

ISSN 2226-2008



ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (185)/2023

ISSN 2226-2008

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (185)



Видавничий дім
«Гельветика»
2023

Свідоцтво про державну реєстрацію друкованого засобу масової інформації КВ № 22730-12630ПР від 12.04.2017 р.,
видане Міністерством юстиції України

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «Б»
(галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина»,
226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія») згідно з наказами Міністерства освіти і науки
України № 894 від 10.10.2022 р. (додаток 2) та № 185 від 20.02.2023 р. (додаток 4).

Засновник і видавець – Одеський національний медичний університет

Одеський медичний журнал

№ 4 (185) 2023

Заснований у 1926 році, поновлений у 1997 році

Головний редактор

Академік НАМН України, лауреат Державної премії України,
доктор медичних наук, професор В. М. ЗАПОРОЖАН

Науковий редактор

Професор П. Б. АНТОНЕНКО

Відповідальний секретар

Доцент І. В. ЮРЧЕНКО

Редакційна колегія

П. Б. Антоненко, М. Л. Аряєв, В. О. Гельмбольдт, Л. С. Годлевський, М. Я. Головенко, В. Н. Горохівський, Б. П. Громовик,
В. В. Грубнік, О. В. Деньга, Б. С. Запороженко, М. М. Лебедюк, В. Г. Марічерета, С. М. Марчишин, В. В. Ніколаєвський,
Я. В. Рожковський, Нінель Ревенко, Г. С. Сенаторова, А. С. Сон, Л. М. Унгурян, С. А. Шнайдер

Редакційна рада

П.-А. Абрахамссон – Університетська клініка Лундського університету (Швеція), А. Бортківіч – Інститут медицини праці
ім. Нофера (Лодзь, Польща), І. І. Гук – Віденський медичний університет (Австрія), А. Д. Клісарова – Варненський медичний
університет (Болгарія), М. П. Ландіні – Болонський університет (Італія), В. Скрипаріу – Університет медицини та фармації
імені Г. Попа (Ясси, Румунія), Д. Уїтлі – BioMedES (Велика Британія), Р. Хусс – Університетська клініка Аугсбургського уні-
верситету (Німеччина), В. Чупіна – Університет «Овідіус» (Констанца, Румунія)

Друкується за рішенням Вченої ради Одеського національного медичного університету,
протокол № 4 від 28.12.2023 р.

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2023-4

© Одеський національний медичний університет, 2023

ISSN 2226-2008

THE ODESA NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

ODES'KIJ MEDICHIJ ZURNAL

№ 4 (185)



Publishing House
"Helvetica"
2023

Certificate about state registration of printed mass media KB № 22730-12630IIP from 12.04.2017,
given out by the Ministry of Justice of Ukraine

“The Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “B”
(branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 “Pharmacy, industrial pharmacy”,
228 “Pediatrics”) according to the Orders of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 894 dated 10.10.2022
(appendix 2) and No. 185 dated 20.02.2023 (appendix 4).

The founder and publisher of “The Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

Odes'kij medicnij zurnal

№ 4 (185) 2023

Founded in 1926, refounded in 1997

Editor-in-chief

Academician of NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner,
MD, Professor V. M. ZAPOROZHAN

Science Editor

Professor P. B. ANTONENKO

Executive Secretary

Associate Professor I. V. YURCHENKO

Editorial Board

P. B. Antonenko, M. L. Ariaiev, V. O. Helmboldt, L. S. Hodlevskyi, M. Ya. Holovenko, V. N. Horokhivskyi, B. P. Hromovyk,
V. V. Hrubnik, O. V. Denha, B. S. Zaporozhchenko, M. M. Lebedyuk, V. G. Marichereda, S. M. Marchyshyn, V. V. Nikolaievskyi,
Ya. V. Rozhkovskyi, Ninel Revenco, G. S. Senatorova, A. S. Son, L. M. Unhurian, S. A. Shnaider

Editorial Council

P.-A. Abrahamsson – Lund University Hospital (Sweden), A. Bortkiewicz – Nofer Institute of Occupational Medicine (Lodz,
Poland), I. I. Guk – Medical University of Vienna (Austria), A. D. Klisarova – Medical University of Varna (Bulgaria),
M. P. Landini – University of Bologna (Italy), R. Huss – University Hospital Augsburg (Germany), V. Ciupina – Ovidius University
of Constanta (Romania)

Recommended for publication by the Odesa National Medical University of Ministry of Health of Ukraine Scientific Board
on 28 December of 2023, protocol № 4

Websites: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

ISSN 2226-2008

DOI 10.32782/2226-2008-2023-4

© The Odesa National Medical University, 2023

ЗМІСТ

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

Я. С. Войченко, О. Г. Родинський ЗАКОНОМІРНОСТІ У ТРИВОЖНІЙ АКТИВНОСТІ ЩУРІВ ЮНОГО ТА СЕРЕДНЬОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ.....	9
В. О. Шевченко НЕЙТРОФІЛЬНО-ЛІМФОЦИТАРНЕ ТА ЛІМФОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ БЛОКАТОРА ТРОМБІНУ ДАБІГАТРАНУ ЕТЕКСИЛАТУ.....	14
М. Л. Байда, З. Л. Сольвар ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ КОМПОНЕНТІВ ГУМОРАЛЬНОЇ ТА КЛІТИННОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У КРОВІ МУРЧАКІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ.....	18
О. І. Тірон МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ГІПЕРОСМОЛЯРНИХ РОЗЧИНІВ ЛАКТОПРОТЕЇНУ ІЗ СОРБИТОЛОМ АБО НАЕС-LX-5 %.....	21
С. А. Шнайдер, І. В. Савицький ЗМІНИ СЕКРЕЦІЇ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ.....	27

