потомков крыс двух полов, которые были рождены матерями двух возрастных групп. В частности, у самок потомков был повышен уровень тестостерона на фоне изменённой структуры эстрального цикла и патологического состояния гистологии яичников. У самцов потомков, наоборот, снижался общий уровень тестостерона, но без изменений гистология семенников и функционального состояния сперматозоидов.

Ключевые слова: репродуктивная система, фетоплацентарная недостаточность, потомки.

UDC 612.8 + 591.463.1 + 591.26

Long-Term Consequences of the Fetoplacental Insufficiency Influence on the State and Functioning of Different Body Systems in Descendants (Literature Review and Own Research)

Seliukova N. Yu.

Abstract. The literature review presents the results of processing literature data on one of the topical issues of obstetrics and reproductive medicine - placental insufficiency. According to the World Health Organization, the number of infertile couples is gradually increasing in the world every year. In Ukraine, the frequency of infertile marriages among persons of reproductive age ranges from 12 to 18%. The state of the reproductive system of an adult female is influenced by many factors, from embryonic development to the lifestyle of an adult woman. With an inadequate effect of harmful factors on the fetus, the fetoplacental complex may not react properly, and this is how the symptom complex of disorders arises both on the part of the mother and on the part of the fetus, which is called placental insufficiency, it negatively affects the condition and quality of pregnancy and childbirth.

Numerous studies have proven the existence of a connection between the effect of certain factors during pregnancy on the state and functionality of various body systems already in adulthood. It was shown that children who were born from mothers with placental insufficiency suffering from cardiovascular diseases have fewer elastic fibers in the arteries, nephrons in the kidneys. In addition, the pancreas has fewer insulin-producing β-cells and reduced vascularization, as well as altered structure and maturation of the brain, lungs (respiratory distress syndrome) and liver, joint dysplasia, and an imbalance of the immune system. When studying the long-term effects of placental insufficiency, various disorders of physical and mental development are observed, as well as increased somatic and infectious morbidity of newborns and children in the first year of life, in the future it may be the cause of the development of diseases such as arterial hypertension, diabetes mellitus, metabolic syndrome, etc.

Conclusion. Our studies have shown the negative impact of placental insufficiency on the reproductive system of adult offspring of rats of two sexes who were born to mothers of two age groups. In particular, the level of testosterone in female offspring was increased against the background of the altered structure of the estrous cycle and the pathological state of ovarian histology. In the male offspring, on the contrary, the total testosterone level decreased, but the histology of the testes and the functional state of the sperm remained unchanged.

Keywords: reproductive system, fetoplacental insufficiency, descendants.

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

Стаття надійшла 10.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.370
UDC 57.084.1+57.085.1+57.085.2+57.087.1+616-092
Stetska V. O., Moroz O. F., Dovbynchuk T. V., Tolstanova G. M., Zholos A. V.

The Role of TRPV4 Cation Channels in Smooth Muscle Contractile Activity in Rats

Taras Shevchenko National University, Kyiv, Ukraine

a.zholos@univ.net.ua

Although it was shown that transient receptor potential channels are expressed in the intestinal and myometrial smooth muscle cells and can control gastrointestinal motility and regulate uterine contractility the specific role of transient receptor potential vanilloid-type 4 channel in smooth muscle cells contraction remain largely unknown.

The purpose of the study was to test the action of transient receptor potential vanilloid-type 4 selective agonist GSK1016790A on smooth muscle cells contraction in rat's colon with experimental Parkinson`s disease and in the pregnant rat uterus (18-22 days of gestation).

Material and methods. The Parkinson's disease was induced by single unilateral stereotaxic injection of 12 μg 6-OHDA. The percentage of destroyed dopaminergic neurons was evaluated in apomorphine test (0.5 mg/kg, i.p.) at 1 and 2 weeks after surgery. The water content in faeces was evaluated on the 1st day, then at the 3rd week and 7th month of the experiment. The daily volume of water consumption and gastrointestinal transit time were evaluated at the 3rd week and 7th month after surgery. The action of transient receptor potential vanilloid-type 4 agonist GSK1016790A (0.3 mmol) on smooth muscle cells of colon and myometrium strips contraction was estimated by isometric tension recording.

Results and discussion. The apomorphine test showed a progressive increase in the number of turns between the 1st and 2nd week after inducing 6-OHDA-PD. The water content in faeces was increased at the 3rd week ($P<0.05$) vs. 1st day of the experiment. The rats with 6-OHDA-PD drank less water *vs.* placebo and intact groups. We observed a 17% delayed GI transit time in 6-OHDA-PD rats ($P<0.01$) *vs.* intact and 21% *vs.* sham-lesioned group of rats 3 weeks after the 6-OHDA treatment. 7 months after the surgery GI transit time was increased more than twice in all studied groups. Transient receptor potential vanilloid-type 4 agonist action on smooth muscle cells of 6-OHDA-PD rats was reduced by 21% compared to intact group and by 46% in sham-lesioned group ($P<0.05$). After the application of GSK1016790A the rat myometrium strips a 28.4% ($P<0.05$) decrease of the contractile force was recorded. It was accompanied by a 30.7% ($P<0.05$) decline of the muscle work estimated as the area under the contractile curve. Suppression of the amplitude of uterine contraction was also followed by a 39.7% ($P<0.05$) decline of the rise time constant of peaks but unchanged peak duration at the half maximal amplitude.

Conclusion. We conclude that pharmacological activation of transient receptor potential vanilloid-type 4 ion channels by their selective agonist GSK1016790A decreased the contractile activity of both colon smooth muscle cells in Parkinson's disease rats' model and the myometrium in pregnant rats.

Keywords: transient receptor potential vanilloid-type 4 ion channels, gastrointestinal smooth muscle cells, pregnant myometrium contraction, Parkinson's disease.

Research relation to the programs, plans, and department themes. This work was supported by the Ministry of Education and Science of Ukraine [grant No. 19BF036-01].

Introduction. Transient receptor potential (TRP) channels belong to the superfamily of cationic channels that change membrane potential or intracellular calcium concentration ($[Ca^{2+}]_i$) and can be involved in different pathological mechanisms, mechanosensation [1, 2], pain transduction [3], regulation of gastrointestinal (GI) motility [4, 5] among many other important functions. Intracellular Ca^{2+} is critical for smooth muscle cells (SMCs) contractile response development and regulation [6]. GI motility depends on the contractile activity of the SMCs of the tunica muscularis [7]. Furthermore, disruption of Ca^{2+} homeostasis in neuronal cells results in decreased neuronal functions and neurodegenerative diseases such as Parkinson's disease (PD) [8-10].

Although the TRP family genes are expressed in the intestine and can control GI motility, the specific role of transient receptor potential vanilloid-type 4 (TRPV4) in this process remains largely unknown. TRPV4 cation channel is widely expressed in epithelial cells, vascular endothelium, lung, chondrocytes and neurons [4, 11].

The upregulation of TRPV4 in vascular endothelial cells contributes to the progression of colonic inflammation via an increase in vascular permeability [12]. Injection of TRPV4 agonist GSK1016790 induced hippocampal neuronal death [13]. Agonist of TRPV4 increases the intracellular Ca^{2+} level and the production of superoxide in lung macrophages [14].

Luo *et al.* [4] showed that TRPV4 can promote GI motility and can affect the function of intestinal muscularis macrophages (MMs). Moreover, this research

showed that TRPV4-responsive MMs mediated contractility by direct interaction with SMCs, independently of neuronal input. However, whether TRPV4 regulates GI motility in PD remains to be explored.

TRPV4 has been found to be expressed in myometrium SMCs where this channel is involved in the regulation of uterine contractility [15]. In the murine model of preterm labor inhibition of TRPV4 with its selective antagonist appeared to prolong pregnancy [16] implying that TRPV4 contributes to myometrium contractility. However, taking into account the well-characterized colocalization of these channels with calcium-dependent potassium channels and voltage-gated L-type Ca^{2+} channels the cellular response to activation of TRPV4 could be also of the inhibitory type [17].

The purpose of this study was to test the action of TRPV4 selective agonist GSK1016790A on SMCs contraction in rat's colon with PD and in the pregnant rat uterus.

Material and methods. *Animals.* Male Wistar rats (220-250 g, *n* =34), pregnant rats (18-22 days of gestation, n=10) were bred and housed under standard conditions of temperature (21-23 °C), lighting (12/12 h light-dark cycle), and humidity (30-35%). The study design was approved by the Bioethical Committee of the ESC "Institute of Biology and Medicine" of Taras Shevchenko National University of Kyiv, Ukraine.

Modeling of PD. The unilateral dopamine deficiency in rats was performed by disruption of dopaminergic neurons (DA) with a unilateral lesion of the medial forebrain bundle (coordinates (mm) from the bregma (AP = -2,2; ML = 1,5; DV = 8,8)) by stereotaxic microinjections of 12 *μ*g of the selective neurotoxin 6-hydroxydopamine (6-OHDA) (Sigma, USA) [18]. The sham-lesioned group of animals was injected with 4 *μ*l 0.9% sterile NaCl. The percentage of destroyed dopaminergic neurons was evaluated by the apomorphine test (0.5 mg/kg, *i.p.*) at 1 and 2 weeks after surgery.

Gastrointestinal (GI) Transit Assay. Rats were orally gavaged with 0.5 ml aqueous solution of 3% carmine red (ECO Resource, Ukraine) and placed in a new cage with no bedding. The time at which gavage took place was recorded as T_0. Total GI transit time was considered as the interval between T_0 and the time of the first observance of carmine red in stool [19].

The Water Intake and Water Content in Faeces. The freshly expelled faeces of rats were collected and weighted (m_w – wet weight). It was dried in an incubator at t=60 °C for 24 h (m_d – dry weight). The calculation of water content (W, %) was carried out according to the formula: $W = 100 - (m_d * 100\ \% / m_w)$. To determine water intake of rats, each animal was transferred into a separate cage for 3 days (adaptation period for new conditions). The volume of drank water was measured each 24 h during 7 days, in 3 weeks and 7 months after surgery. The volume of drank water/per day for each animal was averaged per group.

Isometric Tension Recording of Colon Strips. The longitudinal muscle layers of rats' colon were peeled off and placed in a modified Krebs solution containing (in mM): 120 NaCl, 12 glucose, 6 KCl, 15.5 $NaHCO_3$, 1.2 NaH_2PO_4*2 H_2O, 1.2 $MgCl_2$*6 H_2O, 2.5 $CaCl_2$, (pH=7.4). The tissue was cut into pieces (10x5 mm length) and placed in bath with the modified Krebs solution at 37°C for 40 min (adaptation period). Test stimulation to activate SMCs submaximal contraction was done by applying 80 mM KCl (for 1-2 min until the peak was clearly reached and immediately changed to the modified Krebs solution). The strips were then washed after KCl for 15 min and the KCl test was repeated. The role of TRPV4 in smooth muscle colon strips was determined by applying the selective agonist of TRPV4 channels GSK1016790A (Sigma, USA). The strips were perfused with solution containing 0.3 mmol/L GSK1016790A for 5 min, washed for 10 min in fresh Krebs solution, and the TRPV4 agonist was applied for the second time.

Isometric Tension Recording of Myometrial Strips. Circular layer of the myometrium was cleaved of the endometrium, cut into small strips (10 mm*3mm) and mounted into the organ bath on metal hooks, one of which was connected to the capacitive force transducer and the other one was connected to the micromanipulator to set the 1.5 g passive resting tension. After the setting of 1.5 g of passive tension strips were equilibrated during 45 min and then control spontaneous contractions were recorded during 15 min. All pharmacological agents were added to the external solution directly into the bath and their effect was recorded during 5-7 min. The composition of the physiological salt solution used both for the strips' preparation and tensiometry experiments was (in mmol/l): NaCl – 133, $NaHCO_3$ – 16.3, NaH_2PO_4 – 1.38, KCl – 4.7, $MgCl_2$ – 1.05, glucose – 11.5, $CaCl_2$ – 2.73, HEPES - 10 (pH=7.4).

Statistical analysis. Data are presented as mean±standard error of the mean (SEM). Homogeneity of variance was assessed using the Levene test. Statistical analysis of the data was performed using Kruskal-Wallis test or one-way analysis of variance (ANOVA) followed by the Fisher LSD post hoc test. The difference was considered statistically significant at $P < 0.05$. GraphPad Prism 8 was used for making graphs.

Results and discussion. The number of apomorphine-induced turns confirmed destroyed DA neurons in the midbrain. On the 8th day of the experiment, 6-OHDA rats made 68.22±15.09 turns/30 min in apomorphine test. At the 2nd week the number of turns increased to 113.22±20.86 turns/30 min. Statistical significance was not observed (**Fig. 1A**). The number

of turns of less than 100 turns/30 min corresponds to less than 64% destroyed DA neurons [18].

In our study, we observed a 17% delayed GI transit time in 6-OHDA-PD rats ($P < 0.01$) *vs.* intact and 21% *vs.* sham-lesioned group of rats at 3 weeks of the experiment (**Fig. 1B**). At 7 months after the surgery GI transit time was increased more than twice in rats of all studied groups compared to those at 3 weeks of the experiment, while 6-OHDA-PD rats still had delayed GI transit *vs.* both control groups ($P < 0.01$).

We observed the decrease in water intake volume at the 3rd week of the experiment in 6-OHDA-PD rats (25.04±5.22 ml) *vs.* intact (30.10±4.85 ml) ($P < 0.05$) and sham-lesioned (30.92±10.04 ml) groups of rats (**Fig. 1C**). The volume of water intake after 7 months increased in all groups compared to that after 3 weeks to 33.40±0.97 ml in the intact group, 35.11±1.96 ml in the sham-lesioned group and 32.3±1.19 ml in 6-OHDA-PD rats ($P < 0.05$). Water content in rat faeces was increased ($P<0.05$) after 3 weeks of experiment in all experimental groups (Fig. 1D). Water content in faeces in the 6-OHDA-PD rats was lower during all experimental period *vs.* sham-lesioned group, that might demonstrate a decrease of colonic motility. At 3 weeks after surgery, the delayed GI transit in 6-OHDA-PD rats correlated with the decrease in faecal water content and the water intake volume. At 7 months, we observed the physiological adaptation and no significant difference in these parameters between the studied groups.

GI motility results from coordinated contractions of the tunica muscularis, the muscular layer of the GI tract [20]. Besides GI transit examination, to explored the role of TRPV4 in colon motility, we recorded isometric tension of the colon smooth muscle strips of 6-OHDA-PD rats 7 months after surgery. In smooth muscle tissue, the KCl-induced contraction was used to study excitation-contraction coupling and as a standard contraction response for the evaluation of the effect of different substances on smooth muscle contractility [21]. KCl-induced contraction causes strong membrane depolarization, openings of L-type voltage-gated Ca^{2+} channels, Ca^{2+} influx and, ultimately, activation of Ca^{2+}-dependent myosin light chain (MLC) kinase, that results in MLC phosphorylation [22]. The regulatory light chain (RLC) of myosin initiates a smooth muscle contraction that is determined by the activities of MLC kinase and the phosphatases, which phosphorylate and dephoposhorylate the RLC, respectively [23]. The maximum contractile activity of SMCs after activation by 80 mM KCl was reduced in 6-OHDA-PD rats to 2.13±1.44 g that is 16% less than that observed in sham-lesioned group and 60% less than in the intact group (**Fig. 1E**). Xiao-Lin Xiu *et al.*

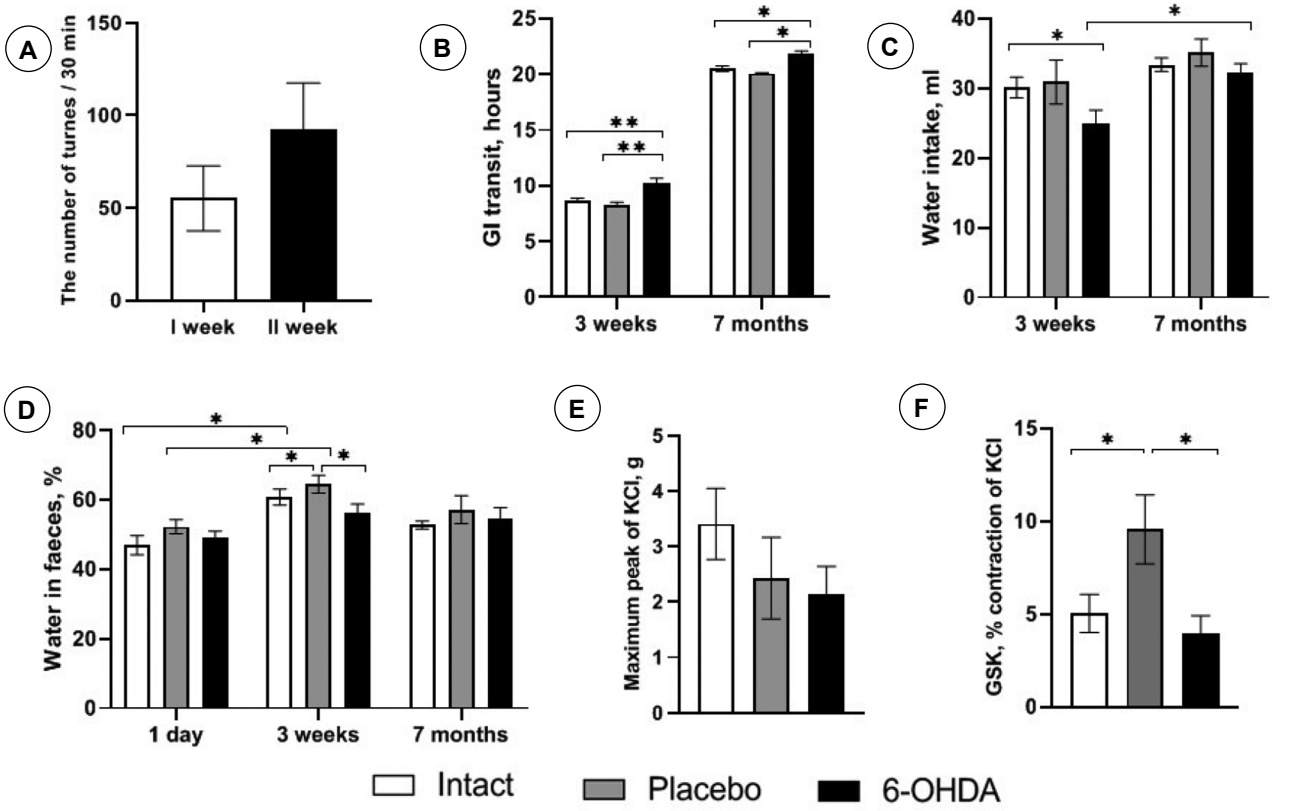


Figure 1. Decreased colonic motor activity in rats with 6-OHDA-PD *vs.* the control groups: (A) The apomorphine-induced rotational behavior in rats at the 1th and 2nd weeks after 6-OHDA-induced PD, $n = 9$; (B) The total gastrointestinal (GI) transit time (by 0.5 ml of 3% carmine red), $n = 34$; (C) The volume of water consumption (ml per rat), $n = 30$; (D) The water content in faeces, $n = 34$; (E) The maximum peak of contraction after 80 mM KCl stimulation of smooth muscle colon strips (g), *N=16, n* = 32; (F) The effect of TRPV4 agonist GSK1016790A on smooth muscle colon strips contraction, %, *N=16, n* = 32; **P* < 0.05, ***P* < 0.01 (M±SEM)

[24] have shown that maximum amplitude of phasic contraction induced by carbachol in gastric SMCs of the 6-OHDA rats was decreased approximately by 60% compared to control.

GSK1016790A is the selective and potent agonist of TRPV4 and it is widely used to study TRPV4 physiological function *in vitro* and in *vivo* [11]. Fichna *et al* showed that the TRPV4 agonist GSK1016790A reduced colonic contractility and increased inhibitory neurotransmission *in vitro*. *In vivo*, TRPV4 activation slowed GI motility and reduced stool production in mice [25].

We observed a 90% increase of contraction of colon smooth muscle strips in sham-lesioned PD rats after application of TRPV4 agonist GSK1016790A compared to the intact group (*P < 0.05*) (**Fig. 1G**). Agonist action on SMCs of 6-OHDA-PD rats was by 21% lower than that in the intact group and by 46% in sham-lesioned group (P<0.05). In the present study, we report for the first time the effect of GSK1016790A on colonic motility in rats with 6-OHDA-induced PD *in vivo* and *in vitro.*

Bain and Mowat [26] and De Schepper *et al.* [27] have demonstrated the interaction between SMCs in the muscularis layers and macrophages and that this cooperation may regulate GI motility. MMs can regulate GI motility during inflammation through secretion of inflammatory cytokines [28, 29]. MMs can regulate GI motility due to growth factor BMP2 when the intestine is not inflamed. But the role of BMP2 in regulating GI motility during inflammation remains to be determined [30]. Luo *et al.* have shown that the MMs-specific expression of TRPV4 directly regulated the function of intestinal SMCs to control GI motility [4]. In addition, reduced intestinal motility can be connected with prostaglandin synthesis. Nitric oxide and prostaglandin E2 (PGE2) are the primary inflammatory mediators released by activated MMs that regulate GI motility [31]. Prostaglandin F2α (PGF2α) is the endothelium-derived contracting factor (EDCFs) induced by TRPV4 activation [32]. It was also shown that GSK1016790A or acetylcholine triggered the release of PGF2α (prostaglandin F2α) that was reduced by inhibition of PKC or ERK1/2 [33].

To reveal some characteristic features of the effect of TRPV4 activation on SMCs contractility we studied the response of uterine smooth muscle tissue to the selective agonist of these channels. After the application of GSK1016790A to rat myometrium strips a 28,4% (*P < 0.05*) decrease of the contractile force was measured. It was accompanied by a 30,7% (*P < 0.05*) reduction of muscle force that was expressed as the area under the curve (**Fig. 2. A, B**).

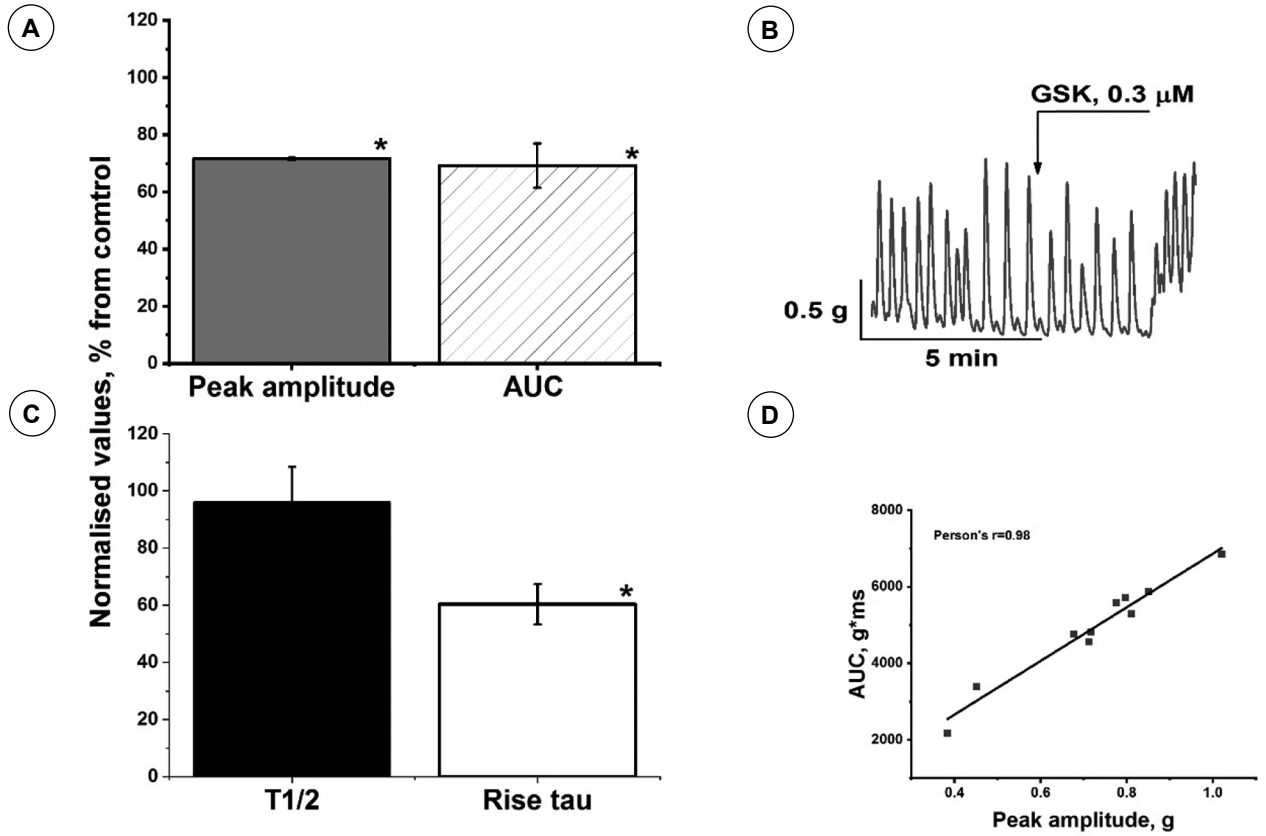


Figure 2. Decrease of the myometrium contractility in rats under pharmacological activation of TRPV4: (A) Amplitude of spontaneous contractions and area under the curve (AUC) in response to the selective TRPV4 agonist GSK1016790A (0.3 μM, *n* =8); (B) Typical record of the uterine strips spontaneous and GSK1016790A-induced contractions; (C) Duration of contraction peaks at half maximal amplitude does not change in response to TRPV4 agonist although the rise time constant (tau) is reduced, *n* = 8; (D) Linear correlation between work of the muscle (AUC) and peak contractile force during TRPV4 activation, n=10; **P* < 0.05

Suppression of the amplitude of uterine contractions was accompanied by a 39.7% ($P<0.05$) decrease of the rise time constant (rise tau) of peaks but unchanged peak duration at the half maximal amplitude (**Fig. 2C**). Investigation of the relative contribution of the contractile force and peak duration to the work performed by the muscle strip revealed that the AUC changed linearly with the peak amplitude (**Fig. 2D**). Our results that are at odds with those obtained on murine myometrium might demonstrate the possible interactions of BK_{Ca} channels and TRPV4 when calcium entering SMCs causes the opening of potassium channels that alleviate contractions via membrane hyperpolarization [34]. Reduction of contractility during the activation of TRPV4 has been also demonstrated in the urinary bladder strips where the functional interaction with BK_{Ca} channels was also suggested; however, further investigations need to be performed [35].