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

А. Л. Філіпюк, О. Й. Комариця СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ	32
Р. А. Чижма, Р. А. Москаленко ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ З ПАТОЛОГІЧНОЮ БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЄЮ.....	35
А. О. Савельєв ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІЧОГО НАСЕЛЕННЯ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ.....	41
О. В. Востротін, Т. А. Літовченко ВПЛИВ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ НЕГЛЕКТУ.....	45
В. І. Величко, Д. О. Лагода, Г. О. Пенчо, Я. І. Бажора КОНТРОЛЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНСУЛІНОВОЇ ПОМПИ: ДОСВІД ЛІКАРІВ ОДЕСИ.....	48
V. Loskutova, V. G. Marichereda, T. Ia. Moskalenko, R. G. Bichevska, N. A. Bykova DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF METALLOPROTEINASE ACTIVITY IN THE PREGRAVID PERIOD AND DURING PREGNANCY IN WOMEN WITH A HISTORY OF HEPATOBILIARY DISEASES.....	52
Д. М. Щурко, М. І. Щурко, В. В. Малюк ПРОГНОСТИЧНІ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ.....	56
О. О. Якименко, К. С. Чернишова, В. М. Бондар КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ.....	61

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

- Ю. І. Карпенко, М. С. Майстренко
РОЛЬ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ:
ОСНОВИ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....69
- Ф. В. Гладких
БЕЗКЛІТИННІ БІОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ: ФОКУС НА КОНДИЦІОНОВАНІ СЕРЕДОВИЩА
МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН.....75

НОВІ МЕТОДИ І ТЕХНОЛОГІЇ

- D. L. Feinendegen, S. Y. Feinendegen, V. V. Grubnik
VERSATILITY AND REFINEMENTS OF V/Y PERFORATOR FLAPS
FOR FACIAL RECONSTRUCTION.....83
- М. О. Чиж, Г. О. Ковальов, Г. В. Шустакова, Ю. В. Фоменко, Е. Ю. Гордієнко
МЕТОДИКА ТЕПЛОВІЗІЙНОГО КОНТРОЛЮ ТЕМПЕРАТУРНИХ ПОЛІВ
НА ШКІРІ ПРИ КРІОАБЛЯЦІЇ.....88

ФАРМАКОЛОГІЯ І ФАРМАЦІЯ

- І. О. Шишкін, О. В. Нікітін, В. О. Гельмбольдт
ІДЕНТИФІКАЦІЯ АМОНІЄВИХ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ
ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ.....94

МЕДИЧНА ОСВІТА

- Є. В. Опря, П. П. Єрмуракі, Т. М. Чернова, П. І. Горячев, К. К. Белогрудова, О. Ю. Донець
ЗАПОБІГАННЯ КОНФЛІКТАМ ТА ЇХ ВИРІШЕННЯ НА ЗАНЯТТЯХ
У МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ.....99
- І. Л. Чухрай, М. М. Нечипір, Д. Т. Грушковська, І. Я. Городецька, О. М. Корнієнко
ДОСЛІДЖЕННЯ НАМІРІВ ПРОФЕСІЙНОЇ РЕАЛІЗАЦІЇ СТАРШОКУРСНИКІВ
ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО
МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО.....103

CONTENTS

THEORY AND EXPERIMENT

Ya. S. Voychenko, O. G. Rodinsky PATTERNS OF ANXIOUS ACTIVITY IN YOUNG AND MIDDLE-AGED RATS UNDER EXPERIMENTAL HYPERTHYROXINEMIA.....	9
V. O. Shevchenko NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE AND LYMPHOCYTE-TO-MONOCYTE RATIO IN THE PERIPHERAL BLOOD OF RATS WITH SECONDARY CHRONIC CARRAGEENAN INFLAMMATION AFTER ADMINISTRATION OF THE THROMBIN BLOCKER DABIGATRAN ETEXILATE.....	14
M. L. Baida, Z. L. Solvar CHARACTERISTICS OF INDIVIDUAL COMPONENTS OF THE HUMORAL AND CELLULAR LINKS OF IMMUNITY IN THE BLOOD OF GUINEA PIGS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS.....	18
O. I. Tiron WHITE RATS' THYROID GLAND MORPHOLOGICAL STATE AFTER HYPEROSMOLAR SOLUTIONS OF LACTOPROTEIN WITH SORBITOL OR HAES-LX-5% ADMINISTRATION.....	21
S. A. Shnaider, I. V. Savytskyi THYROID HORMONES SECRETION CHANGES IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CHRONIC STRESS.....	27

CLINICAL PRACTICE

A. L. Filipyuk, O. Y. Komarytsia LIVER STEATOSIS AS A PROGNOSTIC FACTOR OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE	32
R. A. Chyzhma, R. A. Moskalenko IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF OVARIAN CANCER WITH PATHOLOGICAL BIOMINERALIZATION.....	35
A. O. Saveliev EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PROSTATE CANCER IN THE MALE POPULATION OF THE ODESA REGION.....	41
O. V. Vostrotin, T. A. Litovchenko THE IMPACT OF REHABILITATION MEASURES ON THE LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH UNILATERAL NEGLECT.....	45
V. I. Velychko, D. O. Lahoda, G. O. Pencho, Ya. I. Bazhora CONTROL OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN USING AN INSULIN PUMP: THE EXPERIENCE OF ODESA DOCTORS.....	48
V. Loskutova, V. G. Marichereda, T. Ia. Moskalenko, R. G. Bichevska, N. A. Bykova DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF METALLOPROTEINASE ACTIVITY IN THE PREGRAVID PERIOD AND DURING PREGNANCY IN WOMEN WITH A HISTORY OF HEPATOBILIARY DISEASES.....	52
D. M. Shchurko, M. I. Shchurko, V. V. Malyuk PROGNOSTIC CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL RISK FACTORS OF ANTENATAL DEATH OF A FETUS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS.....	56
O. O. Yakymenko, K. S. Chernyshova, V. M. Bondar CORRECTION OF LIPID METABOLISM DISORDERS IN THE COMPLEX TREATMENT OF YOUNG HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OVERWEIGHT AND OBESITY.....	61

LITERATURE REVIEW

- Yu. I. Karpenko, M. S. Maistrenko
THE ROLE OF CARDIAC STRUCTURAL REMODELING UNDER ATRIAL FIBRILLATION:
IMAGING BASICS FOR PREDICTING RECURRENCE (LITERATURE REVIEW).....**69**
- F. V. Hladkykh
CELL-FREE BIOLOGICS: FOCUS ON MESENCHYMAL STEM CELL CONDITIONED MEDIA.....**75**

NEW METHODS AND TECHNOLOGIES

- D. L. Feinendegen¹, S. Y. Feinendegen, V. V. Grubnik
VERSATILITY AND REFINEMENTS OF V/Y PERFORATOR FLAPS
FOR FACIAL RECONSTRUCTION.....**83**
- M. O. Chyzh, H. O. Kovalov, H. V. Shustakova, Yu. V. Fomenko, E. Yu. Gordiyenko
THE PROCEDURE OF THERMAL IMAGING CONTROL OF THE TEMPERATURE FIELDS
ON THE SKIN DURING CRYOABLATION.....**88**

PHARMACOLOGY AND PHARMACY

- I. O. Shyshkin, O. V. Nikitin, V. O. Gelmboldt
IDENTIFICATION OF AMMONIUM HEXAFLUOROSILICATES USING
CHEMICAL METHODS OF ANALYSIS**94**

MEDICAL EDUCATION

- Ye. V. Oprya, P. P. Yermuraki, T. M. Chernova, P. I. Goryachev, K. K. Bielohrudova, O. Yu. Donets
PREVENTION AND RESOLUTION OF CONFLICTS AT MEDICAL UNIVERSITY CLASSES**99**
- I. L. Chukhray, M. M. Nechypir, D. T. Hrushkovska, I. Ya. Horodetska, O. M. Korniyenko
STUDY ON THE PROFESSIONAL REALIZATION INTENTIONS OF SENIOR STUDENTS
AT THE FACULTY OF PHARMACY, DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL
MEDICAL UNIVERSITY.....**103**

ТЕОРІЯ ТА ЕКСПЕРИМЕНТ

УДК 616.441-008.61:577.175.4:616.89-008]-07-092.9

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-1>

Я. С. Войченко, <https://orcid.org/0000-0002-7371-1298>

О. Г. Родинський <https://orcid.org/0000-0002-8011-6104>

ЗАКОНОМІРНОСТІ У ТРИВОЖНІЙ АКТИВНОСТІ ЩУРІВ ЮНОГО ТА СЕРЕДНЬОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

УДК 616.441-008.61:577.175.4:616.89-008]-07-092.9

Я. С. Войченко, О. Г. Родинський

ЗАКОНОМІРНОСТІ У ТРИВОЖНІЙ АКТИВНОСТІ ЩУРІВ ЮНОГО ТА СЕРЕДНЬОГО ВІКУ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРТИРОКСИНЕМІЇ

Дніпровський державний медичний університет, Дніпро, Україна

Мета – вивчення закономірностей у тривожній активності щурів юного та середнього віку. Тварин поділили на контрольну групу та дослідну (з експериментальною гіпертироксинемією). Для відтворення моделі гіпертироксинемії проводилось додавання таблеток L-тироксину (20 мкг/добу). Для вивчення тривожної активності використали методику «піднятий хрестоподібний лабіринт». Оцінювали такі показники: ЛП, перебування у центрі установки, перебування у відкритому рукаві, перебування у закритому рукаві лабіринту, число зазірань у відкритий рукав та число зазірань вниз із нього, число переходів у закритий рукав. Тривалість перебування у відкритому рукаві хрестоподібного лабіринту була більшою у лабораторних тварин юного віку із гіпертироксинемією порівняно з групою без модельованого стану. Зовсім протилежною ситуація виявилась у щурів середнього віку – наслідки зумовлені апатією та тривожним аспектом.

Ключові слова: щури, піднятий хрестоподібний лабіринт, тривожність, гіпертироксинемія.

UDC 616.441-008.61:577.175.4:616.89-008]-07-092.9

Ya. S. Voychenko, O. G. Rodinsky

PATTERNS OF ANXIOUS ACTIVITY IN YOUNG AND MIDDLE-AGED RATS UNDER EXPERIMENTAL HYPERTHYROXINEMIA

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

The present study aims to learn patterns of anxious activity in young and middle-aged rats.

Materials and methods. Rats were put in the vivarium of Dnipro State Medical University (n=40). The distribution of experimental animals also included a division into a control group and an experimental group (with experimental hyperthyroxinemia). For the model of hyperthyroxinemia, levothyroxine tablets (20 µg/day, "Berlin-Chemie AG", Germany) were supposed to be added at 9:00 a.m. during the feeding process. To study anxiety activity, the "elevated cruciform maze" technique was used. The following indicators were evaluated: LP (latent period), stay in the installation center, stay in the open arm, stay in the closed arm of the maze, the number of looks into the open arm and the number of looks down from it, and the number of transitions into the closed arm.

Results. Results obtained at $p < 0.05$ were considered statistically significant, and data recorded at $p > 0.05$ were statistically insignificant. The duration of stay in the closed arm was longer for young and middle-aged rats without the influence of hyperthyroxinemia. The duration of stay in the open arm of the cross-shaped maze is longer in laboratory young animals with hyperthyroxinemia compared to the group without simulated conditions. Quite the opposite situation was found in middle-aged rats – such consequences are caused by apathy and an anxious aspect.

Key words: rats, elevated cruciform maze, anxiety, hyperthyroxinemia.