Conclusion and prospects of further researchers. In conclusion, pharmacological activation of TRPV4 cation channels by their selective agonist GSK1016790A decreased the contractile activity of colon SMCs in PD rats model and suppressed contactions of the myometrium in pregnant rats. TRPV4 may thus represent a promising therapeutic target for the correction of GI motility disorders in PD pathogenesis. The mechanisms of TRPV4 involvement in the regulation of uterine contractility require further investigations but it also appears to be promising in the context of the link between procontractile and relaxing pharmacological agents.

References

1. Samanta A, Hughes TET, Moiseenkova-Bell VY. Transient receptor potential (TRP) channels. *Subcellular Biochemistry*. 2018; 87: 141-165. doi: 10.1007/978-981-10-7757-9_6
2. Michalick L, Kuebler WM. TRPV4-A Missing Link Between Mechanosensation and Immunity. *Front. Immunol*. 2020; 11: 413. doi: 10.3389/fimmu.2020.00413
3. Moore C, Gupta R, Jordt SE, Chen Y, Liedtke W.B. Regulation of Pain and Itch by TRP Channels. *Neurosci Bull.* 2018; 34: 120-142. doi: 10.1007/s12264-017-0200-8
4. Luo J, Qian A, Oetjen LK, Yu W, Yang P, Feng J, et al. TRPV4 Channel Signaling in Macrophages Promotes Gastrointestinal Motility via Direct Effects on Smooth Muscle Cells. *Immunity*. 2018; 49: 107-119. doi: 10.1016/j.immuni.2018.04.021
5. Cenac N, Bautzova T, Le Faouder P, Veldhuis NA, Poole DP, Rolland C, et al. Quantification and potential functions of endogenous agonists of transient receptor potential channels in patients with irritable bowel syndrome. *Gastroenterology.* 2015; 149: 433-444. doi: 10.1053/j.gastro.2015.04.011
6. Yamazawa T, Iino M. Simultaneous imaging of Ca2+ signals in interstitial cells of Cajal and longitudinal smooth muscle cells during rhythmic activity in mouse ileum. *J Physiol*. 2002; 538: 823-835. doi: 10.1113/jphysiol.2001.013045
7. Perrino BA. Regulation of gastrointestinal motility by Ca2+/calmodulin- stimulated protein kinase II. Arch. *Biochem Biophys*. 2011; 510: 174-181. doi: 10.1016/j.abb.2011.03.009
8. Bollimuntha S, Pani B, Singh BB. Neurological and motor disorders: Neuronal store-operated Ca2+ signaling: An overview and its function. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 993: 535-556. doi: 10.1007/978-3-319-57732-6_27
9. Sukumaran P, Sun Y, Schaar A, Selvaraj S, Singh BB. TRPC channels and Parkinson's disease. *Adv Exp Med Biol*. 2017; 976: 85-94. doi: 10.1007/978-94-024-1088-4_8
10. Calì T, Ottolini D, Brini M. Mitochondria, calcium, and endoplasmic reticulum stress in Parkinson's disease. *BioFactors.* 2011; 37: 228-240. doi:10.1002/biof.159
11. Baratchi S, Keov P, Darby WG, Lai A, Khoshmanesh K, Thurgood P, et al. The TRPV4 agonist GSK1016790A regulates the membrane expression of TRPV4 channels. *Front Pharmacol*. 2019; 9. doi: 10.3389/fphar.2019.00006
12. Matsumoto K, Kato S. Physiological and pathophysiological roles of trpv4 channel in gastrointestinal tract. *Folia Pharmacol Jpn*. 2019; 154: 92-96. doi: 10.1254/fpj.154.92
13. Jie P, Lu Z, Hong Z, Li L, Zhou L, Li Y, et al. Activation of Transient Receptor Potential Vanilloid 4 is Involved in Neuronal Injury in Middle Cerebral Artery Occlusion in Mice. *Mol Neurobiol*. 2016; 53: 8-17. doi: 10.1007/s12035-014-8992-2
14. Hamanaka Y, Park D, Yin P, Annangudi SP, Edwards TN, Sweedler J, et al. Transcriptional Orchestration of the Regulated Secretory Pathway in Neurons by the bHLH protein DIMM. *Curr Biol*. 2010; 20: 9-18. doi: 10.1016/j.cub.2009.11.065
15. Singh V, Ram M, Kandasamy K, Thangamalai R, Choudhary S, Das, JR, et al. Molecular and functional characterization of TRPV4 channels in pregnant and nonpregnant mouse uterus. *Life Sci.* 2015; 122: 51-58. doi: 10.1016/j.lfs.2014.12.010
16. Ying L, Becard M, Lyell D, Han X, Shortliffe L, Husted CI, et al. The transient receptor potential vanilloid 4 channel modulates uterine tone during pregnancy. *Sci Transl Med*. 2015; 7(319): 319ra204. doi: 10.1126/scitranslmed.aad0376

17. White JPM, Cibelli M, Urban L, Nilius B, McGeown JG, Nagy I. TRPV4: Molecular Conductor of a Diverse Orchestra. *Physiol Rev*. 2016; 96: 911-973. doi: 10.1152/physrev.00016.2015
18. Talanov SA, Oleshko NN, Tkachenko MN, Sagach VF. Pharmacoprotective Influences on Different Links of the Mechanism Underlying 6-Hydroxydopamine-Induced Degeneration of Nigro-Striatal Dopaminergic Neurons. *Neurophysiology*. 2006; 38: 128-133. doi: 10.1007/s11062-006-0035-9
19. Yano JM, Yu K, Mazmanian SK, Correspondence EYH, Donaldson GP, Shastri GG, et al. Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis Article Indigenous Bacteria from the Gut Microbiota Regulate Host Serotonin Biosynthesis. Cell. 2015; 161: 264-276. doi: 10.1016/j.cell.2015.02.047
20. Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM. Regulation of gastrointestinal motility-insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2012; 9: 633-645. doi: 10.1038/nrgastro.2012.168
21. Karaki H, Urakawa N, Kutsky P. Potassium-induced contraction in smooth muscle. *Japanese J Smooth Muscle Res*. 1984; 20: 427-444. doi: 10.1540/jsmr1965.20.427
22. Ratz PH, Berg KM, Urban NH, Miner AS. Regulation of smooth muscle calcium sensitivity: KCl as a calcium-sensitizing stimulus. *Am J Physiol. Cell Physiol.* 2005; 288. doi: 10.1152/ajpcell.00529.2004
23. Malmqvist U, Arner A. Kinetics of contraction in depolarized smooth muscle from guinea-pig taenia coli after photodestruction of nifedipine. *J Physiol*. 1999; 519: 213-221. doi: 10.1111/j.1469-7793.1999.0213o.x
24. Xiu XL, Zheng LF, Liu XY, Fan YY, Zhu JX. Gastric smooth muscle cells manifest an abnormal phenotype in Parkinson's disease rats with gastric dysmotility. *Cell Tissue Res*. 2020; 381: 217-227. doi: 10.1007/s00441-020-03214-9
25. Fichna J, Poole DP, Veldhuis N, MacEachern SJ, Saur D, Zakrzewski PK, et al. Transient receptor potential vanilloid 4 inhibits mouse colonic motility by activating NO-dependent enteric neurotransmission. *J Mol Med*. 2015; 93: 1297-1309. doi: 10.1007/s00109-015-1336-5
26. Bain CC, Mowat AM. Macrophages in intestinal homeostasis and inflammation. *Immunol Rev*. 2014; 260: 102-117. doi: 10.1111/imr.12192
27. De Schepper S, Verheijden S, Aguilera-Lizarraga J, Jones E, Lambrechts D, Boeckxstaens G, et al. Self-Maintaining Gut Macrophages Are Essential for Intestinal Homeostasis Article Self-Maintaining Gut Macrophages Are Essential for Intestinal Homeostasis. *Cell*. 2018; 175: 400-415. doi: 10.1016/j.cell.2018.07.048
28. Van Der Zanden EP, Boeckxstaens GE, De Jonge WJ. The vagus nerve as a modulator of intestinal inflammation. *Neurogastroenterol Motil*. 2009; 21: 6-17. doi: 10.1111/j.1365-2982.2008.01252.x
29. Mikkelsen HB. Interstitial cells of Cajal, macrophages and mast cells in the gut musculature: morphology, distribution, spatial and possible functional interactions. *J Cell Mol Med*. 2010; 14: 818-832. doi: 10.1111/j.1582-4934.2010.01025.x
30. Muller PA, Koscsó B, Rajani GM, Stevanovic K, Berres ML, Hashimoto D, et al. Crosstalk between muscularis macrophages and enteric neurons regulates gastrointestinal motility. *Cell.* 2014; 158: 300-313. doi: 10.1016/j.cell.2014.04.050
31. Mori D, Watanabe N, Kaminuma O, Murata T, Hiroi T, Ozaki H, et al. IL-17A induces hypo-contraction of intestinal smooth muscle via induction of iNOS in muscularis macrophages. *J Pharmacol Sci*. 2014; 125: 394-405. doi: 10.1254/jphs.14060FP
32. Zhang P, Sun C, Li H, Tang C, Kan H, Yang Z, et al. TRPV4 (Transient Receptor Potential Vanilloid 4) Mediates Endothelium-Dependent Contractions in the Aortas of Hypertensive Mice. *Hypertension*. 2018; 71: 134-142. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.09767
33. Li H, Kan H, He C, Zhang X, Yang Z, Jin J, et al. TRPV4 activates cytosolic phospholipase A 2 via Ca 2+ -dependent PKC/ERK1/2 signalling in controlling hypertensive contraction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2018; 45: 908-915. doi: 10.1111/1440-1681.12959
34. Grace MS, Bonvini SJ, Belvisi MG, McIntyre P. Modulation of the TRPV4 ion channel as a therapeutic target for disease. *Pharmacol Ther*. 2017; 177: 9-22. doi: 10.1016/j.pharmthera.2017.02.019
35. Isogai A, Lee K, Mitsui R, Hashitani H. Functional coupling of TRPV4 channels and BK channels in regulating spontaneous contractions of the guinea pig urinary bladder. *Pflügers Arch. - Eur J Physiol*. 2016; 468: 1573-1585. doi: 10.1007/s00424-016-1863-0

УДК 57.084.1+57.085.1+57.085.2+57.087.1+616-092

РОЛЬ TRPV4 КАТІОННИХ КАНАЛІВ НА СКОРОТЛИВУ АКТИВНІСТЬ ГЛАДЕНЬКИХ М'ЯЗІВ ЩУРІВ

Стецька В. О., Мороз О. Ф., Довбинчук Т. В., Толстанова Г. М., Жолос О. В.

Резюме. Хоча було показано, що канали транзієнтного рецепторного потенціалу експресуються в гладеньком'язових клітинах кишечника та міометрію, де вони можуть контролювати моторику шлунково-кишкового тракту та регулювати скорочення матки, але роль транзієнтного рецепторного потенціалу ванілоїдного типу 4 у скороченні гладеньких м'язів кишечника залишається в основному невідомою.

Метою цього дослідження було перевірити дію селективного агоніста транзієнтного рецепторного потенціалу ванілоїдного типу 4 GSK1016790A на скорочення гладеньких м'язів кишечника товстої кишки щурів із експериментальною хворобою Паркінсона та матки вагітних щурів (18-22 дні вагітності).

Хвороба Паркінсона викликала одноразовою односторонньою стереотаксичною ін'єкцією 12 мкг 6-OHDA. Відсоток зруйнованих дофамінергічних нейронів оцінювали апоморфіновим тестом (0,5 мг/кг, в/в) через 1 і 2 тижні після операції. Вміст води у фекаліях оцінювали на 1-й день, 3-й тиждень та 7-й місяць експерименту. Щоденний об'єм споживання води та час кишкового транзиту оцінювали на 3-й тиждень та 7-й місяць після операції. Дію агоніста транзієнтного рецепторного потенціалу ванілоїдного типу 4 GSK1016790A (0,3 ммоль) на скорочення гладеньких м'язів кишечника смужок товстої кишки та міометрію оцінювали за допомогою ізометричного запису напруги.

Тест на апоморфін показав поступове збільшення кількості обертів між 1-м і 2-м тижнем після моделювання 6-OHDA-ХП. Вміст води у фекаліях збільшувався на 3-й тиждень ($P<0,05$) у порівнянні з 1-м днем експерименту. Щури з 6-OHDA-ХП пили менше води у порівнянні з групами плацебо та інтактними. В результатах дослідження спостерігали на 17% затримку кишкового транзиту у щурів 6-OHDA-ХП ($P<0,01$) у порівнянні з інтактними та на 21% у порівнянні з групою плацебо та 3 тижнем експерименту. Через 7 місяців після операції кишкового транзиту збільшився більш ніж удвічі у всіх досліджуваних групах. Дія агоніста на ГМК щурів з 6-OHDA-ХП була меншою на 21%, ніж у інтактній групі та на 46%, ніж у групі плацебо ($P<0,05$). Після додавання GSK1016790A на смужки міометрію щурів було зафіксовано зниження скорочення на 28,4% ($P<0,05$). Це супроводжувалось зменшеною на 30,7% ($P<0,05$) роботою м'язу, яку розраховували як площа під кривою скорочення. Зниження амплітуди скорочень матки супроводжувалось зменшенням постійної часу зростання піків на 39,7% ($P<0,05$) та незмінною тривалістю піку на рівні половини максимальної амплітуди.

Фармакологічна активація іонних каналів транзієнтного рецепторного потенціалу ванілоїдного типу 4 їх селективним агоністом GSK1016790A знижувала скоротливу активність гладеньких м'язів кишечника товстої кишки у моделі ХП-щурів та пригнічувала скорочення міометрію у вагітних щурів.

Ключові слова: іонні канали транзієнтного рецепторного потенціалу ванілоїдного типу 4, клітини гладеньких м'язів кишечника, скорочення міометрію вагітної, хвороба Паркінсона.

УДК 57.084.1+57.085.1+57.085.2+57.087.1+616-092

РОЛЬ TRPV4 КАТИОННЫХ КАНАЛОВ В СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ГЛАДКИХ МЫШЦ КРЫС

Стецкая В. О., Мороз О. Ф., Довбинчук Т. В., Толстанова А. Н., Жолос А. В.

Резюме. Хоть и было показано, что каналы транзиентного рецепторного потенциала экспрессируются в клетках гладкомышечных клеток кишечника и миометрия, где они могут контролировать моторику желудочно-кишечного тракта и регулировать сокращения матки, но роль транзиентного рецепторного потенциала ванилоидного типа 4 в сокращении гладкомышечных клеток остается в основном неизвестной.

Целью этого исследования было проверить действие селективного агониста транзиентного рецепторного потенциала ванилоидного типа 4 GSK1016790A на сокращение гладкомышечных клеток толстой кишки крыс с экспериментальною болезнью Паркинсона и в матке беременных крыс (срок беременности 18-22 дня).

Болезнь Паркинсона вызвали одноразовой односторонней стереотаксической инъекцией 12 мкг 6-OHDA. Процент разрушенных дофаминергических нейронов оценивали апоморфиновым тестом (0,5 мг/кг, в/в) через 1 и 2 недели после операции. Содержание воды в фекалиях оценивали на 1-й день, 3-ю неделю и 7-й месяц эксперимента. Ежедневный объем потребленной воды, время кишечного транзита оценивали на 3-ю неделю и 7-й месяц после операции. Действие агониста транзиентного рецепторного потенциала ванилоидного типа 4 GSK1016790A (0,3 ммоль) на сокращение гладкомышечных клеток полосок толстой кишки и миометрия оценивали с помощью изометрического записи напряжения.

Тест на апоморфин показал постепенное увеличение числа оборотов между 1-й и 2-й неделей после моделирования 6-OHDA-БП. Содержание воды в фекалиях увеличивалось на 3-ю неделю ($P <0,05$) в сравнении с 1-м днем эксперимента. Крысы с 6-OHDA-БП пили меньше воды в сравнении с группами плацебо и интактными. Наблюдали на 17% задержку кишечного транзита у крыс 6-OHDA-БП ($P <0,01$) в сравнении с интактными и на 21% в сравнении с группой плацебо и. 3 неделей эксперимента. Через 7 месяцев после операции кишечного транзита увеличился более чем вдвое во всех исследуемых группах. Действие агониста на гладкие мышцы кишечника крыс с 6-OHDA-ХП была меньше на 21%, чем в интактной группе и на 46% в группе плацебо ($P <0,05$). После добавления GSK1016790A на

полоски миометрия крыс было зафиксировано снижение сократительной силы на 28,4% (P <0,05). Это сопровождалось уменьшенной на 30,72% (P <0,05) работой мышцы, которою рассчитывали, как площадь под кривой. Снижение амплитуды сокращений матки сопровождалось уменьшением постоянной времени роста пиков на 39,7% (P <0,05) и неизменной продолжительностью пика при половине максимальной амплитуды. Фармакологическая активация ионных каналов транзиентного рецепторного потенциала ванилоидного типа 4 их селективным агонистом GSK1016790A снижала сокращения гладкомышечных клеток толстой кишки в модели ХП-крыс и угнетала сокращение миометрия у беременных крыс.

Ключевые слова: ионные каналы транзиентного рецепторного потенциала ванилоидного типа 4, клетки гладких мышц кишечника, сокращение миометрия беременной, болезнь Паркинсона.

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

Стаття надійшла 30.09.2020 р.
Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯДИ

DOI: 10.26693/jmbs05.06.378
UDC 796.81/.85.015.52=111
Manolachi Victor

SPECIFICS OF THE DEVELOPMENT OF STRENGTH ABILITIES IN MODERN WRESTLING

State University of Physical Education and Sport, Chisinau, Republic of Moldova

victor_manolachi@mail.ru

This paper analyzes the well-known specialized literature on the proper coverage of the problems of strength abilities development in wrestlers of different sports styles, as a leading motor quality in the creation of technical and tactical skills.

The *purpose* of the research was the theoretical analysis of the characteristics of the training process in wrestling concerning the creation of strength abilities at the modern stage of sports improvement.

Material and methods. This research was conducted using the method of specialized literature analysis and practical experience interpretation. The information was analyzed chronologically in the textbooks, monographs, papers, teaching aids and other publications (available up to 2020) about the sports training of the wrestlers. The extraction and presentation of the data focused on the methods and means for developing the strength abilities.

Results and discussion. The specialized literature referring to various types of martial arts has been thoroughly studied. The analysis has made a comparison between the content and significance of the bibliographic sources and has assessed their importance for the training process. These sources recommend the use of certain methods and means for developing the strength abilities of the wrestlers of different styles based on the general and special didactic principles of sports training. Considering all the factors that determine the effectiveness of wrestlers' competitive activity, the means and methods necessary for the implementation of complex technical and tactical actions in wrestling were submitted to experimental validation.

Special attention was paid to the most important elements of techniques, variability of motion actions depending on the emerging dynamic situations, switching from one technique to another.

The development of general didactic principles in sports is focused on educational training. The general didactic principles, together with a wide range of knowledge related to sports training are only the basis for the formation of special patterns and principles.

Special principles do not strictly standardize the structure and content of athletes' training, but they are generalizations and methodological guidelines that provide rational support and a solid scientific platform for this training.

The results of the study of specialized literature revealed the necessity for broad coverage of the ways to implement the specific principles in the training of wrestlers. The available specialized literature sources showed that the wrestlers' strength development was perceived as a secondary part of training compared to the improvement of their technical skills.

Conclusion. Carrying out the theoretical analysis of the training process features in wrestling pointed out the recommendations of the methods and means used to develop the strength skills of the wrestlers according to the general and special principles of the sports training.

Keywords: wrestling; general and special principles; strength abilities; training methods; modern stage

Introduction. Studying the history of the development of knowledge and practical activity in the training of the athletes specializing in different types of single combats and martial arts testifies to the great attention paid to the analysis of techniques and technical and tactical actions of wrestlers of various styles [1, 2, 3]. This knowledge is widely covered in the content of the majority of textbooks, monographs, teaching aids and other publications related to the sports training of the wrestlers [4–11].

At the same time, we have highlighted the fact that the most of the specialized literature sources clearly underestimate the importance of other types of

training (especially the physical one) and, also, such major qualities for the wrestling as strength.

Moreover, in our opinion, the general didactic and special principles of power improvement of wrestlers of various styles are not sufficiently disclosed. Their study and implementation reflect a very limited approach to the foundations of the rational construction of sports training and a lack of proper reliance on a wide volume of empirical knowledge in the field of both theory and methodology of sports training, related disciplines (anatomy, biomechanics, biochemistry, physiology, sports medicine etc.) and scientific approaches (systems approach, adaptation theory, motion control theory, theory of functional systems etc.) [12–21].

The rational process of sports training, including the theoretical and methodological principles of strength training, is mainly based on the experience of the following advanced sports practice and general didactic principles: accessibility, conscientiousness, activity, clarity, systematicity, consistency, strength [22, 23, 24, 25].

That is why the theoretical substantiation of the importance of strength training on the basis of general didactic and special principles in various types of wrestling is of crucial importance.

The purpose of the research. This paper focuses on the theoretical analysis of the characteristics of the training process in wrestling concerning the creation of power abilities in sports improvement stage.

Tasks

1. To study the available specialized sources regarding various types of martial arts and their recommendations on the methods and means to be used for developing the power abilities of the wrestlers of various styles.
2. To determine the most significant scientific literature sources, which describe the ways of developing strength abilities of wrestlers of various styles in an accessible form, based on the general and special didactic principles.

Material and methods of research

This research was conducted using the method of specialized literature analysis and practical experience interpretation. This knowledge was analyzed chronologically in the content of most of textbooks, monographs, specialized articles, teaching aids and other publications dealing with the sports training of the wrestlers [37].

The degree of coverage and the importance of strength abilities development in wrestlers of various styles were determined as leading in the manifestation and improvement of the technical-tactical and coordination capabilities.

We have studied the fundamental information materials of well-known scientists on the structure of the sports training in wrestling.

Research results and their discussion

The “Physical culture and sport” Publishing House of Moscow published a fundamental textbook for the institutes of physical culture: “Sports wrestling” (Sorokin, 1960) [27]. This textbook presents in detail the history of wrestling, the basics of teaching wrestling, organization, planning and accounting of educational and sports work, the features of working with children, the training process planning, the strength training [28].

The “Sports Wrestling” textbook for coaches and athletes, prepared by a large group of elite experts led by A.N. Lenz, the Honored Trainer of the USSR, deals also with the “Development of strength” [29]. The main means of strength development and methods are presented: “failure” exercises, short-term exercises, increasing weights, isometric method. The target is to make the most of the means and methods that ensure compliance with the techniques and motor actions of the wrestling [30, 31].