Вступ. Останніми роками особливу зацікавленість викликає нейрофізіологія процесів тривожності як імовірний симптомокомплекс еутиреоїдної гіпертироксинемії [1]. Тривожність є одним із найчастіших, а нерідко й одним із найяскравіших проявів клінічної картини в загальномедичній та неврологічній практиці в цілому [2]. З фізіологічної точки зору реактивний стан викликає фізіологічні зміни в організмі, що готують організм до боротьби – відступу, втечі або опору нападу [3].

З одного боку, це одна із «центральної проблем сучасної цивілізації», а з іншого – найважливіша характеристика нашого часу: їй надається значення основного «життєвого переживання сучасності» [4]. Поширеність тривожних розладів коливається від 14 до 40 % [5]. Деякі автори характеризують тривожність як «емоційний дискомфорт, почуття страху або як комбінації стану страху з однією або декількома іншими емоціями» [6]. Тому можна припустити, що тривожність є пусковою ланкою щодо зміни поведінки під час еутиреоїдної гіпертироксинемії.

Мета роботи – виявити закономірності тривожної активності за умов гіпертироксинемії.

© Я. С. Войченко, О. Г. Родинський, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Матеріали і методи дослідження. Тварин ($n=40$) поділили на контрольну групу та дослідну (з експериментальною гіпертироксинемією). Щури юного віку представлені віковою групою 100–110 днів, мали вагу 90–270 г. Щури середнього віку були 7–8-місячними з вагою 210–340 г. У процесі формування моделі гіпертироксинемії передбачалось додавання о 9:00 ранку під час процесу харчування таблеток левотироксину (20 мг/добу). Для вивчення тривожної активності щурів використали поведінкову методику «піднятий хрестоподібний лабіринт» [7]. Вважається, що дослідницька поведінка гризунів у таких умовах відображає прагнення до ознайомлення з новою обстановкою у поєднанні з обережністю та включає важливий компонент у вигляді орієнтації у просторі [8]. Піднятий хрестоподібний лабіринт представлений ареною із навхрест поставленими рукавами – 2 відкриті рукави, 2 закриті рукави довжиною 50 см, шириною 14 см, висота стінок закритих рукавів – 30 см, що створює достатнє затемнення [9]. Місце перетину рукавів (відкритий майданчик) обрали стартовим для проведення тесту, щурів розміщували хвостом до закритого рукава [10].

Оцінювали такі показники: ЛП (латентний період), перебування у центрі установки, перебування у відкритому рукаві, перебування у закритому рукаві лабіринту, число зазирань у відкритий рукав та число зазирань вниз із нього, число переходів у закритий рукав [11]. Обране поведінкове тестування дозволяло відібрати найбільш доцільну категорію тварин заради біохімічного дослідження стану антиоксидантної та прооксидантної систем головного мозку.

Дотримувались принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах. Статистичну обробку даних поведінкового тестування проводили за допомогою надбудови AtteStat (програме забезпечення MS Excel Office Home Business 2KB4Y-6N9DB-VM47K-749PV-PG3KT), використовуючи двосторонній критерій Ст'юдента та довірчі інтервали (ДІ). При $p < 0,05$ результати були статистично значні.

Результати. Порівняння даних стосовно латентного періоду (ЛП) з використанням методики «піднесений хрестоподібний лабіринт» у щурів юного віку у контрольній ($n=10$) та експериментальній ($n=10$) групах показало, що ЛП у групі контролю у середньому становив 9,4 с (95% ДІ 7,74–11,06 с), а в експериментальній – 11,4 с (95% ДІ 10,43–12,37 с) (Рис. 1). Різниця між даними виявилась статистично значною: 2 с (95% ДІ (-3,81) – (-0,19); двосторонній критерій Ст'юдента $t=2,24$; число ступенів свободи 16; $p=0,04$).

Час перебування у центрі у групі контролю становив у середньому 24 с (95% ДІ 21,22–26,78 с), а в експериментальній – 26,1 с (95% ДІ 24,5–27,7 с). Різниця між даними виявилась статистично незначною: 2,1 с (95% ДІ (-5,13) – 0,93; двосторонній критерій Ст'юдента $t=1,32$; $p=0,204$).

Час перебування у відкритому рукаві у групі контролю становив у середньому 43,5 с (95% ДІ 41,47–45,53 с), а в експериментальній – 46,7 с (95% ДІ 44,02–49,38 с). Різниця між даними виявилась статистично незначною: 3,2 с (95% ДІ (-6,33) – (-0,06); двосторонній критерій Ст'юдента $t=1,69$; $p=0,115$).

Тривалість перебування у закритому рукаві у групі контролю становила у середньому 33,9 с (95% ДІ 31,58–36,22 с), а в експериментальній – 25,1 с (95% ДІ 22,23–27,97 с). Різниця між даними виявилась статистично значною: 8,8 с (95% ДІ 5,36–12,24; двосторонній критерій Ст'юдента $t=5,55$; $p=0,00004$).

Кількість заглядань у відкритий рукав у групі контролю становила у середньому 32,5 разів (95% ДІ 29,07–35,93), а в експериментальній – 16,2 разів (95% ДІ 14,45–17,95). Різниця між даними виявилась статистично значною: 16,3 заглядань (95% ДІ 12,64–19,96; двосторонній критерій Ст'юдента $t=10,8$; $p=9,691$).

Кількість заглядань вниз з відкритих рукавів у групі контролю становила у середньому 34,2 разів (95% ДІ 31,5–36,89), а в експериментальній – 29,6 заглядань (95% ДІ 27,98–31,22). Різниця між даними виявилась статистично значною: 4,6 заглядань вниз з відкритих рукавів (95% ДІ 1,63–7,57; двосторонній критерій Ст'юдента $t=2,94$; $p=0,009$).

Порівняння даних стосовно латентного періоду з використанням методики «піднесений хрестоподібний лабіринт» у щурів середнього віку у контрольній ($n=10$) та експериментальній ($n=10$) групах свідчило про те, що ЛП в групі контролю становив у середньому 5,3 с (95% ДІ 3,3–7,24 с), а в експериментальній – 6,1 с (95% ДІ 4,47–7,73 с) (Рис. 2). Різниця між даними виявилась статистично незначною: 0,8 с (95% ДІ (-3,16) – (-1,56); двосторонній критерій Ст'юдента $t=0,65$; $p=0,523$).

Тривалість перебування у центрі в групі контролю становила у середньому 27,3 с (95% ДІ 19,93–34,67 с), а в експериментальній – 26 с (95% ДІ 21,99–30,00 с). Різниця між даними виявилась статистично незначною: 1,3 с (95% ДІ (-6,65) – (-9,25); двосторонній критерій Ст'юдента $t=0,45$; $p=0,657$).

Час у відкритому рукаві в групі контролю становив у середньому 25,3 с (95% ДІ 18,97–31,63 с), а в експериментальній – 21,4 с (95% ДІ 17,64–25,16 с). Різниця між даними виявилась статистично незначною: 3,9 с (95% ДІ (-3,05) – (-10,05); двосторонній критерій Ст'юдента $t=1,08$; $p=0,295$).

Тривалість перебування у закритому рукаві в групі контролю становила у середньому 34,1 с (95% ДІ 29,76–38,44 с), а в експериментальній – 34 с (95% ДІ 30,78–37,22 с). Різниця між даними виявилась статистично незначною: 0,1 с (95% ДІ (-4,95) – (-5,15); двосторонній критерій Ст'юдента $t=0,309$; $p=0,762$).

Кількість заглядань у відкритий рукав у групі контролю становила у середньому 10,8 (95% ДІ 8,73–12,87), а в експериментальній – 16,7 (95% ДІ 14,62–18,78). Різниця між даними виявилась статистично значною і становила 5,9 (95% ДІ (-8,63) – (-3,17); двосторонній критерій Ст'юдента $t=4,46$; $p=0,0004$).

Кількість заглядань вниз з відкритих рукавів у групі контролю становила у середньому 4,8 разів (95% ДІ 3,55–6,05), а в експериментальній – 11,2 разів (95% ДІ 9,82–12,58). Різниця між даними виявилась статистично незначною: 6,4 заглядань вниз із відкритих рукавів (95% ДІ 8,13–4,67; двосторонній критерій Ст'юдента $t=7,18$; $p=2,185$).

Під час досліду підтвердились онтогенетичні закономірності тривожної активності щурів. Одні резуль-

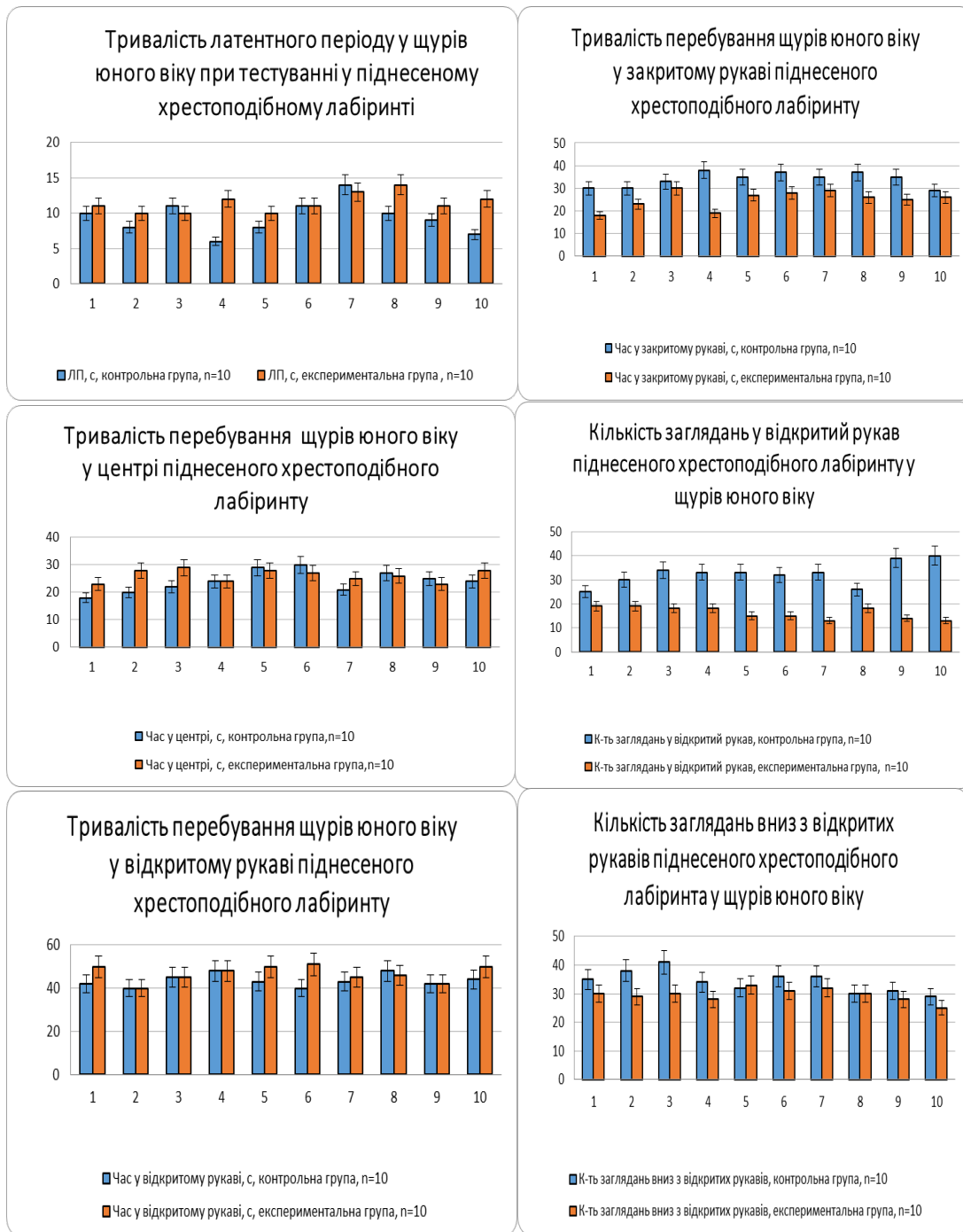


Рис. 1. Показники тривожної та орієнтовно-дослідницької активності щурів юного віку