The textbook “Wrestling Sambo” (A. Kharlampiev, 1964) provides a list of general preparatory exercises with a barbell and partner resistance for strength training [32]. It was revealed that the main criterion determining the success of combat sambo wrestlers in the competitive activity was the level of their special training [33].

The next version of “Sports Wrestling” textbook (N.M. Galkovsky and A.Z. Katulin, 1968) gives the most general ideas about the manifestations of strength qualities in wrestling (explosive character in fast movements) and methods of strength training - resistance strength training with several forms (“to failure”, large and maximum efforts, increasing weights), isometric, inferior [4]. The main exercises are also presented: exercises with a barbell, weights, bags, stuffed balls, etc. [16, 34].

A.P. Kuptsov (1978) and his team of specialists presented the methods of strength development: the method of maximum efforts, involving the use of exercises (lifting a barbell, stretching shock absorbers etc.) with near limit and limit weights; the method of repeated efforts based on the use of weights of 40–70% of the maximum with work “to failure”; the method of dynamic efforts, involving the performance of special strength exercises with high speed and moderate weights; isometric method involving the use of static stresses in a certain position (holding the bridge, holding the grip, etc.) [35]. The authors recommend the even distribution of the power load to various muscle groups; the exercises with maximum weights should be alternated with relaxation exercises, the speed-strength exercises should be used first, all aiming at the development of maximum strength and strength endurance [36, 37, 38].

The approaches to strength training of freestyle and Greco-Roman wrestlers formed in the 30-50s of the last century do not change in subsequent years, extending also to judo. For example, S. Matveev and Ya. Voloshchuk (1974), recommended the development of strength using exercises with barbells, hammers, weights, dumbbells, expanders, using general preparatory gymnastic exercises: flexion and extension of the arms in the lying position, flexion and extension of the arms in an emphasis on the uneven bars, pulling up on the rings, going out at close range by force on the bar etc [39]. The recommendations to develop strength by performing exercises "to failure", the onset of severe fatigue contradict the recommendations of the serious works on strength training of those years [40, 41].

The Japanese experts (Iwai et al., 1977) highlight the importance of the general developmental exercises which contribute not only to the increase of the physical strength, but also the explosive strength which helps to advance during attack [42].

The book "Greco-Roman wrestling" (A. G. Semenov and M. V. Prokhorova, 2005) examines physical fitness issues and includes recommendations similar to the ones made by A. N. Lenz in 1964 and by N. M. Galkovsky and A. Z. Katulin in 1968 [4, 43].

The current state of knowledge in the field of theory and methodology of training athletes specializing in wrestling, as well as the tendencies of their further development, can be comprehensively assessed on the basis of the "Fundamentals of sportsmanship" by A. D. Novikov and of the work dealing with Greek Roman wrestling, freestyle wrestling, judo and sambo [26, 44]. The core provisions of the theory of complex dynamic systems and the methodology of their research were also studied: basic properties and capabilities in relation to systems of movements and complex motor actions; the basics of their systemic structural analysis; cybernetic control systems for such systems [45].

The specific methodology is based on a comprehensive analysis of the structure of techniques and motor actions in wrestling, methods of teaching and improving the wrestling techniques, in the light of the theory of complex dynamic systems [46, 47, 48]. The effectiveness of a number of experimental studies was provided by the development and substantiation of instrumental methods of research and control of athletes' skills [49]. We can mention the method that simulates actions in competitive conditions; the method that simulates the opponent's defensive actions; methods that simulate tactical decisions and assess the effectiveness of the choice of technical and tactical actions.

Special attention is paid to the most important elements of techniques, variability of motion actions depending on the emerging dynamic situations, switching from one technique to another. The stability of the performance of techniques to the knocking effect of the opponent's defensive actions, the emotional state of the wrestler, the development of fatigue etc. were studied [44]. Other specialists studied the dynamics of the competitive performance indicators in the highly skilled wrestlers; the introduction of science and technology achievements in the training process; the improvement of the training methodology; the impact of a special dosing of the loads in Greco-Roman wrestling on the increase of students' sports results [50–55].

Taking into account all the factors that determine the effectiveness of wrestlers' competitive activity, a set of means and methods for providing and implementing complex technical and tactical actions in sports wrestling was subjected to experimental substantiation [56, 57, 58].

There are studies that investigate the key factors of highly skilled wrestlers' fitness structure and determine the level of their functional and physical capacity at the stage of maximum achievement of their individual capacities [59].

Three groups of exercises are *recommended to develop the strength of the wrestlers*:

1) Exercises with large weights (80-90% of the maximum available) are obligatory for the development of absolute strength;
2) Exercises with low weights (up to 30% of the maximum available), performed at maximum speed are aimed at development of the high-speed component of explosive strength;
3) Exercises with competitive weights, performed at maximum speed are necessary for the development of explosive strength simultaneously with the improvement of technique.

Recommendations on the duration of exercises, the amount of weights, the duration of pauses between approaches as well as the results of a pedagogical experiment are presented. This experiment highlights the effectiveness of the predominant development of the strength of the muscles carrying the main load while performing a specific technique. It is well known that the necessary basis for the technique's fulfillment and the implementation of successful motor actions is given by strength qualities which are also used in conditions of severe opposition in the competitive activity [60–64].

The development of general didactic principles in sports is focused on educational training. At the same time, in sports, the process of learning and training mainly occurs at the motor level and on the basis of the corresponding physiological, biomechanical, psycho-regulatory processes [65]. An additional difficulty is that the sport focuses on the maximum available levels of various aspects of readiness, motor qualities,

manifestations of the psyche [66, 67]; and others), as well as the use of huge loads associated with such concepts as stress, fatigue, overstrain of functional systems, overtraining, recovery, urgent and delayed adaptive effect etc. [68, 69].

Thus, it becomes clear that the general didactic principles, together with a wide amount of knowledge related to sports training are only the basis for the formation of special patterns and principles [66, 67].

The special principles as basic attitudes, provisions, rules that determine the content of sports training reflect stable connections between its various components, between the factors influencing the athlete's body and his adaptive reactions, between different physical qualities etc. Special principles do not strictly standardize the structure and content of athletes' training, but they are generalizations and methodological guidelines that provide rational support and a solid scientific platform for the training of athletes [66, 67].

There is limited information about the possibilities of such important principles as in-depth specialization, variability of loads, unity and interconnection of the training process with non-training factors. Practically there is not enough attention paid to such an important principle for wrestling as the interconnection of the training process with injury prevention.

Thus, in the fundamental works of prominent scientists, we are faced with the position according to which the development of physical qualities, first of all, strength, is perceived as a secondary part of training in comparison with the improvement of technical skills. But A. D. Novikov (2012) points out that such an approach considerably narrows the possibilities for an efficient and completely developed physical training. We fully agree with this opinion of the author and believe that, for the development of strength qualities of the wrestlers, a system-organizing approach is needed, aimed at the sustainable creation of the required level of power capabilities [44].

Moreover, the didactic principles (general and special ones) for the creation of strength abilities in athletes of various wrestling styles have not been sufficiently studied.

At the same time, the use of the principles for each level (general or special for the type of combat) or different principles related to one of the levels cannot be distinguished by strict selectivity and independent reflection in the training process. The separate content components of the sports training system often entail the implementation of the provisions of different principles, ensuring the complexity of the impact on the body of the athletes involved [66].

Conclusion

1. The theoretical analysis of the training process characteristics in wrestling highlighted the methods and means to be used for developing the wrestlers' strength skills consistent with the general and special principles of the sports training at the modern stage of sports improvement.
2. The available specialized literature sources showed that the wrestlers' strength development was perceived as a secondary part of training compared to the improvement of their technical skills.
3. The results of the studied specialized literature showed that there was an obvious need for broad coverage of the ways of implementing specific principles in the training of wrestlers.
4. A vertical should be created including general didactic principles as the basis of special principles that reveal the capabilities of athletes and allow to place the most significant accents for a specific type of martial arts.

Prospects for further research. The prospects of the next researches will be directed towards the organization and development of studies and experiments within the national teams of judo, freestyle wrestling and Greco-Roman wrestling of the Republic of Moldova. The experimental methodology of specific physical training will be also implemented in the wrestlers of Ukraine and Romania with a supplementary element, namely the analysis of the functional, biochemical and hormonal indicators which have not been studied so far.

References

1. Ivanyuzhenkov BV, Nelyubin VV. Individualnoye taktiko-tekhnicheskoye masterstvo vysokokvalifitsirovannykh bortsov [Individual tactical and technical skill of highly qualified wrestlers]. *Vestnik Baltiyskoy pedagogicheskoy akademii.* 2005; 62; 96-106. [Russian]
2. Kaello VV, Bobrov IV, Apoyko RN, Tarakanov BI. Dynamics of Sports Technical Indices of Competitive Activity of Elite Greco-Roman Wrestlers. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2014; 2: 7. Available from: http://www.teoriya.ru/ru/node/2066.-20
3. Manolachi VG. *Sportivnaja bor'ba – teorija i metodika* [Wrestling - theory and methodology] Kishinev: Central'naja tipografija; 2003. 400 p. [Russian]
4. Galkovskij NM, Katulin AZ. *Sportivnaja bor'ba (klassicheskaja, vol'naja, sambo)* [Sports wrestling (Greco-Roman, free-style, sambo)]. M: FiS; 1968. [Russian]
5. Ivanov II, Kuznecov AS, Samurgashev RV, Shulika JuA. *Bor'ba greko-rimskaja* [GrecoRoman wrestling]. RnD: Feniks; 2004. 800 p. [Russian]

6. Ivanov-Katanskij AB. *Vysshaja tehnika karatje* [Karate highest technique]. M: Sport; 1997. 528 p. [Russian]
7. Karamov SK. *Korejskij rukopashnyj boj* [Korean hand-to-hand combat]. M: Sovremennaja shkola; 2009. 336 p. [Russian]
8. Karelin AA. *Sistema integralnoy podgotovki vysokokvalifitsirovannykh bortsov* [Integral training system for highly qualified wrestlers]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). SPb; 2002. 47 s. [Russian]
9. Shakhmuradov YuA. *Volnaya borba: nauchno-metodicheskiye osnovy mnogoletney podgotovki bortsov* [Free-style wrestling: scientific and methodological foundations of long-term training of wrestlers]. Makhachkala: ID «Epokha»; 2011. 368 s.
10. Tarakanov BI, Apoyko RN. Sistemno-istoricheskiy analiz i tendentsii razvitiya vol'noy bor'by v programmakh Olimpiyskikh Igr [System-historical analysis and development trends of freestyle wrestling in the programs of the Olympic Games]. *Uchenyye zapiski universiteta im PF Lesgafta*. 2013; 4(98): 160-5. [Russian]
11. Vasil'kov PS, Sidorov VM. Vlijanie silovyh sposobnostej borcov na sportivnyj rezul'tat [Influence of wrestler strength abilities on sports result]. V sb: *Sovershenstvovanie sistemy podgotovki vysokokvalificirovannyh sportsmenov i rezerva v edinoborstvah. Mezhdunarodnaja nauchno-prakticheskaja konferencija*. 2009, Apr. 28-29, Minsk. BGUFK. 2009; 4: 15-17. [Russian]
12. Chernozub A, Korobeynikov G, Mytskan B, Korobeinikova L, Cynarski WJ. Modelling Mixed Martial Arts Power Training Needs Depending on the Predominance of the Strike or Wrestling Fighting Style. *Ido Movement for Culture. Journal of Martial Arts Anthropology,* 2018; 18(3): 28-36. doi: 10.14589/ido.18.3.5
13. DeCastro N. Examination of Lower Limb Ambidextrous Execution of the Snap Down Technique in Folk Style Wrestling. In: *BSU Honors Program Theses and Projects*. 2015; Item 93. Available from: http://vc.bridgew.edu/honors_proj/93
14. Kiprych S, Donets O, Komosenko O, Khomenko P, Zhamardiy V, et al. Evaluation of Interconnection of Special Working Capacity and Response of Single Combat Sportsmen's Cardiorespiratory System at the Stage of Direct Training for Competition. *International Journal of Applied Exercise Physiology; Mazandaran*. 2020; 9(7): 115-123.
15. Korobeinikov GV, Korobeynikova LG, Vorontsov AV, Korobeinikova IG, Kirichenko VM. Peculiarities of Heart Rate Variability in Professional Wrestlers with Different Dominance of the Cerebral Hemispheres. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2020; 5(2): 229-234. doi: 10.26693/jmbs05.02.229
16. Latyshev M, Latyshev S, Korobeynikov G, Kvasnytsya O, Shandrygos V, Dutchak Y. The analysis of the results of the Olympic free-style wrestling champions. *Journal of Human Sport and Exercise*. 2020; 15(2): 400-410. doi: 10.14198/jhse.2020.152.14
17. Papassotiriou I, Nifli A-P. Assessing performance in pre-season wrestling athletes using biomarkers. *Biochemia Medica*. 2018; 28(2): 318-328. doi: 10.11613/BM.2018.020706
18. Pettersson S, Pipping Ekström M, Berg CM. Practices of Weight Regulation Among Elite Athletes in Combat Sports: A Matter of Mental Advantage? *Journal of Athletic Training*. 2013; 48(1): 99-108. doi: 10.4085/1062-6050-48.1.04
19. Rahmat AJ, Arsalan D, Bahman M, Hadi N. Anthropometrical profile and bio-motor abilities of young elite wrestlers. *Physical education of students.* 2016; 20(6): 63-9. doi: 10.15561/20755279.2016.0608
20. Saad AH. Physiological Profile of the Young Egyptian Wrestlers. World *Journal of Sport Sciences*. 2012; 6(1): 45-50. doi: 10.5829/idosi.wjss.2012.6.1.1110
21. Stordopoulos D, Giannakou E, P. Manaveli, I. Barbas, V. Gourgoulis, N. Aggeloussis. Reliability of Lower Limb Kinematics during the Arm-Throw Wrestling Technique, *International Journal of Wrestling Science*. 2016; 6(2): 67-73. doi: 10.1080/21615667.2017.1324541
22. Basar S, Duzguna I, Atalay Guzel N, Cicioglu I, Çelik B. Differences in strength, flexibility and stability in freestyle and Greco-Roman wrestlers. *Journal of Back and Musculoskeletal Rehabilitation*. 2014; 27: 321-330.
23. Demirkan E, Kutlu M, Koz M, Ozal M, Favre M. Physical Fitness Differences between Freestyle and Greco-Roman Junior Wrestlers. *J Hum Kinet.* 2014; 41: 245-51. doi: 10.3233/BMR-130451
24. Podlivaev BA. The concept of top level wrestlers training. Proceedings of the Conference, Modern problems of high quality Training in wrestling, FILA. M; 2010 Sep 08. Available from: http://inwr-wrestling.com/wp-content/uploads/2011/03/Conference-Proceedings-2010.pdf#page=63
25. Rezasoltani A, Ahmadi A, Nehzate-Khoshroh M, Forohideh F, Ylinen J. Cervical muscle strength measurement in two groups of elite Greco-Roman and free style wrestlers and a group of nonathletic subjects. *Br J Sports Medicine* 2005; 39: 440-443. doi: 10.1136/bjsm.2004.013961
26. Manolachi V. Direction of knowledge formation in the field of power training of athletes specialized in sports wrestling. *Journal of Physical Education and Sport.* 2019; 19 (Suppl 6): 2218-2222. doi: 10.7752/jpes.2019.s6333
27. Sorokin NK. *Sportivnaya borba* [Wrestling]. M: Fizkultura i sport; 1960. 484 p. [Russian]

28. Chernogorov DN, Matveyev YuA, Bezzubov AA. The Equilibrium Function as an Indicator of Symmetry of Functional Status of Arm Wrestlers. *Prace Naukowe Akademii im. Jana Długosza w Częstochowie Kultura Fizyczna*. 2017; 16(1): 117-127. doi: 10.16926/kf.2017.16.07
29. Lenz AN, *Wrestling: the manual for couches, publishing house*. M: Physical culture and Sport; 1964. 494 p. [Russian]
30. Kamalov RZ. The theoretical framework of the situational approach in the practice and theory of combat sports. *Naucai sport: covremenietendentii*. 2017; 15(2): 17-26.
31. Shipilov AA. Attacking wrestler's agility as a factor influencing response time. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2013. 5 p.
32. Kharlampiev AA. *Borba sambo* [Wrestling Sambo]. M: Physical education and sport; 1964. 388 p. [Russian]
33. Osipov A, Kudryavtsev M, Gatilov K, Zhavner T, Klimuk Y, Ponomareva E, et al. The use of functional training – crossfit methods to improve the level of special training of athletes who specialize in combat sambo. *Journal of Physical Education and Sport.* 2017; 17(3): 2013-2018. doi: 10.7752/jpes.2017.03201
34. Manolachi VG, Chebanu A. *Postroenie i realizacija godichnogo cikla podgotovki borcov-junoshej na osnove optimal'nogo vybora trenirovochnyh vozdejstvij* [Construction and implementation of the annual training cycle for young wrestlers based on the optimal choice of training influences]. Metodicheskoe posobie. Kishinev: Shtiinca; 2000. 43 p. [Russian]
35. Kupcov AP. *Osnovy metodiki trenirovki borca. Sportivnaja bor'ba* [Bases of the methods of wrestler training. Sports wrestling]. M: Fizkul'tura i sport; 1978. p. 323-327. [Russian]
36. Maljarenko AT, Tkachenko AN. Prognozirovanie uspeshnosti sportivnoj podgotovki junyh dzjudoistov (9-11) let na osnove rezul'tatov testirovanija dvigatel'nyh sposobnostej [Prediction of the success of sports training of young judokas (9-11) years old based on the results of testing motor abilities]. V: *Materialy nauchnoj konferencii Har'kovskoj Akademii fizicheskoj kul'tury. Har'kov: HAFK, 2007*. p. 95-99. [Russian]
37. Manolachi VG. Obosnovanie programmy testov dlja kontrolja za podgotovkoj kvalificirovannyh dzjudoistok [Justification of the test program to control the training of qualified female judokas] V: *Sbornik nauchnyh trudov «Mediko-pedagogicheskie aspekty podgotovki junyh sportsmenov». Smolensk: SGI; 1989*. p. 109-111. [Russian]
38. Manolachi VG. *Pedagogicheskij kontrol' za fizicheskoj i tehniko-takticheskoj podgotovlennost'ju dzjudoistok* [Pedagogical control over the physical and technical-tactical fitness of female judokas] Metodicheskoe posobie. Kishinev: Shtiinca; 1991. 36 p. [Russian]
39. Matveev SF, Voloshhuk JaI. *Bor'ba dzjudo* [Judo wrestling]. K: Zdorov'e; 1974. 254 p. [Russian]
40. Juravel AV, Zakorko IP, Skirta RI. Study of structure of technical operations in judo at the present stage his developments. *Fizicheskoe vospitanie studentov tvorcheskih special'nostej: Sb nauchn tr pod red Ermakova SS. Har'kov*: *HGADI (HHPI)*. 2003; 2: 47-53. [Russian] Aviable from: https://www.sportedu.org.ua/html/physical-edu/Pdf2003/FV-2003-02.pdf#page=48
41. Matveev LP. *Obshchaia teoriia sporta i ee prikladnye aspekty* [The general theory of sports and its applications]. M: News; 2001. 333 p. [Russian]
42. Iwai K, Okada T, Nakazato K, Fujimoto H, Yamamoto Y, Nakajima H. Sport-specific characteristics of trunk muscles in collegiate wrestlers and judokas. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2008; 22(2): 350-358.
43. Semenov AG, Prokhorova MV. *Greco-Roman wrestling*. Textbook. M: Olimpia Press: Terra-Sport; **2005**. 256 p.
44. Novikov AD. *Osnovy sportivnogo masterstva* [Fundamentals of sportsmanship]. Monografija. 2-e izd, pererab i dop. M: Sovetskij sport, 2012. 256 p. [Russian]
45. Latyshev SV, Minenko OV, Tvelina AO, Chaban IO, Petrenko OV. Development of Individualization Conception of Wrestlers' Training. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2017; 2(1): 226-230. doi: 10.26693/jmbs02.01.226
46. Cankaya C. Examination of young wrestlers' leg reaction times and their relationships with explosive power. *World Appl Sci J.* 2000; 16: 189-197.
47. Erawan B, Paramitha ST, Mulyana D, Ramadhan MG. The Digitalization of Wrestling Basic Techniques for Learning. 4th International Conference on Sport Science, Health, and Physical Education (ICSSHPE 2019). *Advances in Health Sciences Research.* 2019; 21: 178-182.
48. Grigoryan AR, Lavrichinko KS, Gomboev BB. The Winning Move Technique and it's Formation in Greco-Roman Wrestling. *Journal of Siberian Federal University. Humanities & Social Sciences.* 2011; 9(4): 1260-1268.
49. Kuznecov AS, Zakirov DR. The method of training the wrestlers of the Greco-Roman style on the basis of taking into account the individual and peculiar properties of the psyche. *Uchenye zapiski universiteta imeni PF Lesgafta*. 2013; 1(95): 72-78. [Russian]
50. Abul'khanov AN, Borisov IP. Effektivnost' tekhniko-takticheskikh deystviy vysokokvalifitsirovannykh bortsov greko-rimskogo stilya v slozhnykh situatsiyakh protivoborstva po pravilam sorevnovaniy 2018 goda. *Uchenye zapiski universiteta imeni PF Lesgafta*. 2018; 7: 9-13. [Russian]

51. Nagovitsyn RS, Osipov AYu, Kapustin AG, Anfilatova OV, Senator SYu. Determination of the dependence of competitive results on the procedure of sports selection among Greco-Roman wrestling athletes. *Pedagogics, psychology, medicalbiological problems of physical training and sports*. 2019; 23(4): 182-188. doi: 10.15561/18189172.2019.0404
52. Nagovitsyn RS, Volkov PB, Miroshnichenko AA, Tutolmin AA, Senator SYu. The influence of special graduated weight load in Greco-Roman wrestling on the growth of students' sports results. *Physical education of students.* 2017; 21(6): 294-301. doi: 10.15561/20755279.2017.0606
53. Titarenko V, Tropin Y. Dynamics of indicators of competitive activity of highly qualified wrestlers. *Slobozhanskyi herald of science and sport*. 2020; 8(1): 75-78.
54. Tropin Y, Latyshev M, Boychenko N, Kozhanova O, Mozoliuk O. Performances Analysis of Athletes of Greco-Roman Wrestling Ukrainian Team. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2020; 5(3): 492–497. doi: 10.26693/jmbs05.03.492
55. Tropin Y, Korobeynikov G, Korobeynikova L, Shackih V. The impact of rule changes on the competitive activity indices in Greco-Roman wrestling. *Science in Olympic Sport.* 2018; 4: 58-64.
56. Boyko VF, Malinsky II, Andriitsev VA, Yaremenko VV. Competitive activity of highly skilled freestyle wrestlers at the present stage. *Physical education of students.* 2014; 4: 13-9. doi: 10.6084/m9.figshare.923391
57. Kamalov RZ. Tactics – The organizing, beginning in system of combat sport. *Uchenye zapiski universiteta imeni PF Lesgafta*. 2013; 98(4): 49-53. doi: 10.5930/issn.1994-4683.2013.04.98.p49-53
58. Korobeynikov G, Latyshev SV, Latyshev N, Goraschenko A, Korobeynikova L. General laws of competition duel and universal requirements to technical-tactic fitness of elite wrestlers. *Physical education of students.* 2016; 20(1): 37-2. doi: 10.15561/20755279.2016.0105
59. Pryimakov O, Iermakov S, Eider J, Prysiazhniuk S, Mazurok N. Physiological criteria of functional fitness and determinants of physical work capacity of highly skilled wrestlers. *Physical Education of Students*. 2020; 24(4): 205-212. doi: 10.15561/20755279.2020.0403
60. Briskin Y, Pityn M, Zadorozhnaya O. Structure and content of fencers' theoretical training. *Physical education of students*. 2013; 17(4): 10-4. doi: 10.6084/m9.figshare.669664
61. Igumenov VM. Analysis of factors of training of skilled combat athletes. *Theory and Practice of Physical Culture*. 2015; 12: 20.
62. Korobeinikova L, Korobeynikov G, Cynarski WJ, Borysova O, Kovalchuk V, Matveev S, Vorontsov A, Novak V. Tactical Styles of Fighting and Functional Asymmetry of the Brain Among Elite Wrestlers. *Ido Movement for Culture. Journal of Martial Arts Anthropology*. 2020; 20(4): 24-30. doi: 10.14589/ido.20.4.4
63. Kozina Z, Repko O, Ionova O, Boychuk Y, Korobeinikov V. Mathematical basis for the integral development of strength, speed and endurance in sports with complex manifestation of physical qualities. *Journal of Physical Education and Sport.* 2016; 16(1): 70-76. doi: 10.7752/jpes.2016.01012
64. Schroder W, Harre D, Bauersfeld M. Fundamentals and methods of strength training. *Principles of Sports training*. Berlin: Sportverlag; 1982.
65. Platonov VN. *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiyskom sporte. Obshchaya teoriya i yeyo prakticheskiye prilozheniya: uchebnik dlya trenerov* [The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications: a textbook for trainers]. V 2 kn. K: Olimpiyskaya literatura; 2015. 680 p. [Russian]
66. Gaverdovsky JK. *Sports Training Exercises. Biomechanics. Methodology. Didactics*. M: FiS; 2007. p. 820-844. [Russian]
67. Platonov VN. *Sistema podgotovki sportsmenov v olimpiyskom sporte. Obshchaya teoriya i yeye prakticheskiye prilozheniya* [The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications]. K: Olimpiyskaya literatura; 2004. 808 s. [Russian]
68. Shirkovets EA, Shustin BN. General principles of training speed-strength qualities in cyclic sports. *Journal of Sports Science*. M: Soviet sport. 2003; 1.
69. Shirkovets EA, Shustin BN. Standardization and classification of athletes" working capacity rates versus skill levels. *Theory and Practice of Physical Culture.* 2017; 1: 24.

УДК 796.81/.85.015.52=111

ОСОБЛИВОСТІ РОЗВИТКУ СИЛОВИХ ЗДІБНОСТЕЙ В СУЧАСНІЙ БОРОТЬБІ

Манолакі Віктор

Резюме. У статті аналізується доступна спеціалізована література, присвячена питанням правильного висвітлення проблем розвитку силових здібностей у борців різних спортивних стилів як провідного рухового якості у формуванні техніко-тактичних навичок.

Метою дослідження був теоретичний аналіз особливостей тренувального процесу в спортивній боротьбі з формування силових здібностей на сучасному етапі спортивного вдосконалення.

Дослідження проводилося з використанням методів аналізу спеціальної літератури та інтерпретації практичного досвіду. Інформація була проаналізована в хронологічному порядку в підручниках, монографіях, статтях, навчальних посібниках та інших публікаціях (доступних до 2020 р) про спортивну підготовку борців. Під час вилучення та поданні даних основна увага приділялася методам і засобам розвитку силових здібностей.

У ході аналізу літератури було проведено порівняння змісту і значущості бібліографічних джерел і дана оцінка їх важливості для навчального процесу. У цих джерелах рекомендується використовувати певні методи і засоби для розвитку силових здібностей борців різних стилів на основі загальних і спеціальних дидактичних принципів спортивної підготовки.

З урахуванням всіх факторів, що визначають результативність змагальної діяльності борців, засоби і методи, необхідні для виконання складних техніко-тактичних дій в боротьбі, були представлені на експериментальну апробацію.

Особливу увагу було приділено найважливішим елементам прийомів, варіативності рухових дій в залежності від виникаючих динамічних ситуацій, переходу від однієї техніки до іншої.

Розвиток загально дидактичних принципів в спорті орієнтоване на педагогічну підготовку. Загальні дидактичні принципи разом з широким спектром знань, пов'язаних зі спортивним тренуванням, є лише основою для формування особливих патернів і принципів.

Спеціальні принципи не строго стандартизують структуру і зміст тренувань спортсменів, але вони є узагальненнями і методичними рекомендаціями, які забезпечують раціональну підтримку і міцну наукову платформу для цього тренування.

Ключові слова: боротьба, загальні і спеціальні принципи, силові здібності, методи навчання, сучасний етап.

УДК 796.81/.85.015.52=111

ОСОБЕННОСТИ РАЗВИТИЯ СИЛОВЫХ СПОСОБНОСТЕЙ В СОВРЕМЕННОЙ БОРЬБЕ

Манолаки Виктор

Резюме. В статье анализируется доступная специализированная литература, посвященная вопросам освещения проблем развития силовых способностей у борцов разных спортивных стилей как ведущего двигательного качества в формировании технико-тактических навыков.

Целью исследования явился теоретический анализ особенностей тренировочного процесса в спортивной борьбе по формированию силовых способностей на современном этапе спортивного совершенствования.

Исследование проводилось с использованием методов анализа специальной литературы и интерпретации практического опыта. Информация была проанализирована в хронологическом порядке в учебниках, монографиях, статьях, учебных пособиях и других публикациях (доступных до 2020 г.) о спортивной подготовке борцов. При извлечении и представлении данных основное внимание уделялось методам и средствам развития силовых способностей.

В ходе анализа литературы было проведено сравнение содержания и значимости библиографических источников, и дана оценка их важности для учебного процесса. В этих источниках рекомендуется использовать определенные методы и средства для развития силовых способностей борцов разных стилей на основе общих и специальных дидактических принципов спортивной подготовки.

С учетом всех факторов, определяющих результативность соревновательной деятельности борцов, средства и методы, необходимые для выполнения сложных технико-тактических действий в борьбе, были представлены на экспериментальную апробацию.

Особое внимание было уделено важнейшим элементам приемов, вариативности двигательных действий в зависимости от возникающих динамических ситуаций, переходу от одной техники к другой.

Развитие общедидактических принципов в спорте ориентировано на педагогическую подготовку. Общие дидактические принципы вместе с широким спектром знаний, связанных со спортивной тренировкой, являются лишь основой для формирования особых паттернов и принципов.

Специальные принципы не строго стандартизируют структуру и содержание тренировок спортсменов, но они являются обобщениями и методическими рекомендациями, которые обеспечивают рациональную поддержку и прочную научную платформу для этой тренировки.

Ключевые слова: борьба, общие и специальные принципы, силовые способности, методы обучения, современный этап.

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

Стаття надійшла 06.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.386
УДК 796:616-071
Гузій О. В.

КОРЕЛЯЦІЇ КЛІНІЧНО ЗНАЧУЩИХ ТА ІНШИХ СУБ'ЄКТИВНИХ ОЗНАК СТАНУ ОРГАНІЗМУ У ВИСОКОКВАЛІФІКОВАНИХ СПОРТСМЕНІВ

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Україна

o.guzij@gmail.com

Дослідження суб'єктивних ознак спортсменів у навчально-тренувальному процесі має важливе значення нарівні з дослідженням об'єктивних ознак, що допомагає виявити стани перенапруження систем та їх недовідновлення.

Мета – визначити зв'язки клінічно значущих суб'єктивних ознак спортсменів з іншими суб'єктивними ознаками стану організму висококваліфікованих спортсменів у передзмагальному періоді.

Були обстежені 202 висококваліфікованих спортсмена чоловічої статі віком 22,6±2,8 років, які є представниками ациклічних видів спорту. Стаж занять спортом складав 10,3±3,1 роки. Анкетування в комплексі з іншими методами дослідження проводилось зранку натще серце у передзмагальному періоді.

За даними анкетування були виділені ознаки, які можуть мати клінічне значення. А саме: неприємні відчуття в ділянці серця, відчуття перебоїв в роботі серця, пітливість в стані спокою, головний біль після сну, пітливість при незначних навантаженнях, наявність відчуття втоми після сну, пітливість в нічний період. Неприємні відчуттів в ділянці серця та відчуття перебоїв в роботі серця є найбільш вагомими з позицій перевантаження або недовідновлення серцево-судинної системи, що підтверджується їх зв'язком з тижневою кількістю (r = 0,230, p = 0,021 та r = 0,343, p = 0,000, відповідно) та тривалістю тренувань (r = 0,202, p = 0,042 та r = 0,361, p = 0,000, відповідно). Інші ознаки таких зв'язків не мають. Ці клінічно значущі суб'єктивні ознаки також мають низку характерних зв'язків, які можуть мати істотне значення для оцінки функціональних та нефункціональних напружень в організмі спортсменів.

У цілому аналіз асоціацій клінічно значущих суб'єктивних ознак спортсменів дозволив встановити найбільш важливі для оцінки стану спортсменів. Аналіз інших суб'єктивних ознак доцільно провести з урахуванням даних об'єктивних інструментальних досліджень.

Ключові слова: спортсмени, анкетування, кореляційний аналіз

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконувалося відповідно до плану науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури «Застосування неінвазивних методів аналізу функціонального стану організму спортсменів» та «Теоретико – методичні основи фізичної реабілітації неповносправних з порушенням діяльності опорно-рухового апарату та дихальної системи», 2016-2020 рр.

Вступ. Проблема поточного моніторингу спортсменів пов'язана з індивідуальною оцінкою впливу тренувальних та змагальних навантажень, а також відновлення після них [1, 2, 3]. Важливим є врахування не тільки об'єктивних, а й суб'єктивних ознак, які б дозволяли стандартизувати комплексну оцінку стану спортсменів [4, 5, 6].

На рівні з визначенням фізіологічних параметрів, які відображають реакцію організму на фізичне навантаження за даними змін енергозабезпечення [7, 8], серцево-судинної [9], дихальної [10] сенсомоторної систем [11, 12, 13], метаболічних процесів [14, 15], які супроводжуються перебудовами імунної відповіді [15], ендокринної регуляції [16], істотне значення мають методи визначення суб'єктивної оцінки сприйняття навантаження [17, 18], а також психофізичних змін у організмі спортсмена [3]. Деякі автори акцентують увагу на певних перевагах їх застосування у навчально-тренувальному процесі [19, 20].

Певне місце у всіх опитувальниках надається суб'єктивним ознакам, які пов'язані з неприємними відчуттями, що викликають психофізичні розлади,

занепокоєння тощо, та можуть мати клінічне значення [3]. Насамперед, до них слід віднести такі, які стосуються функціонування серцево-судинної, дихальної, нервової систем, якості сну та певним чином обмежують можливості спортсмена якісно виконувати рухові дії [21].

Останніми роками з'явилась значна кількість опитувальників та їх модифікацій, які забезпечують прискіпливу оцінку впливу занять та зовнішніх факторів на процеси відновлення організму спортсмена [22]. В межах мікроциклів запропоновано використовувати анкету швидкого відновлення та стресу (ARSS), яка оцінює фізичне, психічне, емоційне та загальне відновлення, а також стрес [23, 24]. Розробниками акцентується увага на тому, що ефективність опитувальників залежить від відповідальності та старанності спортсменів, тому дуже важливо гарантувати конфіденційність, належне використання і оцінку даних спортсменів [2, 20]. При обстеженні значної кількості спортсменів анкетування дозволяє швидко та економно збирати дані по стан, особливо після напружених тренувань, або змагань. Це дозволяє розробляти та коректувати індивідуальні схеми тренувань з урахуванням особливостей виду спорту, а також психофізіологічного стану спортсменів після змагань чи тренувань. В той же час наголошується, що найбільшу інформативність дані опитувань матимуть при їх поєднанні з можливими фізіологічними методами дослідження [6, 25, 26].

Оскільки ефективність опитувальників залежить від відповідальності та старанності спортсменів, дуже важливо гарантувати конфіденційність, належне використання і оцінку даних спортсменів. Їх застосування залежить від відносин спортсмена та персоналу, що складає основу успішного спостереження за суб'єктивними ознаками [2, 20].

Мета роботи. Визначити зв'язки клінічно значущих суб'єктивних ознак спортсменів з іншими суб'єктивними ознаками стану організму висококваліфікованих спортсменів.

Матеріал та методи дослідження. Були обстежені 202 висококваліфікованих спортсмена чоловічої статі віком 22,6±2,8 років, які є представниками ациклічних видів спорту, а саме різних видів одноборств (карате, тхеквондо, кікбоксінг, бокс, дзюдо, самбо, греко-римська боротьба) та ігор (водне поло, футбол). Стаж занять спортом складав 10,3±3,1 роки. З урахуванням рівня спортивної майстерності спортсмени розподілились наступним чином: 109 – кандидати в майстри спорту, 70 – майстри спорту, 18 – майстри спорту міжнародного класу, 5 – заслужені майстри спорту. Всі дослідження проводились у передзмагальному періоді. Анкетування в комплексі з іншими методами дослідження проводилось зранку натще серце.

Усі спортсмени згідно розробленого протоколу обстеження проходили опитування з використанням розробленої нами анкети, що була сформована з 4 блоків запитань, кожний з яких характеризував певні складові суб'єктивної оцінки власного стану та відношення до нього протягом попереднього тижня. Оцінка кожного запитання проводилась за три-бальною шкалою, яка надавала можливість охарактеризувати ту чи іншу ознаку, як таку, що не зустрічається (оцінка «0» балів), зустрічається періодично (оцінка «1» бал) або зустрічається часто (оцінка «2» бали).

До першого блоку були віднесені запитання, які характеризували суб'єктивні ознаки загального стану спортсмена на момент обстеження – психоемоційний стан, апетит, динаміку маси тіла, наявність скарг з боку серцево-судинної системи, головний біль, пітливість тощо. До другого блоку були віднесені запитання, які стосувались характеристик та відчуттів під час та після сну. Таких як засинання, сновидіння, просинання, наявність втоми після пробудження, пітливість уві сні тощо. До третього блоку були віднесені запитання, які стосувались відчуттів та проявів під час тренувальних навантажень. Четвертий блок запитань був сформований для розуміння відношення спортсменів до відновлювальних процедур, які використовуються у навчально-тренувальному процесі. Проте, аналіз результатів останнього у даному повідомленні не проводився.

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.

Результати дослідження та їх обговорення. За даними опитування спортсменів була доповнена інформація щодо особливостей організації занять та відпочинку у передзмагальному періоді, яка стосувалась кількості тренувань (на тиждень) – 6,0±2,2, середньої тривалості одного тренування (хв.) – 121,0±24,0, середньої тривалості тренувань (хв. на тиждень) – 726±314 та середньої тривалості сну (год.) – 7,8±1,1.

З огляду на отримані антропометричні показники (**табл. 1**) слід зазначити достатньо високий рівень фізичного розвитку висококваліфікованих спортсменів за всіма параметрами.

Доповнюють отримані результати функціональні дані найпростіших обстежень серцево-судинної системи та визначення різних інтегральних показників стану організму спортсменів, які розраховувались за відомими формулами [27] (**табл. 2**).

Таблиця 1 – Пересічні значення антропометричних вимірів дослідженої групи спортсменів, M (Q_1; Q_3)

Показник	Значення
Маса тіла, кг	72,0 (62,0; 82,0)
Довжина тіла, см	179,0 (170,0; 185,0)
ІМТ, кг/м^2	22,5 (20,9; 25,2)
Площа тіла, м^2	1,92 (1,74; 2,04)
Обвід грудної клітки (спокій), см	96,0 (91,0; 101,0)
Екскурсія, см	7,0 (5,0; 8,0)
Обвід черева, см	78,0 (74,0; 86,5)
Обвід стегна, см	52,0 (48,0; 56,5)
СІ, %	64,4 (59,5; 68,9)
ЖЄЛ, мл	4800 (4400; 5600)
ЖІ, мл/кг	67,9 (61,9; 73,1)
Належна ЖЄЛ, мл	4438,3 (4214,7; 4636,6)
Приріст ЖЄЛ, %	10,1 (2,0; 21,1)
Вміст жиру, %	11,8 (8,7; 18,1)

Таблиця 2 – Пересічні значення функціональних даних найпростіших обстежень серцево-судинної системи та інтегральних індексів дослідженої групи спортсменів, M (Q_1; Q_3)

Показник	Значення
ЧСС, хв.$^{-1}$	60 (54; 66)
АТС, мм рт.ст.	120 (110; 130)
АТД, мм рт.ст.	70 (64; 80)
ЧД, хв.$^{-1}$	15 (11; 17)
ІК, у.о.	-0,19 (-0,35; -0,05)
ІР, у.о.	71,8 (64,6; 81,8)
Адаптаційний потенціал Баєвського, у.о.	2,02 (1,87; 2,25)
РФС за Пироговою, у.о.	0,746 (0,672; 0,822)

Тобто, з урахуванням відомих даних пересічний функціональний стан кардіореспіраторної системи досліджуваної групи висококваліфікованих спортсменів можна охарактеризувати як високий та вище середнього рівнів.

Аналізуючи дані анкетування (**табл. 3**) зупинимося окремо на запитаннях кожного блоку. Згідно відповідей на запитання про «Загальний стан» необхідно зазначити, що у переважної більшості спортсменів негативні симптоми пов'язані з неприємними відчуттями в ділянці серця, відчуттям перебоїв, пітливістю у спокої не відзначаються часто, проте зустрічаються періодично у 13,9-15,8% випадків. Дуже рідко (до 5%) спортсмени часто відзначають погіршення апетиту, мінливість маси тіла, головний біль, стійке небажання тренуватись. В межах очікуваних знаходяться варіанти появи відчуття в'ялості, апатії, відсутність бадьорості (5-5,9%), в той же час 8,9% спортсменів відзначають часту появу дратівливості, а 12,9% – підвищену збудливість. Періодично зазначені вище симптоми відзначаються від 21,8% (для погіршення апетиту) до 57,9% (для відчуття підвищеної збудливості). Винятком є питання про виникнення відчуття зниження роботоздатності, яке з'являється періодично в 72,8% випадків. І тільки 11,4% спортсменів відзначають його як часте.

Аналізуючи відповіді блоку запитань «Сон» необхідно зазначити, що часті порушення сну у спортсменів зустрічаються достатньо рідко (до 5%). Однак низка спортсменів (7,9%) часто відзначає наявність поверхневого сну, а в певної кількості (5%) часто наявним є відчуття втоми після сну. Саме дана ознака найчастіше спортсменами визначається, як періодично виникаюча (48,5% випадків). Трохи рідше (35,6% випадків) спортсмени відзначають періодично виникаюче погане засинання. Всі інші суб'єктивні ознаки періодичних порушень сну зустрічаються від 10,0 до 25,0% випадків, що можна вважати очікуваним. Тобто, серед характеристик даного блоку запитань виділяються відповіді про погане засинання, наявність відчуття втоми після сну, а також поверхневий сон.

Найбільше суб'єктивних відчуттів спортсменів пов'язано із тренуванням, що є цілком очікуваним. Серед ознак, які можуть мати функціональну обтяженість – інтенсивна пітливість під час тренувань (в 27,7% – часта, в 40,6% – періодична), пітливість при незначних навантаженнях (в 15,3% – часта, в 51,0% – періодична). Інші ознаки є зрозумілими при формуванні тренованості, проте можуть мати діагностичне значення при збільшенні частоти їх появи – відчуття важкості в робочих м'язах (9,0% випадків), відсутність відчуття легкості при ходьбі (20,8% випадків), відчуття втоми у спокої наступного після тренування дня (6,9% випадків), а також відчуття важкості в процесі тренувань (6,9% випадків).

Аналіз суб'єктивних ознак, що характеризують загальний стан, сон та відчуття під час тренувань, показав, що більшість змін у відчуттях спортсменів визначають характер пристосувальних реакцій організму, що відбуваються у навчально-тренувальному процесі. Проте, нами були виділені ознаки, які зустрічаються рідко, та можуть мати клінічне значення при розвитку перенапружень серцево-судинної системи. До таких нами були віднесені: неприємні відчуття в ділянці серця, відчуття перебоїв в роботі серця, пітливість в стані спокою, головний біль після сну, пітливість при незначних навантаженнях, наявність відчуття втоми після сну, пітливість в нічний період [28] (**табл. 4**).

Як видно з представлених даних найбільш вагомими, з позицій подальшого врахування, є визначення неприємних відчуттів в ділянці серця та відчуття перебоїв в роботі серця, які вказують на

перевантаження серцево-судинної системи та її недовідновлення. Це підтверджується їх зв'язком з тижневою кількістю (r = 0,230, p = 0,021 та r = 0,343, p = 0,000, відповідно) та тривалістю тренувань (r = 0,202, p = 0,042 та r = 0,361, p = 0,000, відповідно). Інші суб'єктивні ознаки таких зв'язків не мають. Заслуговує на увагу зворотній зв'язок пітливості при незначних навантаженнях з віковими характеристиками спортсменів (r = -0,249, p = 0,012) та стажем їх занять (r = -0,275, p = 0,005), що цілком є зрозумілим з позицій становлення адаптаційних механізмів зі збільшенням стажу занять.

Неприємні відчуття в ділянці серця є неспецифічним симптомом, який може з'являтися при різних станах, пов'язаних як функцією серця, як, наприклад, ішемія міокарду, при надмірному розтягненні камер серця, яке може виникати при збільшенні кінцево-діастолічного розміру, низці запальних захворювань різних шарів серця, ураженнях аорти [29] тощо. Можуть ці відчуття носити й рефлекторний характер та бути пов'язані зі станом хребта, або надмірною активацією гілок симпатичного відділу ВНС. Не дивлячись на те, що дана ознака зустрічається достатньо рідко в опитаній когорті спортсменів (часто в 1% випадків та періодично в 15,3% випадків), вона заслуговує на прискіпливий аналіз.

Аналіз кореляції цієї ознаки з загальними суб'єктивними ознаками (**табл. 5**) показав, що вона має тісний зв'язок з відчуттям перебоїв в роботі серця (r = 0,558, p = 0,000), пітливістю в стані спокою (r = 0,353, p = 0,000) та менш тісний з відчуттями апатії, перепадів настрою (r = 0,199, p = 0,046). Серед суб'єктивних ознак, які характеризують сон (**табл. 6**) найбільш значущі зв'язки ця ознака мала з тривалістю сну (r = -0,208, p = 0,037), наявністю поверхневого сну (r = 0,254, p = 0,010) та страхітливих сновидінь (r = 0,217, p = 0,030). Серед суб'єктивних ознак під час фізичних навантажень (**табл. 7**) найбільш значущі зв'язки відзначені з головним болем після тренування (r = 0,381, p = 0,000), відчуттям важкості в робочих м'язах під час тренування (r = 0,322, p = 0,001), відчуттями втоми у спокої наступного після тренування дня (r = 0,205, p = 0,040) та пітливістю при незначних фізичних навантаженнях (r = 0,200, p = 0,045).

Тобто, всі зазначені ознаки в тій чи іншій мірі поєднуються з неприємними відчуттями в ділянці серця та доповнюють розуміння механізмів,

Таблиця 3 – Розподіл відповідей на запитання анкети за блоками та їх пересічні оцінки у дослідженій групі спортсменів

Блоки запитань	Немає (0)	Періодично (1)	Часто (2)
1 блок запитань **«Загальний стан»**			
Погіршення апетиту	151 (**74,8**)	44 (**21,8**)	7 (**3,5**)
Зниження маси тіла	116 (**57,4**)	81 (**40,1**)	5 (**2,5**)
Головний біль незалежно від зовнішніх умов	155 (**76,7**)	44 (**21,8**)	3 (**1,5**)
Неприємні відчуття в ділянці серця	169 (**83,7**)	31 (**15,3**)	2 (**1,0**)
Відчуття перебоїв в роботі серця	171 (**84,7**)	30 (**14,9**)	1 (**0,5**)
Відчуття зниження роботоздатності	32 (**15,8**)	147 (**72,8**)	23 (**11,4**)
Відчуття бадьорості	115 (**56,9**)	75 (**37,1**)	12 (**5,9**)
Відчуття підвищеної збудливості	59 (**29,2**)	117 (**57,9**)	26 (**12,9**)
Дратливість	78 (**38,6**)	106 (**52,5**)	18 (**8,9**)
Відчуття в'ялості	80 (**39,6**)	111 (**55,0**)	11 (**5,4**)
Апатія, перепади настрою	120 (**59,4**)	69 (**34,2**)	13 (**6,4**)
Стійке небажання тренуватись	146 (**72,3**)	47 (**23,3**)	9 (**4,5**)
Пітливість в стані спокою	163 (**80,7**)	30 (**14,9**)	9 (**4,5**)
2 блок запитань **«Сон»**			
Пітливість в нічний період	160 (**79,2**)	39 (**19,3**)	3 (**1,5**)
Погане засинання	124 (**61,4**)	72 (**35,6**)	6 (**3,0**)
Поверхневий сон	149 (**73,8**)	37 (**18,3**)	16 (**7,9**)
Страхітливі сновидіння	174 (**86,1**)	22 (**10,9**)	6 (**3,0**)
Часті просинання	146 (**72,3**)	50 (**24,8**)	6 (**3,0**)
Наявність відчуття втоми після сну	94 (**46,5**)	98 (**48,5**)	10 (**5,0**)
Головний біль після сну	179 (**88,6**)	18 (**8,9**)	5 (**2,5**)
3 блок запитань **«Тренування»**			
Інтенсивна пітливість під час тренувань	64 (**31,7**)	82 (**40,6**)	56 (**27,7**)
Пітливість при незначних навантаженнях	68 (**33,7**)	103 (**51,0**)	31 (**15,3**)
Висока роботоздатність	134 (**66,3**)	57 (**28,2**)	11 (**5,4**)
Відчуття важкості в робочих м'язах	52 (**26,0**)	130 (**65,0**)	18 (**9,0**)
Відсутність відчуття легкості при ходьбі	84 (**41,6**)	76 (**37,6**)	42 (**20,8**)
Відчуття втоми наступного після тренування дня	72 (**35,6**)	116 (**57,4**)	14 (**6,9**)
Сповільнене входження в роботу	118 (**58,4**)	64 (**31,7**)	20 (**9,9**)
Відчуття важкості в процесі тренувань	62 (**30,7**)	126 (**62,4**)	14 (**6,9**)
Страх перед виконанням складних вправ	150 (**74,3**)	37 (**18,3**)	15 (**7,4**)

пов'язаних з перенапруженням серцево-судинної системи та можливим формуванням психосоматичних розладів.