тати доводять наявність тенденції до зростання на цьому фоні орієнтовно-дослідницької діяльності, а інші спростовують віковий аспект цього питання. Збільшення рухової активності може визначатися зниженням рівня стресу та тривожності у лабораторних тварин [12]. Проте посилення тривожності під час помірного емоційного навантаження пояснюється зниженням рівня серотоніну в гіпокампі, а надмірна тривожність за умов гострого стресу – накопиченням вмісту ГАМК і гліцину, зменшенням вмісту глутамату у гіпокампі [13].

Висновки. Отже, тривалість перебування у відкритому рукаві хрестоподібного лабіринту більша у лабораторних тварин юного віку із гіпертироксинемією порівняно з групою без модельованого стану. Імовірно, наслідки зумовлені проявами апатії. Зовсім протилежною ситуація виявилась у щурів середнього віку. Певно, пояснити такий результат можна лише тривожним станом тварин. Тривалість перебування у закритому рукаві суттєво поміж групами не відрізнялась. Дослідна активність щурів середнього віку виявлялась набагато краще у тварин з експериментальною гіпертироксинемією, у щурів юного віку – навпаки, що їм більше і притаманно з огляду на вікові особливості.

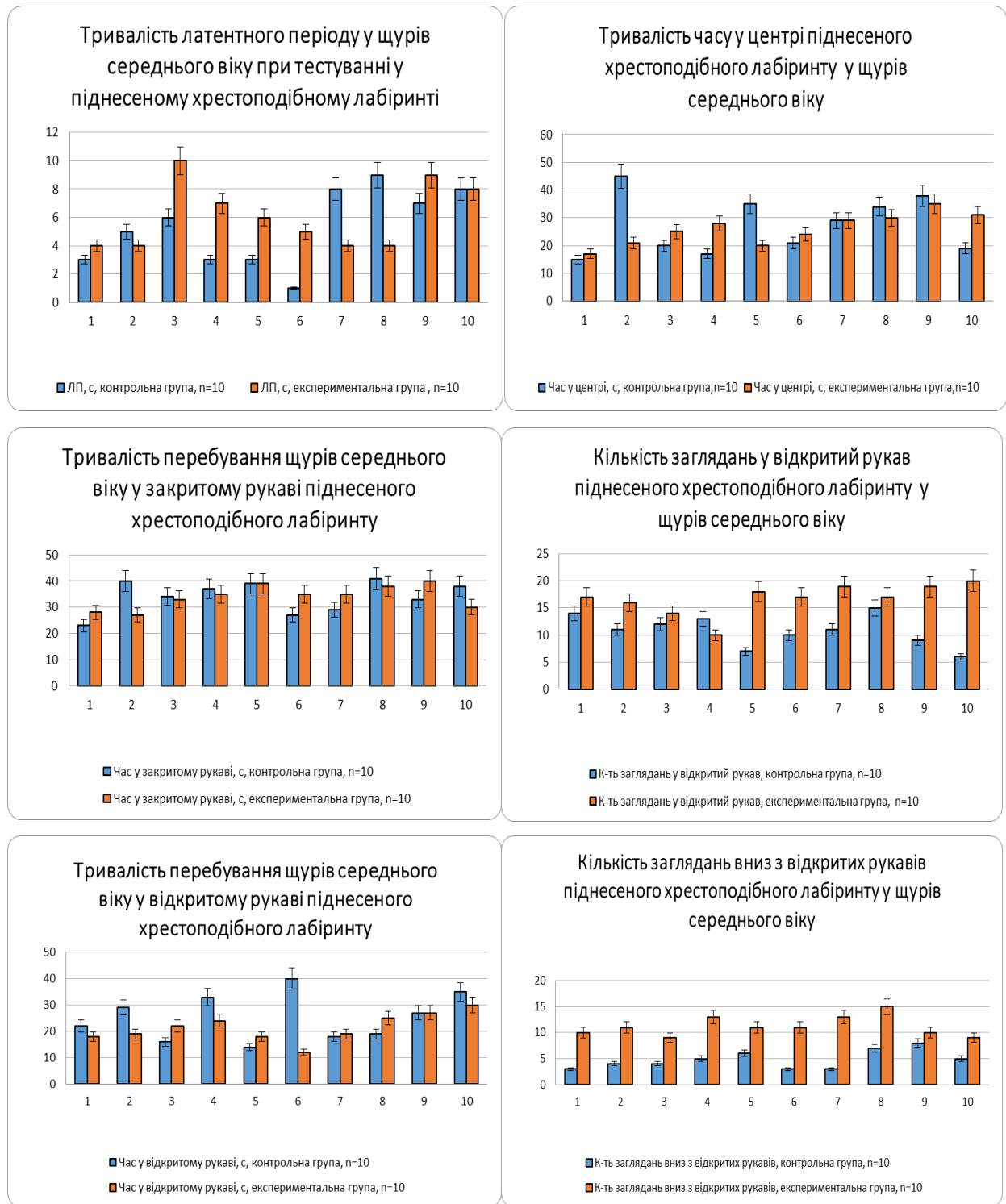


Рис. 2. Показники тривожної та орієнтовно-дослідницької активності щурів середнього віку