Відчуття перебоїв в роботі серця також є неспецифічним симптомом, проте, він має чіткий зв'язок з функцією серця, а саме аритмією. Даний симптом в дослідженій когорті спортсменів також зустрічається достатньо рідко (часто в 0,5% випадків та періодично в 14,9% випадків). Його наявність, як правило, вказує на появу екстрасистолічної форми аритмії, причому, швидше за все, шлуночкової. Проте, може зустрічатись та проявлятись такий варіант як слабкість синусового вузла, коли можуть випадати одне, або декілька скорочень серця. Інші форми аритмічних порушень, як правило, мають більш стабільний перебіг. А такі форми, як синусова аритмія, яка характерна для спортсменів, або передсердна екстрасистолія, як правило суб'єктивних відчуттів не викликають. Про важливість даної ознаки свідчить (**табл. 5**) її тісний зв'язок з неприємними відчуттями в ділянці серця (r = 0,558, p = 0,000), який у низки спортсменів доповнюється апатією, перепадами настрою (r = 0,273, p = 0,006), стійким небажанням викону-

Таблиця 4 – Кореляційний аналіз клінічно значущих ознак спортсменів з часовими характеристиками тренувального процесу (верхній рядок – r, нижній – p)

Скарги	Вік	Спортивний стаж	К-ть тренувань на тижд.	Сер. трив. тренування	Трив. тренувань на тижд.
Неприємні відчуття в ділянці серця	-0,061	-0,012	***0,230***	0,038	***0,202***
	0,544	0,907	***0,021***	0,710	***0,042***
Відчуття перебоїв в роботі серця	0,014	0,058	***0,343***	0,131	***0,361***
	0,890	0,565	***0,000***	0,191	***0,000***
Пітливість в стані спокою	-0,075	-0,068	0,023	-0,068	-0,030
	0,456	0,497	0,822	0,497	0,768
Головний біль після сну	-0,057	-0,085	-0,017	-0,128	-0,059
	0,573	0,396	0,866	0,201	0,559
Пітливість при незначних навантаженнях	-0,249	***-0,275***	0,028	-0,187	-0,069
	0,012	***0,005***	0,782	0,061	0,491
Наявність відчуття втоми після сну	-0,029	-0,073	0,062	0,168	0,119
	0,772	0,469	0,539	0,093	0,238
Пітливість в нічний період	-0,096	-0,008	0,114	-0,051	0,056
	0,341	0,936	0,257	0,615	0,577

Таблиця 5 – Кореляційний аналіз клінічно значущих ознак спортсменів із загальними суб'єктивними ознаками стану організму (верхній рядок – r, нижній – p)

Ознаки	**Головний біль незалежно від зовнішніх умов**	**Неприємні відчуття в ділянці серця**	**Пітливість в стані спокою**	**Відчуття підвищеної збудливості**	**Дратливість**	**Відчуття в'ялості**	**Апатія, перепади настрою**	**Стійке небажання тренуватись**
Неприємні відчуття в ділянці серця	0,069	**1,000**	***0,353***	0,054	0,073	0,163	***0,199***	0,175
	0,493		***0,000***	0,593	0,466	0,104	***0,046***	0,080
Відчуття перебоїв в роботі серця	0,087	***0,558***	0,140	0,094	0,014	0,100	***0,273***	***0,196***
	0,386	***0,000***	0,163	0,351	0,890	0,322	***0,006***	***0,049***
Пітливість в стані спокою	0,111	***0,353***	**1,000**	0,101	0,085	0,128	0,084	0,155
	0,269	***0,000***		0,313	0,398	0,202	0,404	0,122
Головний біль після сну	-0,005	-0,057	0,079	0,155	***0,243***	***0,377***	0,071	***0,257***
	0,960	0,569	0,436	0,121	***0,014***	***0,000***	0,479	***0,010***
Пітливість при незначних навантаженнях	***0,254***	***0,200***	***0,283***	-0,019	-0,020	0,160	-0,062	0,023
	0,010	***0,045***	***0,004***	0,850	0,841	0,109	0,539	0,822
Наявність відчуття втоми після сну	0,040	0,113	0,038	***0,282***	***0,272***	***0,315***	0,144	***0,225***
	0,696	0,259	0,709	***0,004***	***0,006***	***0,001***	0,151	***0,024***
Пітливість в нічний період	0,085	0,061	0,179	***0,235***	***0,218***	0,191	0,187	0,025
	0,400	0,548	0,074	***0,018***	***0,028***	0,056	0,061	0,804

вати фізичні навантаження (r = 0,196, p = 0,049) та (**табл. 7**) наявністю втоми у спокої наступного після тренування дня (r = 0,246, p = 0,013). Останнє може засвідчувати, як зниження готовності до виконання тренувального навантаження, так і уповільнення відновлення після нього при появі відчуття перебоїв у роботі серця.

Пітливість у стані спокою за відсутності симптомів захворювання є ознакою підбудови процесів терморегуляції та напруження діяльності вегетативної нервової системи в забезпеченні метаболізму [30, 31]. У всій когорті обстежених спортсменів ця ознака часто зустрічається в 4,5% випадків, періодично – в 14,9% випадків. Проте, вона, як згадувалося вище, має тісний зв'язок з неприємними відчуттями в ділянці серця (r = 0,353, p = 0,000), що істотно підвищує її значущість. Вона також незначно (**табл. 6**) пов'язана з наявністю страхітливих сновидінь (r = 0,201, p = 0,044) і (**табл. 7**) пітливістю при незначних навантаженнях (r = 0,283, p = 0,004) та тісно з головним болем після тренування (r = 0,428, p = 0,000). Тобто, пітливість у стані спокою може істотно доповнювати інформацію про перенапруження регуляторних автономних впливів на серцево-судинну систему.

Достатньо важливою ознакою порушення мозкового кровотоку уві сні та недовідновлення тонусу м'язів шиї, що має також автономні детермінанти, є головний біль після сну. В цілому, серед спортсменів він часто та періодично зустрічається в 11,4% випадків. Проте, він може свідчити також про погіршення регуляції системного кровообігу та супроводжувати підвищення (частіше), або зниження (рідше) артеріального тиску.

Асоціюється головний біль після сну з загальними суб'єктивними ознаками (**табл. 5**) – дратівливістю (r = 0,243, p = 0,014), відчуттям в'ялості (r = 0,377, p = 0,000) та стійким небажанням тренуватись (r = 0,257, p = 0,010). Проте, він може бути викликаний (табл. 6) поганим засинанням (r = 0,196, p = 0,049), поверхневим сном (r = 0,280, p = 0,005) та супроводжуватись відчуттями втоми після пробудження (r = 0,227, p = 0,022). Такі ознаки можуть свідчити про наявність перезбудження ЦНС, що є характерним

Таблиця 6 – Кореляційний аналіз клінічно значущих ознак спортсменів із суб'єктивними характеристиками сну (верхній рядок – r, нижній – p)

Ознаки	Погане засинання	Сон поверхневий	Страхітливі сновидіння	Часті пробудження	Наявність відчуття втоми після сну	Тривалість сну (год.)
Неприємні відчуття в ділянці серця	0,148	***0,254***	***0,217***	0,095	0,113	***-0,208***
	0,140	***0,010***	***0,030***	0,343	0,259	***0,037***
Відчуття перебоїв в роботі серця	0,121	0,052	0,170	0,115	0,145	-0,087
	0,228	0,607	0,090	0,253	0,149	0,389
Пітливість в стані спокою	0,074	0,105	***0,201***	0,187	0,038	-0,083
	0,459	0,298	***0,044***	0,061	0,709	0,410
Головний біль після сну	***0,196***	***0,280***	0,116	-0,024	***0,227***	-0,042
	0,049	***0,005***	0,250	0,816	***0,022***	0,680
Пітливість при незначних навантаженнях	0,073	0,176	***0,205***	***0,223***	-0,078	-0,137
	0,468	0,078	***0,040***	***0,025***	0,439	0,173
Наявність відчуття втоми після сну	***0,230***	0,183	0,085	0,080	***1,000***	-0,079
	0,021	0,067	0,400	0,425		0,433
Пітливість в нічний період	-0,023	0,104	***0,463***	***0,196***	***0,331***	-0,059
	0,817	0,299	***0,000***	***0,050***	***0,001***	0,555

Таблиця 7 – Кореляційний аналіз клінічно значущих ознак спортсменів із суб'єктивними ознаками під час фізичних навантажень (верхній рядок – r, нижній – p)

Ознаки	Відчуття важкості в робочих м'язах	Відчуття втоми у спокої наступного після тренування дня	Відчуття важкості в процесі тренувань	Головний біль після тренування
Неприємні відчуття в ділянці серця	***0,322***	***0,205***	-0,007	***0,381***
	0,001	***0,040***	0,945	***0,000***
Відчуття перебоїв в роботі серця	0,171	***0,246***	0,031	0,190
	0,088	***0,013***	0,758	0,058
Пітливість в стані спокою	0,033	0,166	0,055	***0,428***
	0,741	0,096	0,588	***0,000***
Головний біль після сну	0,140	***0,420***	0,191	0,194
	0,164	***0,000***	0,055	0,052
Пітливість при незначних навантаженнях	***0,230***	0,165	0,162	0,118
	0,020	0,099	0,106	0,239
Наявність відчуття втоми після сну	0,143	***0,250***	***0,210***	***0,221***
	0,155	***0,012***	***0,035***	***0,026***
Пітливість в нічний період	0,153	0,126	0,105	0,151
	0,127	0,209	0,294	0,133

для надмірної активізації симпатичного відділу ВНС. Очікуваним, у такому випадку, слід вважати (**табл. 7**) тісний зв'язок з відчуттям втоми у спокої наступного після тренування дня (r = 0,420, p = 0,000).

Важливою ознакою наявності вегетативних дизрегуляцій є пітливість в нічний період, коли в нормі відбувається низка анаболічних процесів, спрямованих на відновлення структур і функцій організму після денного напруження катаболічних механізмів, пов'язаних із життєдіяльністю. Зазвичай пітливість уві сні супроводжує літичні процеси терморегуляції, які реалізують віддачу накопиченого тепла, як це відбувається при низці запальних захворювань [14]. У спортсменів пітливість уві сні може характеризувати процеси гіпоталамо-гіпофізарної та вегетативної дисфункції, що свідчить про напруження адаптаційних механізмів в організмі [15, 32]. В нашому дослідженні пітливість в нічний період відзначається часто та періодично у кожного п'ятого спортсмена (всього 20,8% випадків). Серед загальних суб'єктивних ознак стану організму (табл.5) найбільш вагомі зв'язки з нічною пітливістю мають відчуття підвищеної збудливості (r = 0,235, p = 0,018) та дратівливість (r = 0,218, p = 0,028), що може характеризувати нестабільність збуджувально-гальмівних процесів у ЦНС. Істотні ознаки супроводжують пітливість у нічний період під час сну (табл.6), а саме страхітливі сновидіння (r = 0,463, p = 0,000), часті просинання (r = 0,196, p = 0,050) та наявність відчуття втоми після сну (r = 0,331, p = 0,001), що підтверджує наше припущення про дизбаланс збудження та гальмування, а також порушення фазової структури сну. При цьому з жодними з суб'єктивних ознак під час виконання фізичних навантажень дана ознака не корелює (**табл. 7**). Тобто, ознаку пітливості уві сні можна розглядати як таку, що засвідчує напруження механізмів відновлення організму в нічний період.

Певне донозологічне значення мають ознаки, пов'язані з відчуттями втоми після сну та пітливості при незначних навантаженнях. Ці ознаки зустрічаються достатньо часто – у 53,5% та 66,3%, відповідно. Наявність втоми після сну є характерною для недовідновлення організму, проте може зустрічатись при надмірних навантаженнях попередньої доби, коли організм не встигає повністю відновитися, а наявність пітливості при незначних навантаженнях, як правило, характеризує напруження адаптаційних пристосувальних механізмів. Звичайно, ці ознаки є значущими при частій реєстрації. В нашому випадку часту наявність втоми після сну відзначали 5% спортсменів, а часту пітливість при незначних навантаженнях – 15,3% спортсменів.

У **табл. 5** представлені кореляційні зв'язки цих ознак із загальними суб'єктивними ознаками стану організму. Показано, що вони достатньо чітко диференціюються у своїх асоціаціях. Пітливість при незначних фізичних навантаженнях пов'язана із такими клінічно значущими ознаками як головний біль незалежно від зовнішніх умов (r = 0,254, p = 0,010), неприємні відчуття в ділянці серця (r = 0,200, p = 0,045) та пітливість в стані спокою (r = 0,283, p = 0,004), що дозволяє охарактеризувати дану скаргу як більш преморбідну.

У той же час, наявність відчуття втоми після сну асоціюється з такими ознаками, як відчуття підвищеної збудливості (r = 0,282, p = 0,004), дратливість (r = 0,272, p = 0,006), відчуття в'ялості (r = 0,315, p = 0,001) та стійке небажання тренуватись (r = 0,225, p = 0,024), що дозволяє її вважати як більш функціональну, пов'язану із порушенням регуляторних механізмів.

Доповнюються ці дані аналізом кореляцій з суб'єктивними характеристиками сну (**табл. 6**). З представлених даних видно, що пітливість при незначних навантаженнях корелює з наявністю страхітливих сновидінь (r = 0,205, p = 0,040) та частих просинань (r = 0,223, p = 0,025), а наявність відчуття втоми після сну з поганим засинанням (r = 0,230, p = 0,021). Такі асоціації ознак підтверджують більш стабільні порушення фазової структури сну за наявності пітливості при незначних навантаженнях.

Вагомими виявилися зв'язки згаданих ознак з суб'єктивними ознаками під час виконання фізичних навантажень (**табл. 7**). Наявність пітливості при незначних навантаженнях асоціює з відчуттям важкості в робочих м'язах (r = 0,230, p = 0,020), а відчуття втоми після сну з відчуттями втоми у спокої наступного після тренування дня (r = 0,250, p = 0,012), відчуттям важкості в процесі тренувань (r = 0,210, p = 0,035) та головним болем після тренувань (r = 0,221, p = 0,026). Тобто, зазначені ознаки можуть мати істотне значення для оцінки функціональних та нефункціональних напружень в організмі спортсменів.

Висновок. В цілому аналіз асоціацій клінічно значущих суб'єктивних ознак спортсменів дозволив встановити, що найбільш важливими для оцінки стану спортсменів є неприємні відчуття в ділянці серця, відчуття перебоїв в роботі серця, пітливість в нічний період та пітливість при незначних навантаженнях. Інші ознаки більше пов'язані з функціональними змінами, які відбуваються в організмі у процесі тренувань та можуть характеризувати тимчасові порушення збудливо-гальмівних регуляторних процесів, що вимагає подальшого аналізу з використанням функціональних методів дослідження різних органів та систем.

Перспективи подальших досліджень стосуються поєднаного аналізу суб'єктивних ознак спортсменів разом із об'єктивними даними, які верифікують функціональні та передпатологічні стани.

References

1. Halson SL. Monitoring training load to understand fatigue in athletes. *Sports Med.* 2014; 44(Suppl 2): 139-147. PMID: 25200666; PMCID: PMC4213373. doi: 10.1007/s40279-014-0253-z
2. Bourdon PC, Cardinale M, Murray A, Gastin P, Kellmann M, Varley MC, et al. Monitoring Athlete Training Loads: Consensus Statement. *Int J Sports Physiol Perform.* 2017**;** (Suppl 2): 2161-S2170. PMID: 28463642. doi: 10.1123/IJSPP.2017-0208
3. Meeusen R, Duclos M, Foster C, Fry A, Gleeson M, Nieman D, et al. Prevention, diagnosis, and treatment of the overtraining syndrome: joint consensus statement of the European College of Sport Science and the American College of Sports Medicine. *Med Sci Sports Exerc*. 2013; 45(1): 186-205. PMID: 23247672. doi: 10.1249/MSS.0b013e318279a10a
4. Romanchuk AP. Kontseptualnye predposylky sanogenetycheskogo monytorynga lyts, zanymayushchykhsya fyzycheskoy kulturoy i sportom [Conceptual prerequisites for sanogenetic monitoring of people involved in physical culture and sports]. *Teor i prakt fiz kult*. 2003; 1: 50-3. [Russian]
5. Romanchuk AP. Kompleksnaya otsenka mezhsystemnykh otnoshenyy funktsyonalnykh reaktsyy organyzma na fyzycheskuyu nagruzku [Comprehensive assessment of the intersystem relationships of the body's functional reactions to physical activity]. *Teor i prakt fiz kult.* 2002; 4: 51-4. [Russian]
6. Heidari J, Kölling S, Pelka M, Kellmann M. Monitoring the recovery-stress state in athletes. In: M Kellmann, J Beckmann, Eds. *Sport, Recovery and Performance: Interdisciplinary Insights*. Abingdon: Routle; 2018. p. 3–18.
7. Bresciani G, Cuevas MJ, Molinero O, Almar M, Suay F, Salvador A, et al. Signs of overload after an intensified training. *Int J Sports Med*. 2011; 32(5): 338-43. PMID: 21380974. doi: 10.1055/s-0031-1271764
8. Buchheit M, Racinais S, Bilsborough JC. Monitoring fitness, fatigue and running performance during a pre-season training camp in elite football players. *J Sci Med Sport*. 2013; 16(6): 550-5. doi: 10.1016/j.jsams.2012.12.003
9. Bellenger CR, Fuller JT, Thomson RL, Davison K, Robertson EY, Buckley JD. Monitoring athletic training status through autonomic heart rate regulation: A systematic review and meta-analysis. *Sports Medicine*. 2016; 46(10): 1461-86.
10. Guzii OV, Romanchuk AP. Chutlyvist arterialnoho barorefleksu pry vidnovlenni orhanizmu pislia trenuvalnoho navantazhennia [Sensitivity of arterial baroreflex in the terms of body recovery after training load]. *Zaporozhye Med J.* 2016; 3(96): 24–30. [Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2016.3.76922
11. Romanchuk OP, Guzii OV. Sensorimotor Criteria for the Formation of the Autonomic Overstrain of the Athletes' Cardiovascular System. *Int J Educ Sci.* 2020; 3(1): 46-53. doi: 10.26697/ijsa.2020.1.6
12. Guzii OV, Romanchuk OP, Mahlovanyy AV. Sensomotorni pokaznyky yak kryteriyi vplyvu intensyvnykh fizychnykh navantazhen na orhanizm sportsmen [Sensorimotor indicators as criteria of the intense physical loads influence on the athlete's body]. *Ukr J Med Biol Sport*. 2020; 5(3): 351–358. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs05.03.351
13. Semashko LV, Pankova NB, Karganov MYu. Izmeneniya psikhofiziologicheskikh pokazateley i funktsional'nogo sostoyaniya kardio-respiratornoy sistemy u detey i podrostkov, zanimayushchikhsya po metodike psikhofiziologicheskoy [Changes in psychophysiological parameters and functional state of the cardiorespiratory system in children and adolescents engaged in the method of psychophysiological adaptation to high psycho-emotional and physical stress]. *Bulletin oriental medicine.* 2010; 2: 41-45. [Russian]
14. Gleeson M. Biochemical and immunological markers of over-training. *J Sports Sci Med*. 2002; 1(2): 31-41. PMID: 24688268; PMCID: PMC3963240.
15. Wiewelhove T, Raeder C, Meyer T, Kellmann M, Pfeiffer M, Ferrauti A, et al. Effect of Repeated Active Recovery During a High-Intensity Interval-Training Shock Microcycle on Markers of Fatigue. *Int J Sports Physiol Perform*. 2016; 11(8): 1060-1066. PMID: 26999645. doi: 10.1123/ijspp.2015-0494
16. Goldstein DS. Sympathetic noradrenergic adrenomedullary hormonal systems in stress and distress. In: G Fink, Ed. *Stress science: Neuroendocrinology*. Oxford UK: Elsevier; 2009. p. 399-405.
17. Grove JR, Main LC, Partridge K, Bishop DJ, Russell S, Shepherdson A, et al. Training distress and performance readiness: laboratory and field validation of a brief self-report measure. *Scand J Med Sci Sports*. 2014; 24(6): 483-490. PMID: 24646366. doi: 10.1111/sms.12214
18. Mittly V, Németh Z, Berényi K, Mintál T. Mind Does Matter: The Psychological Effect of Ankle Injury in Sport. *J Psychol Psychother*. 2016; 6: 278. doi: 10.4172/2161-0487.1000278
19. Freitas VH, Nakamura FY, Miloski B, Samulski D, Bara-Filho MG. Sensitivity of physiological and psychological markers to training load intensification in volleyball players. *J Sports Sci Med*. 2014; 13(3): 571-579. PMID: 25177184; PMCID: PMC4126294
20. Saw AE, Main LC, Gastin PB. Role of a self-report measure in athlete preparation. *J Strength Cond Res*. 2015; 29(3): 685-91. PMID: 25226334. doi: 10.1519/JSC.0000000000000698
21. Walsh NP, Halson SL, Sargent C*,* Roach GD, Nédélec M, Gupta L, et al. Sleep and the athlete: narrative review and 2021 expert consensus recommendations. *Br J Sport Med.* 2020; 0: 1-13. doi: 10.1136/bjsports-2020-102025

22. Kallus KW. Stress and recovery: An overview. In: KW Kallus, M Kellmann, Eds. *The Recovery-Stress Questionnaires: User manual*. Frankfurt: Pearson Assessment; 2016. p. 27-48.
23. Brink MS, Visscher C, Coutts AJ, Lemmink KA. Changes in perceived stress and recovery in overreached young elite soccer players. *Scand J Med Sci Sports*. 2012; 22(2): 285-92. PMID: 21039901. doi: 10.1111/j.1600-0838.2010.01237.x
24. Laux P, Krumm B, Diers M, Flor H. Recovery-stress balance and injury risk in professional football players: a prospective study. *J Sports Sci*. 2015; 33(20): 2140-2148. PMID: 26168148; PMCID: PMC4673559. doi: 10.1080/02640414.2015.1064538
25. Meister S, Faude O, Ammann T, Schnittker R, Meyer T. Indicators for high physical strain and overload in elite football players. *Scand J Med Sci Sports*. 2013; 23(2): 156-63. PMID: 21812823. doi: 10.1111/j.1600-0838.2011.01354.x
26. Kölling S, Steinacker JM, Endler S, Ferrauti A, Meyer T, Kellmann M. The longer the better: Sleep-wake patterns during preparation of the World Rowing Junior Championships. *Chronobiol Int*. 2016; 33(1): 73-84. PMID: 26730643. doi: 10.3109/07420528.2015.1118384
27. Romanchuk AP. *Likars'ko-pedahohichnyy kontrol' v ozdorovchiy fizychniy kul'turi* [Medical and pedagogical control in health-improving physical culture]. Odessa: Bukaev V.V.; 2010. 206 p. [Ukrainian]
28. Mykhailiuk YeL, Gunina LM, Sivolap VV, Golovashchenko RV. Fiziolohichni ta potentsiyno patolohichni zminy na EKH u predstavnykiv plavannya riznykh sportyvnykh kvalifikatsiy [Physiological and potentially pathological ECG changes in swimmers of different sports qualifications]. *Zaporozhye Med J.* 2019; 21(112): 39–43. [Ukrainian]. doi: 10.14739/2310-1210.2019.1.155800
29. Drezner J, Sharma S, Baggishetal A, Papadakis M, Wilson MG, Prutkin JM. International criteria for electrocardiographic interpretation in athletes. *Br J Sports Med*. 2017; 51(9). doi: 10.1136/bjsports-2016-097331
30. Romanchuk AP. Vegetativnaya regulyatsiya kardiorespiratornoy sistemyi v dinamike godichnogo trenirovochnogo tsikla [Features of Autonomic Regulation of Cardiorespiration System in Dynamics of Training Cycle of Year]. *Teor i prakt fiz kult*. 2005; 6: 42-5. [Russian]
31. Flatt AA, Esco MR, Allen JR, Robinson JB, Earley RL, Fedewa MV, et al. Heart rate variability and training load among national collegiate athletic association division 1college football players throughout spring camp. *J Strength Cond Res*. 2017; 32: 3127–3134.
32. Flatt AA, Hornikel B, Esco MR. Heart rate variability and psychometric responses to overload and tapering in collegiate sprint-swimmers. *J Sci Med Sport*. 2017; 20: 606–610.