ЛІТЕРАТУРА

- Haliieva O. Neurofiziologhiia sytuatyvnoi tryvozhnosti: teoretychnyi aspekt. *Molodyi vchenyi*. 2018;12(64):49-53. doi: <https://doi.org/10.32839/2304-5809/2018-12-64-13>.
- Burchynskiy SG. Tryvoha ta kohnityvni porushennia: mozhlyvosti y kryterii vyboru farmakoterapii. *Medychna hazeta «Zdorovia Ukrainy 21 storichchia»*. 2020;486(17):39-40 [in Ukrainian].
- Klymenko KS. Tryvozhnist i strakhy yak pokaznyk perebihu vahitnosti [Anxiety and fears as an indicator of the course of pregnancy]. Dnipro, 2023. 123 p. [in Ukrainian].

4. Striletska II. Tryvozhnist yak indyvidualna vlastyvist osobystosti (teoretychnyi aspekt). *Naukovyi chasopys natsionalnoho pedahohichnoho universytetu imeni M. P. Drahomanova. Seriya № 12. Psykholohichni nauky: Zbirnyk naukovykh prats.* 2015;1(46):275 [in Ukrainian].
5. Basysta KI, Rodynskyi OG, Huz LV. Otsinka rivnia tryvozhnosti shehuriv riznoho viku za umov eksperymentalnoi hiperhlikemii. *Bulletin of problems biology and medicine*, 2021;2(160):336-338. doi: <https://doi.org/10.29254/2077-4214-2021-2-160-336-338>.
6. Haliieva OM. Dyferentsiatsiia poniat "tryvoha" ta "tryvozhnist". *Psykhologhiia ta sotsialna robota.* 2019;1(49):32-48. doi: [https://doi.org/10.18524/27070409.2019.1\(49\).185763](https://doi.org/10.18524/27070409.2019.1(49).185763).
7. Tolmachova KS. Study of the emotional-behavioral reaction in rats in the "elevated cruciform maze" test after the introduction of the new galenic phytocomplex of ledum palustre shoots. In: *II scientific and practical Internet Conference with international participation «MECHANISMS OF DEVELOPMENT OF PATHOLOGICAL PROCESSES AND THEIR PHARMACOLOGICAL CORRECTION».* 2019, November 21; Kharkiv, Ukraine [in Ukrainian].
8. Shemonaieva KF, Matiushkina MV, Bursuk LS. Vychennia neirotropnykh vlastyvostei tartratohermanatu mahniuu v testi «pidniaty khrestopodibnyi labirynt». In: *The 10 th International scientific and practical conference "Modern directions of scientific research development"*. 2022, March 23-25; BoScience Publisher, Chicago, USA. Chicago; 2022. [in Ukrainian].
9. Kozlova YuV, Demchenko OM, Kozlov SV, Rodyns'kyj OG, Trysak NS. Evaluation of behavior components in the elevated plus maze after the action of external and internal factors. *Experimental and Clinical Medicine.* 2022;91(1):5-12. doi: <https://doi.org/10.35339/ekm.2022.91.1.kmk> [in Ukrainian].
10. Ari C, D'Agostino DP, Diamond DM, Kindy M, Park C, Kovács Z. Elevated plus maze test combined with video tracking software to investigate the anxiolytic effect of exogenous ketogenic supplements. *Journal of Visualized Experiments.* 2019;(143). doi: <https://doi.org/10.3791/58396>.
11. Knight P, Chellian R, Wilson R, Behnood-Rod A, Panunzio S, Bruijnzeel AW. Sex differences in the elevated plus-maze test and large open field test in adult Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav.* 2021;204:173168. doi: <https://doi.org/10.1016/j.pbb.2021.173168/>.
12. Zahaiko AL, Havrylov IO, Lytkin DV. Doslidzhennia vplyvu nyzkomolekuliarnoho analoha neiropeptydu Y na povedinkovi reaktsii shchuriv. *Clinical pharmacy.* 2019;23(4):30-36. doi: <https://doi.org/10.24959/cphj.19.1509> [in Ukrainian].
13. Demchenko O, Kozlova Y, & Siroukh S. Neurochemical mechanism of behavioral reactions formation under conditions of emotional load in early ontogenesis. *Problems of Endocrine Pathology.* 2023;80(3):76-84. doi: <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2023.3.10> [in Ukrainian].

Надійшла до редакції 25.09.2023 р.

Прийнята до друку 20.12.2023 р.

Електронна адреса для листування vouykovarik2@gmail.com

В. О. Шевченко <https://orcid.org/0009-0005-2546-9467>

НЕЙТРОФІЛЬНО-ЛІМФОЦИТАРНЕ ТА ЛІМФОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ БЛОКАТОРА ТРОМБІНУ ДАБІГАТРАНУ ЕТЕКСИЛАТУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616-002.2-02:547.458.1:616-002-008.953]-085.273.53-092.9

В. О. Шевченко

НЕЙТРОФІЛЬНО-ЛІМФОЦИТАРНЕ ТА ЛІМФОЦИТАРНО-МОНОЦИТАРНЕ СПІВВІДНОШЕННЯ У ПЕРИФЕРИЧНІЙ КРОВІ ЩУРІВ ЗА ВТОРИННО ХРОНІЧНОГО КАРАГІНАНОВОГО ЗАПАЛЕННЯ НА ТЛІ ВВЕДЕННЯ БЛОКАТОРА ТРОМБІНУ ДАБІГАТРАНУ ЕТЕКСИЛАТУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення мають прогностичне значення щодо динаміки перебігу запалення.