УДК 796:616-071

КОРРЕЛЯЦИИ КЛИНИЧЕСКИ ЗНАЧИМЫХ И ДРУГИХ СУБЪЕКТИВНЫХ ПРИЗНАКОВ СОСТОЯНИЯ ОРГАНИЗМА У ВЫСОКОКВАЛИФИЦИРОВАННЫХ СПОРТСМЕНОВ

Гузий О. В.

Резюме. *И*сследование субъективных признаков спортсменов в учебно-тренировочном процессе имеет важное значение наравне с исследованием объективных признаков, помогает выявить состояния перенапряжения систем и их недовосстановление.

Цель – определить связи клинически значимых субъективных признаков спортсменов с другими субъективными признаками состояния организма высококвалифицированных спортсменов в предсоревновательный период.

Были обследованы 202 высококвалифицированных спортсмена мужского пола в возрасте 22,6 ± 2,8 лет, которые являются представителями ациклических видов спорта. Стаж занятий спортом составляет 10,3 ± 3,1 года. Анкетирование в комплексе с другими методами исследования проводилось утром натощак в предсоревновательный период.

По данным анкетирования были выделены признаки, которые могут иметь клиническое значение. А именно: неприятные ощущения в области сердца, ощущение перебоев в работе сердца, потливость в состоянии покоя, головная боль после сна, потливость при незначительных нагрузках, наличие чувства усталости после сна, потливость в ночное время. Неприятные ощущений в области сердца и ощущение перебоев в работе сердца являются наиболее весомыми с позиций перегрузки или недовосстановления сердечно-сосудистой системы, что подтверждается их связью с количеством на протяжении недели ($r = 0,230$, $p = 0,021$ и $r = 0,343$, $p = 0,000$, соответственно) и длительностью тренировок ($r = 0,202$, $p = 0,042$ и $r = 0,361$, $p = 0,000$ соответственно). Другие признаки таких связей не имеют. Эти клинически значимые субъективные признаки также имеют ряд характерных связей, которые могут иметь существенное значение для оценки функциональных и нефункциональных напряжений в организме спортсменов. Інші ознаки таких зв'язків не мають.

В целом анализ ассоциаций клинически значимых субъективных признаков спортсменов позволил установить наиболее важные для оценки состояния спортсменов. Анализ других субъективных признаков целесообразно проводить с учетом данных объективных инструментальных исследований.

Ключевые слова: спортсмены, анкетирование, корреляционный анализ.

UDC 796:616-071

Correlations of Clinically Significant and other Subjective Signs of the Body State in Highly Qualified Athletes

Guziy O. V.

Abstract. The study of the subjective signs of athletes in the training process has the same importance as the study of objective characteristics, which helps to identify overstrain states of systems and their underrecovery.

The purpose of the study was to determine the connections of clinically significant subjective signs of athletes with other subjective signs of the body state of highly qualified athletes in the pre-competition period.

Material and methods. 202 highly qualified male athletes aged 22.6 ± 2.8 years were examined. They were representatives of acyclic sports. Their sport experience was 10.3±3.1 years. The questionnaire together with other research methods were conducted in the morning on an empty stomach in the pre-competition period.

Results and discussion. According to the questionnaire signs we identified some things might be clinically significant, namely: unpleasant sensations in the heart, feeling of interruption in the heart work, sweating at rest, headache after sleep, sweating at low loads, the feeling of fatigue after sleep, sweating at the sleep. Unpleasant sensations in the heart and feeling of interruption in the heart work were the most critical from the perspective of overload or underrecovery of cardiovascular system. This was confirmed by their connections with their weekly duration ($r = 0.230$, $p = 0.021$ and $r = 0.343$, $p = 0.000$, accordingly) and duration of trainings ($r = 0.202$, $p = 0.042$ and $r = 0.361$, $p = 0.000$, accordingly). There were no other subjective signs with such connections. Noteworthy was the inverse relationship between sweating at low load and the age of athletes ($r = -0.249$, $p = 0.012$) and their training experience ($r = -0.275$, $p = 0.005$), which is quite understandable from the perspective of formation of adaptation mechanism with increasing training experience. Sweating at low loads is associated with a feeling of heaviness in working muscles ($r = 0.230$, $p = 0.020$), and a feeling of fatigue after sleep with feelings of fatigue at rest the day after training ($r = 0.250$, $p = 0.012$), feeling of heaviness during training ($r = 0.210$, $p = 0.035$) and a headache after training ($r = 0.221$, $p = 0.026$). These clinically significant subjective signs had a number of specific links that could be essential for assessing functional and non-functional overstrain in the athlete's body.

Conclusion. In general, the analysis of associations of clinically significant subjective signs of athletes allowed to determine the most important ones for assessing the condition of athletes. The analysis of other subjective signs should be conducted taking into account the data of objective instrumental research.

Keywords: athletes, questionnaire, correlation analysis.

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

Стаття надійшла 14.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs05.06.396
УДК 612.172-057.875:[612.825.8+796.015.6
Кочина М. Л., Біла А. А., Бондаренко І. Г., Бондаренко О. В.

ОСОБЛИВОСТІ ЗМІНИ ПОКАЗНИКІВ ВАРІАБЕЛЬНОСТІ СЕРЦЕВОГО РИТМУ СТУДЕНТІВ ПІД ВПЛИВОМ РОЗУМОВОГО ТА ФІЗИЧНОГО НАВАНТАЖЕННЯ

**Чорноморський національний університет ім. Петра Могили,
Миколаїв, Україна**

suniukha@gmail.com

Метою роботи було визначення особливостей зміни показників варіабельності серцевого ритму студентів під впливом розумового та фізичного навантаження з урахуванням гендерних особливостей. У статті представлені результати дослідження показників варіабельності серцевого ритму 128 студентів (65 чоловічої і 63 жіночої статі) Чорноморського національного університету імені Петра Могили віком 17-25 років.

У всіх студентів було визначено показники варіабельності серцевого ритму у стані спокою, після розумового і фізичного навантаження за короткими записами кардіосигналу (2 хвилини), одержаними за допомогою ритмографа «МПФИ ритмограф-1» та програмного забезпечення EasyHRV (ТОВ «АСТЕР-АЙТІ», Харків). У якості розумового навантаження було використано коректурну пробу за методикою Кривоносова М. В. зі співавт. (2001), яка полягала у відшукуванні та виділенні певної літери в тестових таблицях протягом 20-25 хвилин. Фізичне навантаження аеробного характеру полягало у проходженні дистанції 2000 м на гребному тренажері Concept-2 протягом 10 хвилин.

Оброблення результатів досліджень проведено з використанням дескриптивної статистики та непараметричних критеріїв.

Отримані результати досліджень показали, що у стані спокою практично усі статистичні та часові показники варіабельності серцевого ритму хлопців і дівчат знаходяться у межах вікових норм. Розумове навантаження не призвело до достовірного погіршення показників, які досліджувалися, що свідчить про сформований стереотип його реакції. Фізичне навантаження призвело до достовірного погіршення стану серцево-судинної системи студентів, що підтверджується достовірним зниженням відносно нижньої межі норми показників SDNN та RMSSD (майже у чотири рази); збільшенням індексу вегетативної рівноваги (понад верхню межу норми на 90% у хлопців та на 71% – у дівчат); перевищенням верхньої межі норми удвічі показника вегетативного ритму та показника адекватності процесів регуляції; зростанням індексу напруження у хлопців у 7 разів, у дівчат – більш ніж у 5, що призвело до перевищення верхньої межі норми більш ніж у 4-5 разів; зниженням загальної потужності спектру кардіосигналу у хлопців у 9 разів, у дівчат – у 8 разів; потужності спектру дуже низьких частот у два рази, низьких частот у 5-8 разів, високих частот – у 6-11 разів.

Низька енергетика спектральних показників, а також зниження варіабельності кардіоінтервалів та підвищення індексу напруження є проявами гіперадаптивної реакції на навантаження та свідчить про низькі адаптаційно-компенсаторні можливості організму студентів, що потребує запровадження реабілітаційних заходів.

Ключові слова: варіабельність серцевого ритму, вплив фізичного та розумового навантаження, студенти, гендерні особливості.

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. Період студентства – це центральний період становлення людини, формування його індивідуальності, час появи різних інтересів, серед яких особливе значення приділяється професійним захопленням. Однак, не варто нехтувати тим, що студентський вік – це також період завершення формування фізіологічних систем організму, адаптаційно-компенсаторних механізмів, життєстійкості. Саме життєстійкість допомагає людині в розвитку її фізичних і психічних можливостей, сприяє швидкій адаптації до нових умов навчально-пізнавальної та виробничої діяльності [1].

В останні роки в багатьох країнах світу спостерігається погіршення стану здоров'я дітей, підлітків та молоді. Особливо гостро це питання постає в Україні, що пов'язане з погіршенням політичної, економічної та екологічної ситуації, а також через нераціональне харчування та малорухливий спосіб життя сучасної молоді. Окреме місце посідає низький рівень мотивації здорового способу життя та культури здоров'я сучасної молоді, що пояснюється неправильним батьківським вихованням, а

саме, не прищепленням з раннього дитинства здорового способу життя та формування стійкої мотивації до занять спортом [2]. І як наслідок, можна спостерігати певну закономірність збільшення захворювань серцево-судинної системи, порушення постави, наявність вад опорно-рухового апарату різного характеру, погіршення функціональних резервів організму та зниження рівня фізичної підготовки тощо [3, 4]. За даними сучасних досліджень серцево-судинні захворювання є основною причиною смерті та інвалідності в осіб різного віку в всьому світі [5, 6].

Зокрема, в Україні спостерігається критична ситуація з рівнем фізичного здоров'я людей молодого віку. Близько 90 % дітей, учнів та студентів мають певні відхилення у здоров'ї, понад 50% молоді мають незадовільну фізичну підготовку, а низький та нижчий за середній рівень фізичного здоров'я належить 61% молоді у віці 16-19 років, 67,2% – у віці 20-29 років. Слід зазначити, що протягом останніх 5 років кількість учнівської та студентської молоді, яка була віднесена за станом здоров'я до спеціальної медичної групи збільшилась на 41% [4, 7, 8]. Такі особливості фізичного здоров'я сучасної української молоді неодмінно впливають на загальні тенденції стосовно рівня їх психічного здоров'я [7].

Результати досліджень [9] показали наявність гендерних відмінностей у психофізіологічному стані учнів та студентів, особливості їх динаміки протягом тривалого періоду навчання, а також визначені типи адаптації, характерні для учнів школи та студентів університету [9]. Також на основі досліджень було зроблено висновок, що у дітей, підлітків та юнаків швидкісні характеристики центрального оброблення інформації та функціональна рухливість нервових процесів поступово підвищуються та сягають максимального значення у віці 19-20 років [10].

Наші попередні дослідження рівня здоров'я студентів [11] показали, що низький фізичний розвиток, який визначався за силовим індексом, спостерігався у 80% обстежених студенток та 73% студентів. Проведена оцінка стану серцево-судинної системи та енергопотенціалу організму студентів за індексом Робінсона показала, що високі функціональні резерви мали лише 15-35% студентів, більш ніж у 50% студентів виявлено ознаки порушення в роботі досліджуваних систем. Оцінювання загального рівня здоров'я студентів за методикою Г. Л. Апанасенка показало, що його рівень вище середнього виявлено у (8,0±2,5)% студентів, а середній рівень мали (48±4,6)% студентів. Рівень здоров'я нижче середнього та низький спостерігався у (44±4,5)% випадків, причому практично у рівному відсотку у юнаків та дівчат.

Таким чином, високій рівень розумових та фізичних навантажень на організм студентів під час навчання потребує гарного розвитку адаптаційно-компенсаторних механізмів, стресостійкості, психологічної витривалості. З іншого боку, сучасні дослідження вказують на низький рівень здоров'я студентів та їх непристосованість до високого рівня навантажень, що визначає актуальність дослідження особливостей зміни функціонування серцево-судинної системи організму з метою розроблення заходів корекції несприятливих станів та підвищення рівня соматичного і психічного здоров'я.

Мета дослідження – визначення особливостей зміни показників варіабельності серцевого ритму студентів під впливом розумового та фізичного навантаження з урахуванням статі.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 128 студентів (65 чоловічої і 63 жіночої статі) віком 17-25 років. Студенти навчалися у Чорноморському національному університеті імені Петра Могили.

У всіх студентів було визначено показники варіабельності серцевого ритму у стані спокою, після розумового і фізичного навантаження за короткими записами кардіосигналу (2 хвилини), одержаними за допомогою ритмографа «МПФИ ритмограф-1» та програмного забезпечення EasyHRV (ТОВ «АСТЕР-АЙТІ», Харків). Визначалися частота серцевих скорочень (ЧСС), RMSSD – квадратний корінь з суми різниць послідовного ряду кардіоінтервалів; показник pNN50, який дорівнює відношенню кількості пар кардіоінтервалів з різницею більше 50 мс у % до загальної кількості кардіоінтервалів; Moda – значення RR-інтервалу, який найчастіше зустрічається, та AMo – амплітуда моди – кількість інтервалів, що відповідають моді; deltaX – варіаційний розмах; ІН – індекс напруження; ІВР – індекс вегетативної рівноваги; ВПР – вегетативний показник ритму; ПАПР – показник адекватності процесів регуляції. З частотних показників ВСР визначалися: TP – загальна потужність спектру; VLF – потужність хвиль дуже низької чистоти, LF – потужність спектру низькочастотної компоненти, HF – потужність спектру високочастотної компоненти; LF/HF – співвідношення середніх значень низькочастотної та високочастотної компоненти спектру ВСР [12].

У якості розумового навантаження було використано методику Кривоносова М. В. зі співавт. (2001) [13, 14], яка полягала у відшукуванні та виділенні певної літери в тестових таблицях, які складалися зі стандартних блоків. Час роботи становив 20-25 хвилин.

Фізичне навантаження аеробного характеру полягало у проходженні дистанції 2000 м на гребному тренажері Concept-2 протягом 10 хвилин.

Усі дослідження проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). З усіма учасниками підписували «Інформовану згоду», в якій коротко наведені основні етапи дослідження.

Оброблення результатів досліджень проведено з використанням дескриптивної статистики, непараметричних критеріїв Манна-Уітні, Вілкоксона.

Результати дослідження. У всіх студентів, які брали участь у дослідженнях, в стані спокою, після розумового та фізичного навантаження було визначено показники ВСР. У **табл.1** наведено статистичні та часові показники ВСР у студентів обох статей. У стані спокою та після розумового навантаження у досліджуваних групах було 65 хлопців та 63 дівчини. Вплив фізичного навантаження на ВСР було визначено у групах по 45 осіб обох статей.

Таблиця 1 – Значення статистичних та часових показників ВСР студентів до та після навантаження (Me; 25%, 75%)

Показники	Хлопці (n=65)		Хлопці (n=45)	Вікові норми
	До навантаження	Після розумового навантаження	Після фізичного навантаження	
ЧСС, уд/хвил.	85,3 (74,3; 95,1)	86,5 (78,1; 93,3)	120,1 (111,8; 128,9)* Z=5,4 ; p=0,00000	60-90
RRNN, мс	703,2 (630,8; 807,6)	694 (642,9; 768,3)	499,6 (465,3; 536,9)* Z=5,2; p=0,00000	700-900
SDNN, мс	50,5 (40,3; 66,6)	56,5 (42,0; 65,1)	15,1 (8,8; 30,2)* Z=5,0; p=0,000001	60-70
RMSSD, мс	28,08 (20,72; 39,86)	27,61 (18,11; 38,38)	4,95 (3,09; 9,98)* Z=4,6; p=0,000004	30-60
pNN50, %	6,4 (2,1; 19,3)	5,8 (1,8; 12,3)	0 (0; 0,5)* Z=3,7; p=0,000205	7,0±2,0
Moda, мс	725 (625; 825)	675 (625; 775)	525 (475; 525)* Z=4,7; p=0,000003	670-900
AM0, %	38,1 (31,4; 47,5)	37,7 (30,2; 47,0)	74,2 (52,7; 93,3)* Z=5,4; p=0,000000	30-50
deltaX, мс	300 (200; 350)	300 (250; 350)	100 (100; 200)* Z=5,0; p=0,000001	150-310
Дівчата (n=63)			**Дівчата (n=45)**	
ЧСС, уд/хвил.	86,8 (80,7; 94,6)	88,2 (81,7; 96,8)	118,9 (108,8; 132,6)* Z=4,2; p=0,000032	60-90
RRNN, мс	691,4 (634,5; 743,4)	680,6 (619,9; 734,1)	504,5 (452,6; 551,3)* Z=4,4; p=0,000014	700-900
SDNN, мс	53,8 (42,6; 61,0)	46,8 (37,8; 62,2)	17,2 (11,5; 29,1)* Z=5,2; p=0,000000	60-70
RMSSD, мс	32,75 (23,83; 43,34)	26,72 (18,03; 39,35)	5,07 (3,19; 15,51)* Z=5,6; p=0,000000	30-60
pNN50, %	8,8 (3,4; 18,7)	6,0 (1,7; 16,9)	0 (0; 1,1)* Z=5,4; Z=4,8; p=0,000001	7,0±2,0
Moda, мс	675 (625; 775)	675 (625; 725)	525 (475; 525)* Z=4,3; p=0,000019	670-900
AM0, %	38,1 (31,3; 47,5)	41,5 (33,8; 50,3)	59,2 (51,4; 85,3)* Z=4,7; p=0,000002	30-50
deltaX, мс	300 (250; 350)	250 (200; 350)	100 (100; 200)* Z=5,0; p=0,000001	150-310

Примітка: * – відмінності у значеннях показника у стані спокою та після фізичного навантаження достовірні за критерієм Вілкоксона

За даними **табл.1** можна зазначити, що у стані спокою практично усі статистичні та часові показники ВСР хлопців і дівчат знаходяться у межах вікових норм. Розумове навантаження не призвело до достовірного погіршення досліджуваних показників. Більшість показників як і раніше знаходяться у межах вікових норм. Це може бути пояснене тим, що розумова діяльність є звичайною для студентів, у них на неї сформовано стереотип реакції, що підтверджується сталими значеннями показників ВСР.

Зовсім інша картина спостерігається після фізичного навантаження. У студентів обох статей достовірно змінилися усі показники ВСР. Так, ЧСС достовірно зросла на 33% понад верхню межу норми у обох групах. SDNN та RMSSD майже у чотири рази нижчі за нижню межу норми, що вказує на зменшення варіабельності серцевого ритму і відповідно на низькі адаптаційно-компенсаторні можливості організму студентів. Аналогічно не відповідають віковим нормам й інші часові та статистичні показники студентів.

У **табл. 2** наведено результати дослідження інтегральних показників ВСР, які характеризують особливості регуляції серцево-судинної системи.

За даними **табл. 2** можна зазначити, що всі показники, окрім ВПР, у обох досліджуваних групах

у стані спокою та після розумового навантаження знаходилися у межах вікових норм, що вказує на баланс дії симпатичної та парасимпатичної нервової систем. Після фізичного навантаження у обох гендерних групах показники достовірно змінилися. Так, ІВР перевищив верхню межу норми на 90% у хлопців та на 71% – у дівчат. ВПР та ПАПР у обох групах перевищили верхню межу норми практично удвічі. Особливу увагу необхідно звернути на зростання індексу напруження (ІН), який збільшився в хлопців у 7 разів, порівнюючи з вихідним станом, а дівчат – більш ніж у 5 разів та перевищив верхню межу норми більш ніж у 4-5 разів. Одержані зміни інтегральних показників ВСР студентів обох статей вказують на централізацію механізмів регуляції ритму серця, зниження впливу автономного контуру та синусового вузла, збільшення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи. Посилення впливу симпатичної нервової системи на регуляцію ритму серця під впливом фізичного навантаження вказує на гіперадаптивну реакцію, яка є проявом дистрес-синдрому та стану напруження адаптаційно-компенсаторних механізмів.

Важливу інформацію про стан серцево-судинної системи надають спектральні показники ВСР (**табл. 3**).

TP – інтегральний показник, який відображає активність нейрогуморальних впливів на серцевий ритм, та представляє собою суму потужностей HF, LF, VLF та ULF. У стані спокою у обох групах цей показник дещо нижчий за норму. Після розумового навантаження у хлопців він дещо підвищився та увійшов у межі норми, у дівчат збереглися

Таблиця 2 – Значення інтегральних показників студентів до та після навантаження (Me; 25%, 75%)

Показники	Хлопці (n=65)		Хлопці (n=45)	Вікові норми
	До навантаження	Після розумового навантаження	Після фізичного навантаження	
ІВР, %/с	132,9 (80,6; 229,2)	125,5 (93,8; 197,8)	571,1 (341,1; 933,0)* Z=5,6; p=0,000000	100-300
ВПР, 1/с^2	4,9 (3,8; 7,0)	4,9 (3,9; 6,4)	19,1 (10,5; 21,1)* Z=5,6; p=0,000000	7,1-9,3
ПАПР, %/с	54,7 (38,9; 71,9)	50,0 (41,2; 75,2)	141,4 (97,9; 196,0)* Z=5,6; p=0,000000	35-70
ІН, %/с^2	94,0 (52,6; 177,2)	86,9 (60,5; 151,1)	647,6 (327,9; 982,1)* Z=5,6; p=0,000000	70-140
Дівчата (n=63)			Дівчата (n=45)	
ІВР, %/с	138,4 (95,9; 190,9)	144,6 (104; 224)	513,5 (282,7; 802,6)* Z=5,0; p=0,000001	100-300
ВПР, 1/с^2	5,3 (3,9; 7,0)	5,4 (4,4; 7,4)	17,4 (9,5; 21,1)* Z=4,9; p=0,000001	7,1-9,3
ПАПР, %/с	58,3 (43,2; 76,7)	61,7 (45,2; 82,8)	129,9 (97,0; 174,6)* Z=4,6; p=0,000005	35-70
ІН, %/с^2	100,9 (65,1; 168,2)	112,8 (71,3; 188,5)	541,5 (251,2; 862,4)* Z=4,9; p=0,000001	70-140

Примітка: * - відмінності у значеннях показника у стані спокою та після фізичного навантаження достовірні за критерієм Вілкоксона

Таблиця 3 – Значення спектральних показників ВСР студентів до та після навантаження (Me; 25%, 75%)

Показники	Хлопці (n=65)		Хлопці (n=45)	Вікові норми
	До навантаження	Після розумового навантаження	Після фізичного навантаження	
TP, мс^2	1756 (1143; 2677)	2140 (1253; 2657)	224 (78; 691)* Z=4,8; p=0,000001	1937-4590
VLF, мс^2	594 (401; 1130)	595 (330; 1009)	170 (42; 372)* Z=4,0; p=0,000063	310-1117
LF, мс^2	776 (462; 1316)	938 (540; 1470)	56 (24; 186)* Z=5,0; p=0,000001	448-1058
HF, мс^2	249 (141; 430)	214 (129; 476)	8 (4; 42)* Z=4,8; p=0,000001	95-486
LF/HF	2,8 (1,8; 4,7)	3,7 (2,1; 5,6)	3,7 (3,4; 9,9)* Z=4,9; p=0,000234	0,5-4,2
Дівчата (n=63)			Дівчата (n=45)	
TP, мс^2	1684 (1269; 2338)	1609 (937; 2381)	281 (141; 701)* Z=4,3; p=0,000015	1937-4590
VLF, мс^2	469 (270; 840)	571 (266; 934)	145 (68; 311)* Z=2,3; p=0,020364	310-1117
LF, мс^2	709 (443; 1137)	649 (378; 1038)	84 (39; 345)* Z=5,4; p=0,000000	448-1058
HF, мс^2	346 (183; 564)	253 (137; 477)	15 (5; 107)* Z=5,6; p=0,000000	95-486
LF/HF	2,4 (1,2; 3,2)	2,4 (1,4; 4,9)	5,1 (2,6; 6,9)* Z=3,9; p=0,000092	0,5-4,2

Примітка: * - відмінності у значеннях показника у стані спокою та після фізичного навантаження достовірні за критерієм Вілкоксона

його знижені значення. Фізичне навантаження призвело до його достовірного зниження у хлопців у 9 разів, у дівчат – у 8, що підтверджує гіперадаптивну реакцію на навантаження та свідчить про низькі адаптаційно-компенсаторні можливості організму студентів. Цей висновок підтверджує достовірне зниження показників: VLF у два рази у порівнянні з нормою, LF у 5-8 разів, HF – у 6-11 разів.

Обговорення отриманих результатів. Діапазон адаптаційних можливостей організму, в основі яких лежать пристосувальні властивості фізіологічних систем, що забезпечують їх високу надійність, нормальну життєздатність і стійкість, є надзвичайно важливим показником [15]. Аналіз варіабельності серцевого ритму - це сучасна методологія дослідження та оцінки стану регуляторних систем організму, зокрема функціонального стану різних відділів вегетативної нервової системи [16]. За ступенем напруження регуляторних механізмів можна судити про адаптаційні можливості всього організму. Важливе значення при оцінці результатів досліджень має порівняння отриманих даних з показниками норми. Зазвичай норма є статистичною сукупністю значень показників, отриманих при обстеженні референтної групи спеціально відібраних здорових людей [17].

Чисельні дослідження останніх років підтвердили високу інформативність показників ВСР для виявлення особливостей адаптації осіб молодого віку та різної статі до фізичних навантажень [18, 19, 20].

Інтерес до дослідження ВСР за різних видів діяльності зумовлений погіршенням рівня здоров'я сучасної молоді, помолодшенням хвороб «цивілізації», до яких відноситься патологія серцево-судинної системи. Проведені нами дослідження показали, що показники ВСР студентів різної статі у стані спокою у більшості знаходяться у межах вікових норм. Розумове навантаження мало впливає на значення показників, що підтверджує наявність певного стереотипу реакції на подібне навантаження. Відсутність достовірних змін вказує на економне функціонування систем, які забезпечують такий вид діяльності. Отримані нами дані відрізняються від результатів інших авторів [21], якими було виявлено достовірні зміни показників ВСР під впливом розумового навантаження у тренованих спортсменів силової спрямованості та у нетренованих студентів.

Найбільший вплив на показники ВСР студентів обох статей було виявлено після фізичного навантаження. Всі показники ВСР достовірно змінилися та вийшли за межі вікових норм. Це вказує на низькі можливості адаптаційно-компенсаторних механізмів сучасних студентів, що підтверджується і в інших дослідженнях [22].

Наші попередні дослідження [11] виявили достатньо низький рівень здоров'я сучасної молоді та силових можливостей не тільки дівчат, але й хлопців, що потребує підвищеної уваги до способу їх життя, профілактики погіршення функціонального стану, розроблення реабілітаційних заходів.

Одержані нами результати вказують на низькі адаптаційно-компенсаторні можливості організму студентів. За даними сучасних досліджень особи з низькою енергетикою спектральних показників, а також зниженою варіабельністю RR-інтервалів та підвищеним ІН відповідають на навантаження гіперадаптивною реакцією та станом передчасного стомлення [23, 24, 25, 26, 27]. При низьких пристосувальних можливостях відбувається посилення діяльності симпатичної нервової системи, що є ознакою високих енергозатрат регуляторних систем організму на підтримання гомеостазу.

Одержані результати вказують на необхідність розроблення та впровадження у повсякденне життя сучасної молоді реабілітаційних заходів, які дозволять підвищити рівень здоров'я, витривалість функціональних систем організму, запобігти виникненню патології.

На основі проведених досліджень можна зробити такі **висновки**:

1. У стані спокою та після розумового навантаження показники ВСР студентів обох статей знаходяться у межах вікових норм, що вказує на сформованість механізмів адаптації до такої діяльності.
2. Фізичне навантаження призвело до достовірного погіршення стану серцево-судинної системи студентів, що підтверджується достовірним зниженням відносно нижньої межі норми показників SDNN та RMSSD (майже у чотири рази); збільшенням ІВР (понад верхню межу норми на 90% у хлопців та на 71% – у дівчат); перевищенням верхньої межі норми удвічі показниками ВПР та ПАПР; зростанням індексу напруження у хлопців у 7 разів, у дівчат – більш ніж у 5, що призвело до перевищення верхньої межі норми більш ніж у 4-5 разів; зниженням загальної потужності спектру кардіосигналу у хлопців у 9 разів, у дівчат – у 8 разів; потужності спектру дуже низьких частот у два рази, низьких частот у 5-8 разів, високих частот – у 6-11 разів.
3. Низька енергетика спектральних показників, а також зниження варіабельності кардіоінтервалів та підвищення індексу напруження є проявами гіперадаптивної реакції на навантаження та свідчить про низькі адаптаційно-компенсаторні можливості організму студентів, що потребує запровадження реабілітаційних заходів.

Перспективою подальших досліджень є розроблення та випробування реабілітаційних заходів, спрямованих до підвищення адаптаційно-компенсаторного потенціалу студентів.

References

1. Kabanchenko EA. Psikhologicheskie osobennosti razvitiya tsennostey v yunosheskom vozraste (studenchestve) [Psychological features of the development of values in adolescence (students)]. *Eksperimentalnye i teoreticheskie issledovaniya v sovremennoy nauke:* sb st po mater VIII mezhdunar nauch-prakt konf. 2017; 8(8): 44. [Russian]
2. Maksymova KV. Monitorynh stanu somatychnoho zdorovia studentok pershykh kursiv vyshchykh navchalnykh zakladiv m. Kharkova [Monitoring of the state of somatic health of first-year students of higher educational institutions of Kharkiv]. *Mizhnarodnyi naukovyi zhurnal «Internauka».* 2017; 7(29): 30-34. [Ukrainian]
3. *Zahalna teoriia zdorovia ta zdoroviazberezhennia* [General theory of health and preservation of health]. Kolektyvna monohrafiia. Ed by prof YuD Boichuk. Kharkiv: Vyd-vo Rozhko SH; 2017. 488 s. [Ukrainian]
4. Kucher TV. Riven fizychnoho zdorovia studentiv humanitarno-pedahohichnoi akademii [The level of physical health of students of the Humanitarian-Pedagogical Academy]. *Sportyvnyi visnyk Prydniprovia*. 2012; 2: 74-77. [Ukrainian]
5. Bartlova S, Tothova V, Chloubova I, Sedova L, Olisarova V, Michalkova H, et al. The quality of health of the Czech population at the age of 40+ using the Short Form – 36 (SF-36) questionnaire. *Kontakt / Journal of nursing and social sciences related to health and illness.* 2020; 22(1): 16-26. doi: 10.32725/kont.2020.003
6. Brandao MP, Pimentel FL, Cardoso MF. Impact of academic exposure on health status of university students. *Revista de Saúde Pública.* 2011; 45(1): 49-58. doi: 10.1590/S0034-89102011000100006
7. Peretiatko LH, Teslenko MM. Doslidzhennia osoblyvostei psykhichnoho zdorovia studentiv u zakladakh vyshchoi osvity riznoho spriamuvannia. *Psykholohiia i osobystist.* 2018; 2(14): 108-120. doi: 10.5281/zenodo.1342343 [Ukrainian]
8. Pantik V. Analysis of somatic health state of students at Lesya Ukrainka Eastern European National University. *Fizychne vykhovannia, sport i kultura zdorovia u suchasnomu suspilstvi.* 2017; 2(38): 121-126. doi: 10.29038/2220-7481-2017-02-121-126
9. Kokun O, Korobeynikov G, Mytskan B, Cynarski WJ, Korobeinikova L. Applied aspects of improving pupils' and students' adaptive capacity. *Ido Movement for Culture. Journal of Martial Arts Anthropology.* 2019; 19(3): 38-45. doi: 10.14589/ido.19.3.5
10. Makarenko MV, Lyzohub VS, Kozhemiako TV, Chernenko NP. Vikovi osoblyvosti shvydkosti tsentralnoi obrobky informatsii u osib z riznym rivnem funktsionalnoi rukhlyvosti nervovykh protsesiv [Age features of the central information processing speed in persons with different levels of functional mobility of nervous processes]. *Fiziolohichnyi zhurnal.* 2011; 57(1): 88–93. [Ukrainian] doi: 10.15407/fz57.01.088
11. Kochyna ML, Bila AA. Rezultaty otsiniuvannia rivnia somatychnoho zdorovia studentiv riznoho viku [Results of Evaluation of Somatic Health Level in Students of Different Age]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu.* 2020; 2(24): 235-242. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs05.02.235
12. Adamovych RH, Maier VYa, Minenko OV, Kurasa HO, Tvelina AO, Bila AA. Rezultaty otsinky funktsionalnoho stanu sportsmeniv, yaki zaimaiutsia rukopashnym boiem z povnym kontaktom, za pokaznykamy variabelnosti sertsevoho rytmu [Results of the Functional State Evaluation in Athletes engaged in Hand-to-Hand Combat with Full Contact according to the Heart Rate Variability Indices]. *Ukrainskyi zhurnal medytsyny, biolohii ta sportu.* 2018; 7(16): 247-253. [Ukrainian] doi: 10.26693/jmbs03.07.247
13. *Patent 43719A Ukraine*, MPK A61V10/00. Sposib diahnostyky informatsiinoho navantazhennia drukovanykh vydan dlia ditei ta pidlitkiv [Method of Diagnosis of Information Load of Printed Publications on the Children and Adolescents] / Kryvonosov MV, Podrigalo LV, Kochyna ML, Yavorskyi OV, Maslova NM. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Kharkiv State Medical University (UA). № 2001063812; zayavl 06.06.2001; opubl 17.12.2001. Byul № 11. [Ukrainian]
14. Yevtushenko AS. *Informatsiine zabezpechennia otsiniuvannia funktsionalnoho stanu liudyny za umov pidvyshchenykh zorovykh navantazhen* [Information support for assessing the functional state of a person under conditions of increased visual loads]. Abstr. PhDr. (Med.). Kyiv; 2017. 233 s. [Ukrainian]
15. Ushakov YB, Orlov OY, Baevskyy RM. Novye tekhnologyy otsenky zdorovya u praktychesky zdorovykh lyudey [New technologies for assessing health in practically healthy people]. *Rossyyskyy fyzyologycheskyy zhurnal ymeny YM Sechenova.* 2013; 99(3): 313-319. [Russian]
16. Camm AJ, Malik M, Bigger JT. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Members of the Task Force. *Eur Heart J.* 1996; 17(3): 354-81.
17. Shlyk NY. *Serdechnyy rytm y typ regulyatsyy u detey, podrostkov y sportsmenov* [Heart rate and type of regulation in children, adolescents and athletes]. Monografyya. Izhevsk: Izd-vo «Udmurtskyy unyversytet»; 2009. 255 s. [Russian]
18. Finkelstein J, Jeong IC. Using heart rate variability for automated identification of exercise exertion levels. *Stud Health Technol Inform*. 2015; 208: 137-41.

19. Voss A, Schroeder R, Fischer C. Influence of age and gender on complexity measures for short term heart rate variability analysis in healthy subjects. *Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society*. 2013; 07/2013: 5574-77. doi: 10.1109/EMBC.2013.6610813
20. Bosenko AI Topchii MS. Stan mekhanizmiv rehuliatsii sertsevoho rytmu studentiv molodshykh kursiv fakultetu fizychnoho vykhovannia pry vykonanni dozovanoho fizychnoho navantazhennia za zamknutym tsyklom [The state of the mechanism of heart rate regulation of junior students of the Faculty of Physical Education when performing dosed physical activity in a closed cycle]. *Visnyk Cherkaskoho universytetu*. 2017; 1: 11-18. [Ukrainian]
21. Kalenichenko OV, Kudii LI, Bezrukavyi RV. Zminy variabelnosti sertsevoho rytmu u studentiv-sportsmeniv z riznoiu spriamovanistiu trenuvalnoho protsesu pry tryvalomu rozumovomu navantazhenni [Changes in heart rate variability in student-athletes with different orientation of the training process with prolonged mental load]. *Problemy fizychnoho vykhovannia i sportu*. 2010; 12: 52-5. [Ukrainian]
22. Kolchyna OYu. Variabelnist sertsevoho rytmu u osib molodoho viku pry vazhkykh fizychnykh navantazhenniakh [Heart rate variability in young people during heavy exercise]. *Ukrainskyi medychnyi almanakh*. 2011; 14(3): 82-5. [Ukrainian]
23. Baevskyy RM. Analyz varyabelnosty serdechnogo rytma: ystoryya y fylosofyya, teoryya y praktyka [Analysis of heart rate variability: history and philosophy, theory and practice]. *Klynycheskaya ynformatyka y telemedytsyna.* 2004; 1: 54-6. [Russian]
24. Baevskyy RM, Yvanov GG. Varyabelnost serdechnogo rytma: teoretycheskye aspekty y vozmozhnosty klynycheskogo prymenenyya [Heart rate variability: theoretical aspects and clinical potential]. *Ultrazvukovaya y funktsyonalnaya dyagnostyka*. 2001; 3: 108-27. [Russian]
25. Baevskyy RM, Ivanov GG, Chyreykyn LV, Gavrylushkyn AP, Dovgalevskyy PYa, Il, i dr. Analyz varyabelnosty serdechnogo rytma pry yspolzovanyy razlychnykh elektrokardyografycheskykh system (metodycheskye rekomendatsyy) [Analysis of heart rate variability using various electrocardiographic systems (guidelines)]. *Vestnyk arytmologyy*. 2001; 24: 65-87. [Russian]
26. Alvani AR. *Kontrol khronichnoho stomlennia u vysokokvalifikovanykh sportsmeniv v riznykh vydakh sportu* [Control of chronic disease in high-grade athletes in other sports]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). Kyiv; 2017. 26 s. [Ukrainian]
27. Kryvoruchenko EV. Varyabelnost serdechnogo rytma v praktyke sportyvnoy medytsyny y sportyvnoy podgotovky: obzor nauchnoy lyteratury [Heart rate variability in the practice of sports medicine and sports training: a review of scientific literature]. *Sportyvna medytsyna*. 2006; 1: 41-5. [Russian]

УДК 612.172-057.875:[612.825.8+796.015.6

ОСОБЕННОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ СЕРДЕЧНОГО РИТМА СТУДЕНТОВ ПОД ВЛИЯНИЕМ УМСТВЕННОЙ И ФИЗИЧЕСКОЙ НАГРУЗКИ

Кочина М. Л., Белая А. А., Бондаренко И. Г., Бондаренко О. В.

Резюме. *Целью работы* было определение особенностей изменения показателей вариабельности сердечного ритма студентов под влиянием умственной и физической нагрузки с учетом гендерных отличий. В статье представлены результаты исследования показателей вариабельности сердечного ритма 128 студентов (65 мужского и 63 женского пола) Черноморского национального университета имени Петра Могилы в возрасте 17-25 лет.

Во всех студентов были определены показатели вариабельности сердечного ритма в состоянии покоя, после умственной и физической нагрузки по коротким записям кардиосигнала (2 минуты), полученными с помощью ритмографа «МПФИ ритмограф-1» и программного обеспечения EasyHRV (ООО «АСТЕР-АЙТИ», Харьков). В качестве умственной нагрузки были использованы корректурные пробы по методике Кривоносова Н. В. с соавт. (2001), которая заключалась в отыскании и выделении определенной буквы в тестовых таблицах в течение 20-25 минут. Физическая нагрузка аэробного характера состояла в прохождении дистанции 2000 м на гребном тренажере Concept-2 в течение 10 минут.

Обработка результатов исследований проведена с использованием дескриптивной статистики и непараметрических критериев.

Полученные результаты исследований показали, что в состоянии покоя практически все статистические и временные показатели вариабельности сердечного ритма студентов находятся в пределах возрастных норм. Умственные нагрузки не привели к достоверному ухудшению показателей, которые исследовались, что свидетельствует о сложившемся стереотипе его реакции. Физическая нагрузка привела к достоверному ухудшению состояния сердечно-сосудистой системы студентов, что подтверждается достоверным снижением относительно нижней границы нормы показателей SDNN и RMSSD

(почти в четыре раза) увеличением индекса вегетативного равновесия (выше верхней границы нормы на 90% у парней и на 71% – у девушек) превышением верхней границы нормы вдвое показателя вегетативного ритма и показателя адекватности процессов регуляции; ростом индекса напряжения у парней в 7 раз, у девушек - более чем в 5, что привело к превышению верхнего предела нормы более чем в 4-5 раз; снижением общей мощности спектра кардиосигнала у парней в 9 раз, у девушек – в 8 раз; мощности спектра очень низких частот в два раза, низких частот в 5-8 раз, высоких частот – в 6-11 раз.

Низкая энергетика спектральных показателей, а также снижение вариабельности кардиоинтервалов и повышение индекса напряжения являются проявлениями гиперадаптивной реакции на нагрузку и свидетельствует о низких адаптационно-компенсаторных возможностях организма студентов, что требует введения реабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: вариабельность сердечного ритма, влияние физической и умственной нагрузки, студенты, гендерные особенности.

UDC 612.172-057.875:[612.825.8+796.015.6

Features of Change of Students 'Heart Rate Variability Indicators under the Influence of Mental and Physical Load

Kochyna M. L., Bila A. A., Bondarenko I. G., Bondarenko O. V.

Abstract. The high level of mental and physical training loads on the body of students requires a good development of adaptive-compensatory mechanisms, stress resistance, psychological endurance. On the other hand, modern research indicates the low level of health of students and their maladaptation to high levels of stress, which determines the relevance of the study of changes in the functioning of the cardiovascular system to develop measures to correct adverse conditions and improve physical and mental health.

The purpose of the work was to determine the features of changes in heart rate variability of students under the influence of mental and physical activity, taking into account gender characteristics.

Material and methods. The article presents the results of a study of heart rate variability of 128 students (65 male and 63 female) of the Petro Mohyla Black Sea National University aged 17-25 years. All students had indicators of variability of resting heart rate, after mental and physical activity on short recordings of the cardio signal (2 minutes), obtained with the help of rhythm "MPFI rhythmograph-1" and EasyHRV software (LLC "ASTER-IT", Kharkiv). We used the proofreading method by Kryvonosov M. V. et al. (2001), which consisted of finding and selecting a specific letter in test tables for 20-25 minutes. Aerobic exercise consisted of running a distance of 2000 m on a rowing machine Concept-2 for 10 minutes. The research results were processed using descriptive statistics and non-parametric criteria.

Results and discussion. The results of research showed that at rest almost all statistical and temporal indicators of heart rate variability of boys and girls were within the age norms. Mental load did not lead to a significant deterioration of the indicators studied, which indicated the stereotype of reaction. Exercises led to a significant deterioration in the cardiovascular system of students, as evidenced by a significant decrease relative to the lower limit of the norm of SDNN and RMSSD (almost four times); increase in the index of autonomic balance (above the upper limit of the norm by 90% for boys and 71% for girls); exceeding the upper limit of the norm twice with the indicators of vegetative rhythm and regulatory processes adequacy; an increase in the stress index of boys by 7 times and more than 5 times for girls, which led to exceeding the upper limit of the norm by more than 4-5 times; reduction of the total power of the cardio signal spectrum in boys by 9 times, and by 8 times in girls; power of the spectrum of very low frequencies twice, low frequencies by 5-8 times, high frequencies by 6-11 times.

Conclusion. Low energy spectral parameters, as well as reducing the variability of cardio intervals and increasing the stress index are manifestations of hyperadaptive response to exercise and indicate low adaptive capacity of students, which requires the introduction of rehabilitation activities.

Keywords: heart rate variability, influence of physical and mental load, students, gender features.

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

Стаття надійшла 23.09.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs05.06.404
УДК 796.015.6:796.894
Розторгуй М. С.[1], Товстоног О. Ф.[1], Смучок В. Є.[2], Шандригось В. І.[3], Селецький І. В.[1]

УДОСКОНАЛЕННЯ ФІЗИЧНОЇ ПІДГОТОВЛЕНОСТІ СПОРТСМЕНІВ У КЛАСИЧНОМУ ПАУЕРЛІФТИНГУ НА ЕТАПІ ПІДГОТОВКИ ДО ВИЩИХ ДОСЯГНЕНЬ НА ОСНОВІ ВИКОРИСТАННЯ ПЛАНУВАННЯ КОМПОНЕНТІВ НАВАНТАЖЕННЯ В ГРУПАХ ВПРАВ

[1]Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського, Львів, Україна
[2]Прикарпатський факультет Національної академії внутрішніх справ, Івано-Франківськ, Україна
[3]Тернопільський національний педагогічний університет імені Володимира Гнатюка, Тернопіль, Україна

mariia.roztorhyi@gmail.com

Незважаючи на активний розвиток класичного пауерліфтингу протягом останніх десятиліть, побудова підготовки спортсменів у даному дивізіоні відбувалась на основі наукових здобутків дослідників у екіпірувальному пауерліфтингу, що базувались на стрибкоподібному плануванні показників обсягу та інтенсивності навантаження у структурних елементах, що зростали по мірі підвищення кваліфікації спортсменів. Ураховуючи неможливість використання значних показників обсягу та інтенсивності у класичному пауерліфтингу, актуальності набуває вивчення шляхів удосконалення побудови підготовки пауерліфтерів різної кваліфікації.

Мета – удосконалення фізичної підготовленості спортсменів у класичному пауерліфтингу на етапі підготовки до вищих досягнень на основі використання планування компонентів навантаження в групах вправ. Для реалізації поставленої мети були використані такі методи: теоретичний аналіз і узагальнення даних науково-методичної літератури та всесвітньої інформаційної мережі Інтернет; документальний метод; педагогічне спостереження; педагогічний експеримент; методи математичної статистики.

У результаті дослідження встановлено, що планування компонентів навантаження в різних групах вправах у мікроциклах відповідно до їх спрямованості в річній підготовці спортсменів у класичному пауерліфтингу на етапі підготовки до вищих досягнень дозволяє зменшити загальний обсяг навантаження та забезпечити зростання рівня підготовленості спортсменів. За результатами педагогічного експерименту у пауерліфтерів на етапі підготовки до вищих досягнень підтверджено наявність достовірних показників приросту фізичної підготовленості у трьох з чотирьох тестів. У тесті «Біг 30 м з високого старту» відсутні достовірні показники приросту після експерименту.

У тестах, що спрямовані на визначення рівня силових можливостей показники у спортсменів експериментальної групи є вищими ніж у представників контрольної групи. Це дозволяє зробити висновок про вищу ефективність програми підготовки, за якою тренувалися пауерліфтери експериментальної групи на етапі підготовки до вищих досягнень.

Ключові слова: обсяг, інтенсивність, пауерліфтери, система підготовки, фізичні якості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Дослідження виконано у межах наукової теми: 2.2. «Теоретико-методичні основи управління тренувальним процесом та змагальною діяльністю в олімпійському, професійному та адаптивному спорті» (№ державної реєстрації 0116U003167) Зведеного плану науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури на 2016-2020 рр.

Вступ. На сьогодні рівень спортивних результатів, що демонструють провідні спортсмени світу, вимагає від спортивної науки систематичного удосконалення науково-методичного забезпечення

процесу підготовки [1]. Акцентування уваги науковців на проблемі покращення спортивного результату зміщує пріоритетність наукових досліджень від проблеми підготовки спортсменів до удосконалення матеріально-технічного забезпечення [1, 2]. Підґрунтям для формування та реалізації спортивного потенціалу є раціональна побудова підготовки спортсменів на кожному із етапів багаторічної підготовки [3]. Нераціональна побудова підготовки спортсменів на ранніх етапах багаторічної підготовки негативно впливають на реалізацію спортивного потенціалу спортсменів по мірі підвищення їх кваліфікації, а на більш пізніх етапах – не дозволять досягти високих спортивних результатів [4].

У силових видах спорту побудова підготовки спортсменів протягом тривалого часу базувалась на стрибкоподібному плануванні показників обсягу та інтенсивності навантаження у мікроциклах, мезоциклах та періодах макроциклів, що зростали по мірі підвищення кваліфікації спортсменів [5, 6]. Стрибкоподібне планування компонентів навантаження у підготовці спортсменів обґрунтовано у важкій атлетиці у невеликій кількості дослідженнях [1, 8], а ось у пауерліфтингу дане питання розглядалось фрагментарно в контексті досліджень у екіпірувальному пауерліфтингу [9, 10]. Незважаючи однакові змагальні вправи, екіпірувальний та класичний дивізіони мають відмінні фактори результативності змагальної діяльності, що свідчить про неможливість використання даного виду планування у підготовці спортсменів у класичному пауерліфтингу.