Результати проведеного експерименту з моделюванням вторинно хронічного карагінанового запалення на щурах показали, що застосування блокатора тромбіну – дабігатрану етексилату – впливає на перебіг вторинно хронічного карагінанового запалення, про що свідчать достовірні підвищення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення на 14-ту добу в 3,1 рази, $p < 0,05$ та лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення на 28-му добу в 1,3 рази, $p < 0,01$.

Ключові слова: вторинно хронічне карагінанове запалення, нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення, лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення, периферична кров, дабігатрану етексилат.

UDC 616-002.2-02:547.458.1:616-002-008.953]-085.273.53-092.9

V. O. Shevchenko

NEUTROPHIL-TO-LYMPHOCYTE AND LYMPHOCYTE-TO-MONOCYTE RATIO IN THE PERIPHERAL BLOOD OF RATS WITH SECONDARY CHRONIC CARRAGEENAN INFLAMMATION AFTER ADMINISTRATION OF THE THROMBIN BLOCKER DABIGATRAN ETEXILATE

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Introduction. Neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios determine the activity of the inflammatory process and are widely used as prognostic criteria for the development of various diseases and the rate of wound healing. The lymphocyte-monocyte ratio, along with the levels of proinflammatory cytokines in peripheral blood, can be reliably used to predict the course of chronic inflammation.

Objective. To determine neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratios in the peripheral blood of rats with secondary chronic carrageenan inflammation after administration of the thrombin blocker – dabigatran etexilate.

Materials and methods. The experimental study was conducted on 72 adult male WAG rats weighing 180–200 g. The model of inflammation was a secondary chronic aseptic inflammation induced by intramuscular injection of 10 mg of λ -carrageenan (Sigma, USA) into the thigh area. Dabigatran etexilate was administered intragastrically through a gavage tube at a dose of 15 mg/kg/day daily throughout the experiment. The neutrophil-lymphocyte and lymphocyte-monocyte ratio in the peripheral blood was studied on days 1, 7, 14, 21, and 28 of the experiment.

Results. When comparing the neutrophil-lymphocyte ratio in secondary chronic carrageenan inflammation after administration of dabigatran etexilate with that in the natural course of inflammation, a significant increase in it was observed on day 14 by 3.1 times, $p < 0,05$, and the lymphocyte-monocyte ratio significantly increased on day 28 by 1.3 times, $p < 0,01$.

Conclusion. The data obtained indicates a positive dynamic of the course of secondary chronic carrageenan inflammation after administration of dabigatran etexilate in comparison with its natural course.

Key words: secondary chronic carrageenan inflammation, neutrophil-to-lymphocyte ratio, lymphocyte-to-monocyte ratio, peripheral blood, dabigatran etexilate.

Вступ. Запалення є важливим патофізіологічним компонентом багатьох хронічних захворювань, включаючи серцево-судинні та кишкові захворювання, діабет, артрит і рак [1]. Процеси запальної відповіді залежать від етіологічного чинника та його локалізації в організмі та мають спільний механізм, який полягає в тому, що рецептори клітинної поверхні розпізнають шкідливі стимули; активуються запальні шляхи; вивільняються маркери запалення та відбувається рекрутування запальних клітин.

Важливими мікроциркуляторними подіями, що відбуваються під час запального процесу, є зміни проникності судин, рекрутування та накопичення лейкоцитів і вивільнення медіаторів запалення [2].

Співвідношення нейтрофілів та лімфоцитів, а також лімфоцитів та моноцитів визначають активність перебігу запального процесу та широко використовуються у сьогоденні як прогностичні критерії розвитку різних захворювань. Дослідниками показано, що збільшення кількості нейтрофілів разом зі зменшенням кількості лімфоцитів є чіткою ознакою запалення. Серед усіх показників периферичної крові саме нейтрофільно-

© В. О. Шевченко, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення мають прогностичне значення щодо швидкості загоєння ранового процесу.

Відношення нейтрофілів до лімфоцитів є біомаркером, що об'єднує дві сторони імунної системи: вроджену імунну відповідь, головним чином за рахунок нейтрофілів, та адаптивний імунітет, який підтримують лімфоцити [3]. Нейтрофіли відповідальні за першу лінію імунної відповіді проти патогенів, що вторгаються, за допомогою різних механізмів, включно з хемотаксисом, фагоцитозом, вивільненням активних форм кисню, гранулярних білків, а також продукуванням та вивільненням цитокінів [4]. Нейтрофіли також відіграють важливу регуляторну роль в адаптивному імунітеті та є основними ефektorними клітинами за синдрому системної запальної відповіді.

Ізольоване підвищення числа нейтрофілів і, як наслідок, підвищення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення може спостерігатися за низки станів: бактеріальної або грибової інфекції, гострого інсульту, інфаркту міокарда, атеросклерозу, тяжкої травми, раку, післяопераційних ускладнень і будь-якого стану, що характеризується пошкодженням тканин, яке активує розвиток синдрому системної запальної відповіді. Це пов'язано з тим, що початок перебігу запалення характеризується прозапальним станом, опосередкованим нейтрофілами та іншими запальними клітинами. Синдром системної запальної відповіді пов'язаний із пригніченням апоптозу нейтрофілів [5].

Лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення поряд із рівнями прозапальних цитокінів периферичної крові може достовірно використовуватися для прогнозування перебігу хронічного запалення, а також для низки хвороб, передумовою для яких є хронічний запальний процес [6, 7, 8]. Тому дослідження вищезазначених співвідношень для поглиблення знань про загальні механізми хронізації запалення є вельми актуальним.

Мета дослідження – встановити нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові щурів за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну – дабігатрану етексилату.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальне дослідження було проведено на 72 дорослих самцях лабораторних щурів лінії WAG, масою 180–200 г, вирощених у віварії Харківського національного медичного університету.

Дослідження було проведено з дотриманням принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 EU щодо експериментів на тваринах.

Контролем