У сучасних реаліях функціонування спорту, коли рівень спортивних результатів висуває граничні вимоги до людського організму, застосування стрибкоподібного планування у підготовці спортсменів спричиняє виснаження резервних можливостей організму спортсменів [4], що вимагає від науковців пошуку нових підходів до планування компонентів навантаження у підготовці спортсменів у силових видах спорту. Одним з таких підходів може бути планування компонентів навантаження у групах вправ, що було обґрунтовано рядом дослідників у важкій атлетиці [1, 8].

Метою даного **дослідження** є удосконалення фізичної підготовленості спортсменів у класичному пауерліфтингу на етапі підготовки до вищих досягнень на основі використання планування компонентів навантаження в групах вправ.

Матеріал та методи дослідження. Для розв'язання поставленої мети нами були використані наступні методи дослідження: теоретичний аналіз і узагальнення даних науково-методичної літератури та інформаційної мережі Інтернет; документальний метод; педагогічне спостереження; педагогічний експеримент; методи математичної статистики.

Учасники.

Загальна кількість спортсменів включала 20 осіб (по 10 осіб у експериментальній та контрольній групах), середній вік яких склав 20,21±1,87 роки. Спортсменів було розподілено на дві рівноцінні групи для проведення дослідження. Кожна група включала по 5 майстрів спорту України та по 5 кандидатів у майстри спорту України. Всі спортсмени були проінформовані щодо умов проведення експерименту та дали згоду на обробку персональних даних.

Організація дослідження.

Спортсмени контрольної групи займалися за Навчальною програмою для Дитячо-юнацьких спортивних шкіл з пауерліфтингу [5], а експериментальної групи – за авторською програмою [11]. Учасники дослідження займалися у групах підготовки до вищих досягнень на базі КДЮСШ імені Юрія Кутенка (м. Львова, м. Борислав), ДЮСШ Яворів та КОДЮСШ (м. Хуст) з нормою тижневого режиму навчально-тренувальної роботи 32 годин. Дослідження було проведено в період з 12 березня по 23 вересня 2019 р. Загальна тривалість педагогічного експерименту склала 6 місяців. Програми підготовки спортсменів у класичному пауерліфтингу на етапі підготовки до вищих досягнень передбачала загальний обсяг навчально-тренувальної роботи для спортсменів склав 832 годин. Програми підготовки спортсменів експериментальних та контрольних груп були ідентичні за структурою, засобами та методами підготовки. Відсотковий розподіл між структурними розділами програм підготовки для експериментально та контрольної групи був ідентичним та представлений у **таблиці 1**.

Програми підготовки спортсменів експериментальної та контрольної групи відрізнялися показниками обсягу навантаження. Так, в програмі спортс-

Таблиця 1 – Структура програм підготовки для пауерліфтерів контрольної та експериментальної груп на етапі підготовки до вищих досягнень у піврічному макроциклі

№ п/п	Розділ програмного матеріалу	Кількість годин	% від загального обсягу
1	Фізична підготовка	298	35,82
2	Технічна підготовка	165	19,83
3	Теоретична підготовка	80	9,62
4	Психічна підготовка	103	12,38
5	Тактична підготовка	60	7,21
6	Відновні заходи	96	11,54
7	Контроль	12	1,44
8	Змагальна діяльність	18	2,16
Разом		832	100

менів експериментальної групи загальна кількість піднімань штанги у макроциклі склала 8,4 тис. разів, а у представників контрольної – 12,3 тис. разів. Показники кількості піднімань штанги в зоні інтенсивності 90–100 % від максимального результату у представників різних груп, показники відносної інтенсивності груп вправ у різних періодах не значно відрізняються у програмах підготовки спортсменів різних груп. Таким чином, авторська програма підготовки відрізняється від стандартної за показниками компонентів навантаження в сторону зменшення показників сумарного навантаження (кількості піднімань штанги) (**табл. 2**).

Таблиця 2 – Показники навантаження в річній підготовці спортсменів контрольної та експериментальної групи на етапі підготовки до вищих досягнень

Компоненти навантаження	Показники	
	КГ	ЕГ
Кількість піднімань штанги, тис. разів	12,3	8,4
Кількість піднімань штанги в зоні інтенсивності 90–100 % від максимального результату, %	3,7	3,8
Загальна відносна інтенсивність у підготовчому/ змагальному/ перехідному періоді, %	68,0 75,25 58,8	67,8 75,7 58,4
Відносна інтенсивність присідань у підготовчому/ змагальному/ перехідному періоді, %	68,6 75,1 58,5	68,6 75,4 58,2
Відносна інтенсивність жимових вправ у підготовчому/ змагальному/ перехідному періоді, %	68,0 77,2 60,0	67,7 77,0 58,9
Відносна інтенсивність тягових вправ у підготовчому/ змагальному/ перехідному періоді, %	67,4 74,3 58,0	67,0 74,7 58,0
Співвідношення ЗФП, ДФП і СФП, %	10:10:80	

***Примітки*:** КГ – контрольна група; ЕГ – експериментальна група; ЗФП – загальна фізична підготовка; ДФП – допоміжна фізична підготовка; СФП – спеціальна фізична підготовка

Незважаючи на близькі показники інтенсивності навантаження у різних періодах макроциклу у авторській та стандартній програмах, відмінним у програмах є підхід до планування обсягу та інтенсивності навантаження в мікроциклах підготовки. Побудова підготовки спортсменів контрольної групи базувалась на стрибкоподібному плануванні компонентів навантаження у різних за спрямованістю мікроциклах. В програмі підготовки спортсменів контрольної групи мезоцикли включали мікроцикли, обсяг та інтенсивність навантаження у яких були ідентичні у всіх групах вправ.

В основу авторської програми підготовки пауерліфтерів на етапі підготовки до вищих досягнень було покладено планування обсягу та інтенсивності навантаження в різних групах вправ відповідно до спрямованості мікроциклів (**рис. 1**). На рисунку 1 наведено фрагмент авторської програми, що базувалась на плануванні компонентів навантаження в різних групах вправ в мікроциклах базового мезоциклу.

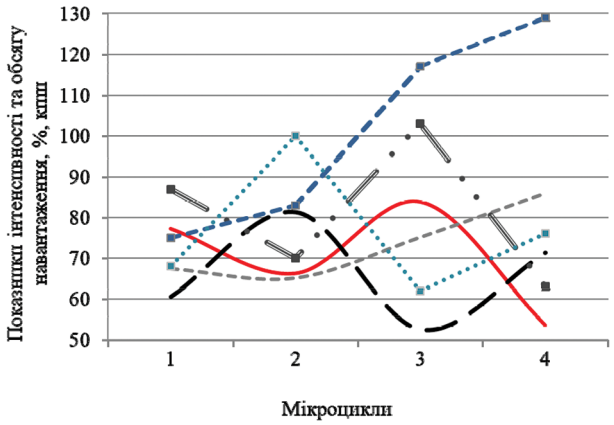


Рис. 1. Динаміка відносної інтенсивності та кількості піднімань штанги у групах вправ в ударних мікроциклах базового мезоциклу підготовчого періоду пауерліфтерів експериментальної групи на етапі підготовки до вищих досягнень:

– інтенсивність у жимових вправах;
– інтенсивність у тягових вправах;
– інтенсивність у присіданнях;
– кількість піднімань штанги у тягових вправах;
– кількість піднімань штанги у присіданнях;
– кількість піднімань штанги у жимових вправах.

Серед різних груп вправ, що складають основу програм підготовки спортсменів у класичному пауерліфтингу найбільші адаптаційні зсуви в організмі спортсменів відбуваються під впливом тягових вправ, а найменші викликають жимові вправи. Це пов'язано із кількістю м'язових груп, що залучаються в процесі виконання вправ. Такий підхід до побудови підготовки спортсменів, що було використано в програмі експериментальної групи, дозволяє враховувати тривалість адаптаційних змін та відновних процесів, що виникають під впливом різних груп вправ на основі окремого планування компонентів навантаження в різних групах вправ.

З метою визначення рівня фізичної підготовленості пауерліфтерів було проведено педагогічне тестування (**табл. 3**). Підбір тестів відбувався на основі рекомендації контрольно-перевідних нормативів, що зазначені в Навчальній програмі для Дитячо-юнацьких спортивних шкіл з пауерліфтингу. З метою нівелювання впливу сторонніх факторів на фізичну підготовленість спортсменів проведення тестування до та після експерименту було проведено в один час. Перед тестуванням спортсмени виконували комплекс загальнорозвиваючих вправ.

Таблиця 3 – Перелік педагогічних тестів для визначення фізичної підготовленості пауерліфтерів на етапі підготовки до вищих досягнень

№ п/п	Тест	Фізична якість
1.	Підтягування на перекладині, к-ть повторень	Максимальна сила
2.	Біг 30 м з високого старту, с	Бистрість
3.	Стрибки у висоту з місця (вимірюється за допомогою стрічки Абалакова), см	Вибухова сила
4.	Нахил тулуба вперед з положення сидячи, см	Гнучкість

Експеримент за характером був порівняльний, що базувався на аналізі та співставленні показників фізичної підготовленості пауерліфтерів контрольної та експериментальної груп до та після експерименту.

Статистичний аналіз.

Отримані результати були проаналізовані за допомогою *Statistical* analysis software *IBM SPSS* Statistics 20. З метою проведення аналізу на нормальність розподілу було використано критерій Шапіро-Уілка. Для виявлення достовірності відмінностей у показниках за результатами тестів для визначення рівня фізичної підготовленості та результативності змагальної діяльності спортсменів до початку та після експерименту було використано Т-критерій Вілкоксона та t-критерій Стьюдента, а між групові відмінності було проаналізовано за допомогою критерію Манна-Уітні та t-критерій Стьюдента. Достовірність відмінностей було визначено як показник при рівні значимості $p < 0,05$.

Результати дослідження. За результатами впровадження в тренувальний процес авторської та стандартної програм підготовки спортсменів на етапі підготовки до вищих досягнень визначено динаміку показників фізичної підготовленості спортсменів контрольної та експериментальної груп.

Упровадження авторської програми у тренувальний процес дозволило виявити достовірні відмінності ($p<0,05$) у показниках фізичної підготовленості пауерліфтерів експериментальної групи на етапі підготовки до вищих досягнень до та після експерименту (**табл. 4**). До початку експерименту достовірних відмінностей у показниках фізичної підготовленості серед спортсменів контрольної та експериментальної груп не виявлено.

Після педагогічного експерименту встановлено наявність достовірних відмінностей ($p<0,05$) між показниками спортсменів експериментальної та контрольної груп у тестах «Підтягування на перекладині» та «Стрибки у висоту з місця (вимірюється за допомогою стрічки Абалакова)». У тестах «Біг 30 м з високого старту» та «Нахил тулуба вперед з положення сидячи» між показниками спортсменів експериментальної та контрольної груп не виявлено достовірних відмінностей ($p>0,05$).

У результаті експерименту виявлено достовірне збільшення показників фізичної підготовленості серед спортсменів експериментальної та контрольної груп при рівні достовірності $p<0,05$ у всіх досліджуваних за трьома тестами з чотирьох. Достовірних показників приросту фізичної підготовленості серед спортсменів контрольної та експериментальної груп не виявлено у тесті «Біг 30 м з високого старту» ($p>0,05$).

Таблиця 4 – Відмінності у фізичній підготовленості спортсменів експериментальної та контрольної груп до та після педагогічного експерименту на етапі підготовки до вищих досягнень

Тести	До експерименту			Після експерименту		
	КГ (n = 10)	ЕГ (n = 10)	p КГ-ЕГ	КГ (n = 10)	ЕГ (n = 10)	p КГ-ЕГ
	$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$		$\bar{x} \pm SD$	$\bar{x} \pm SD$	
Підтягування на перекладині, к-ть повторень	9,11±0,73	9,37±0,68	>0,05	11,24±1,22*	14,37±0,97*	<0,05
Біг 30 м з високого старту, с	4,28±0,35	4,24±0,18	>0,05	4,21±0,11	4,18±0,18	>0,05
Стрибки у висоту з місця, см	59,16±2,20	60,03±3,70	>0,05	64,02±3,12*	71,32±2,65*	<0,05
Нахил тулуба вперед з положення сидячи, см	10,52±0,43	11,01±0,27	>0,05	13,32±0,03*	14,01±1,11*	>0,05

Примітки: $\bar{x}$ – середнє значення, *SD* – квадратичне відхилення; КГ – контрольна група; ЕГ – експериментальна група; *p* – достовірність відмінностей між експериментальною та контрольною групами; * – достовірність відмінностей до та після експерименту ($p<0,05$)

Дискусія. Велика кількість науковців стверджують, що сучасна система підготовки спортсменів у пауерліфтингу повинна бути спрямована на зменшення негативних наслідків інтенсифікації навантаження на здоров'я спортсменів [2, 4, 8]. Відповідно до досліджень ряду науковців показники інтенсивності в зоні 90-100% на рівні 3,5-4,0% дозволяють забезпечити підвищення рівня підготовленості спортсменів [3, 7]. Разом з тим, експериментальних даних щодо показників обсягу навантаження пауерліфтерів на етапі підготовки до вищих досягнень нами не було виявлено. Враховуючи це нами було запропоновано зменшити загальний обсяг річного навантаження та впровадити планування компонентів навантаження в різних вправах у авторській програмі підготовки пауерліфтерів на етапі підготовки до вищих досягнень та проведено експериментальне обґрунтування її ефективності [11].

Отримані в результаті педагогічного експерименту результати дозволяють зробити висновок про ефективність обох програм підготовки спортсменів у класичному пауерліфтингу на етапі підготовки до вищих досягнень. Оскільки в результаті педагогічного експерименту достовірні показники приросту виявлено в трьох показниках фізичної підготовленості як в контрольній, так і в експериментальній групах.

Разом з тим, аналіз показників фізичної підготовленості пауерліфтерів на етапі підготовки до вищих досягнень до та після експерименту свідчить про те, що позитивний ефект від впровадження програм підготовки є вищим серед представників експериментальної групи у двох педагогічних тестах. Так, в результаті експерименту показники приросту у підтягуванні на перекладині серед спортсменів контрольної групи склав 18,95%, а серед представників експериментальної групи даний показник є значно вищим – 34,79%. У стрибках у висоту з місця приріст результатів у спортсменів експериментальної групи склав 15,83%, а у пауерліфтерів контрольної групи показник приросту у стрибках у висоту з місця на 8,24% менший ніж у експериментальній. А ось у тесті нахил тулуба вперед з положення сидячи показники прирості у спортсменів експериментальної та контрольної груп близькі і дорівнюють 21,02% у представників контрольної групи та 21,48% – у пауерліфтерів експериментальної групи.

Результати дослідження дозволяють підтвердити вищу ефективність авторської програми підготовки, а отже планування компонентів навантаження в різних групах вправ дозволяє достатній рівень адаптаційних зсувів в організмі спортсменів для підвищення підготовленості та спортивних результатів на фоні зменшення показників загального обсягу навантаження у річній підготовці.

Висновки

1. У результаті педагогічного експерименту виявлено наявність достовірних відмінностей ($p<0,05$) у показниках спортсменів контрольної та експериментальної групи до та після експерименту у двох тестах з чотирьох. Достовірні відмінності між показниками фізичної підготовленості спортсменів контрольної та експериментальної груп після експерименту виявлено у тестах, що спрямовані на визначення рівня розвитку силових можливостей. У тестах «Біг 30 м з високого старту» та «Нахил тулуба вперед з положення сидячи» між показниками спортсменів експериментальної та контрольної груп не виявлено достовірних відмінностей ($p>0,05$).
2. Установлено, що в результаті педагогічного експерименту у спортсменів експериментальної та контрольної груп виявлено достовірні ($p<0,05$) показники приросту фізичної підготовленості у трьох тестах. У тесті «Біг 30 м з високого старту» ($p>0,05$) достовірні показники приросту у представників обох груп після педагогічного експерименту відсутні. Показники приросту фізичної підготовленості за тестами «Підтягування на перекладині» та «Стрибки у висоту з місця (вимірюється за допомогою стрічки Абалакова)» у спортсменів експериментальної групи є вищими ніж у представників контрольної групи, що підтверджує вищу ефективність авторської програми підготовки пауерліфтерів на етапі підготовки до вищих досягнень.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з експериментальним обґрунтуванням програм підготовки пауерліфтерів на різних етапах багаторічної підготовки.

References

1. Tovstonoh O, Roztorhui M, Zahura F, Vynogradskyi B. Experimental substantiation of teaching algorithm of technique in weightlifting and powerlifting competitive exercises. *Journal of Physical Education and Sport*. 2015; 15(2): 319-23.
2. Androulakis-Korakakis P, Fisher J, Kolokotronis Androulakis-Korakakis PP. Reduced Volume 'Daily Max' Training Compared to Higher Volume Periodized Training in Powerlifters Preparing for Competition–A Pilot Study. *Sports (Basel)*. 2018; 6(3): 86. doi: 10.3390/sports6030086
3. Dankel SJ, Counts BR, Barnett BE, Buckner SL, Abe T, Loenneke JP. Muscle adaptations following 21 consecutive days of strength test familiarization compared with traditional training. *Muscle & Nerve.* 2017; 56: 307-314. doi: 10.1002/mus.25488

4. Bengtsson V, Berglund L, Aasa U. Narrative review of injuries in powerlifting with special reference to their association to the squat, bench press and deadlift. *BMJ Open Sport & Exercise Medicine*. 2018; 4: e000382. doi: 10.1136/bmjsem-2018-000382
5. Kapko IO, Bazayev SG, Oleshko VG. Pauerliftyng. *Navchalna programa dlya dytyacho-yunatskykh sportyvnykh shkil* [Powerlifting. Curriculum for children and youth sports schools]. Kyiv: Derzh sluzhba molodi ta sportu Ukrayiny, Resp nauk-metod kab, Federatsiya pauerliftyngu Ukrayiny; 2013. 94 s. [Ukrainian]
6. Mattocks K, Buckner S, Jesse M, Dankel JS, Mouser JG, Loenneke PJ. Practicing the test produces strength equivalent to higher volume training. *Medicine* & *Science* in *Sports* & *Exercise*. 2015; 49: 1945-1954. doi: 10.1249/MSS.0000000000001300
7. Pritchard H, Keogh J, Barnes M, McGuigan M. Effects and mechanisms of tapering in maximizing muscular strength. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2015; 37: 72-83. doi: 10.1519/SSC.0000000000000125
8. Zourdos M, Dolan C, Quiles J, Klemp A. Efficacy of daily one-repetition maximum squat training in well-trained lifters. *Medicine* & *Science* in *Sports* & *Exercise*. 2015; 47: 940. doi: 10.1249/01.mss.0000479287.40858.b7
9. Helms E, Storey A, Cross M, R Brown S. RPE and Velocity relationships for the back squat, bench press, and deadlift in powerlifters. *The Journal of Strength & Conditioning Research*. 2017; 31: 292-297. doi: 10.1519/JSC.0000000000001517
10. Kompf J, Arandjelovic O. The Sticking Point in the Bench Press, the Squat, and the Deadlift: Similarities and Differences, and Their Significance for Research and Practice. *Sports medicine*. 2017; 47(4): 631-640. doi: 10.1007/s40279-016-0615-9
11. Verbovyy VP, Roztorguy MS. Struktura ta zmist programy pidgotovky sportsmeniv u klasychnomu pauerliftyngu na etapi pidgotovky do vyshchykh dosyagnen [The structure and content of the training program for athletes in classical powerlifting at the stage of preparation for higher achievements]. *Naukovyy chasopys Natsionalnogo pedagogichnogo universytetu MP Dragomanova. Seriya 15. Naukovo–pedagogichni problemy fizychnoyi kultury (fizychna kultura i sport).* 2020; 3(123): 24-29. [Ukrainian] doi: 10.31392/NPU-nc.series15.2020.3(123).04

УДК 796.015.6:796.894

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЯ ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ СПОРТСМЕНОВ В КЛАССИЧЕСКОМ ПАУЭРЛИФТИНГЕ НА ЭТАПЕ ПОДГОТОВКИ К ВЫСШИМ ДОСТИЖЕНИЯМ НА ОСНОВЕ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ПЛАНИРОВАНИЯ КОМПОНЕНТОВ НАГРУЗКИ В ГРУППОВЫХ УПРАЖНЕНИЯХ

Розторгуй М. С., Товстоног О. Ф., Смучок В. Э., Шандригось В. И., Селецький И. В.

Резюме. Несмотря на активное развитие классического пауэрлифтинга в течение последних десятилетий, построение подготовки спортсменов в данном дивизионе происходила на основе научных достижений исследователей в экипировочном пауэрлифтинге, которые базировались на скачкообразном планировании показателей объема и интенсивности нагрузки в структурных элементах, что возрастали по мере повышения квалификации спортсменов. Учитывая невозможность использования значительных показателей объема и интенсивности в классическом пауэрлифтинге, актуальность приобретает изучение путей совершенствования построения подготовки пауэрлифтеров различной квалификации.

Цель – совершенствования физической подготовленности спортсменов в классическом пауэрлифтинге на этапе подготовки к высшим достижениям на основе использования планирования компонентов нагрузки в групповых упражнениях.

Для реализации поставленной цели были использованы такие методы: теоретический анализ и обобщение данных научно-методической литературы и всемирной информационной сети Интернет; документальный метод, педагогическое наблюдение; педагогический эксперимент; методы математической статистики. В результате исследования установлено, что планирование компонентов нагрузки в различных группах упражнений в микроциклах в соответствии с их направленностью в макроцикле спортсменов в классическом пауэрлифтинге на этапе подготовки к высшим достижениям позволяет уменьшить общий объем нагрузки и обеспечить рост уровня подготовленности спортсменов.

По результатам педагогического эксперимента у пауэрлифтеров на этапе подготовки к высшим достижениям подтверждено наличие достоверных показателей прироста физической подготовленности в трех из четырех тестов. В тесте «Бег 30 м с высокого старта» отсутствуют достоверные показатели прироста после эксперимента. В тестах, направленных на определение уровня силовых возможностей показатели у спортсменов экспериментальной группы, являются выше, чем у представителей контрольной группы. Это позволяет сделать вывод о высокой эффективности программы подготовки, по которой тренировались пауэрлифтеры экспериментальной группы на этапе подготовки к высшим достижениям.

Ключевые слова: объем, интенсивность, пауэрлифтеры, система подготовки, физические качества.

UDC 796.015.6:796.894

Improvement of Physical Preparedness of Athletes in Classic Powerlifting at the Stage of Preparation for Higher Achievements Using Load Components Planning in Exercise Groups

Roztorhui M., Tovstonoh O., Smuchok V., Shandrygos V., Seletskyi I.

Abstract. Despite the active development of classical powerlifting in recent decades, the construction of training athletes in this division was based on the scientific achievements of researchers in equipment powerlifting, based on abrupt planning of sports volume and intensity of increasing load in the structural. Taking into account the impossibility of using significant indicators of volume and intensity in classical powerlifting, it is important to study ways to improve the construction of training powerlifters of different qualifications.

The purpose of the study was to substantiate the effectiveness of the application of load component planning in groups of exercises in building the training of athletes in classical powerlifting at the stage of preparation for higher achievements.

Material and methods. To achieve this goal we used theoretical analysis and generalization of data from scientific and methodological literature and the world information network Internet; documentary method; pedagogical observation; pedagogical experiment; methods of mathematical statistics. Based on the analysis of existing scientific knowledge and best practices, the need to find ways to improve training programs for athletes in classical powerlifting at the stage of preparation for higher achievements as one of the most important structural elements of athletes' athletic potential was substantiated.

Results and discussion. As a result of the pedagogical experiment, there were significant differences in the performance of athletes of the control and experimental groups before and after the experiment in two of the four tests. Significant differences between the indicators of physical fitness of athletes in the control and experimental groups after the experiment were found in tests aimed at determining the level of development of strength capabilities. In two tests we found no significant differences between the indicators of the athletes of the experimental and control groups.

Conclusion. The results of pedagogical experiment revealed reliable indicators of growth of physical fitness in three tests in athletes of experimental and control group. There were no reliable growth rates in both groups after the pedagogical experiment in the test "Running 30 m from a high start". The indicators of growth of physical fitness in the tests "Pull-up on the crossbar" and "Jumping from a place" in the athletes of the experimental group were higher than in the control group, which confirmed the higher efficiency of the author's powerlifters training program.

Conclusion. Thus, planning load components in different groups of exercises in microcycles in accordance with their focus in the training of powerlifters in preparation for higher achievements allowed ensuring a sufficient level of adaptive shifts to increase athletes preparedness on the background of reducing the total annual load.

Keywords: volume, intensity, powerlifters, training system, physical qualities.

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

Стаття надійшла 23.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування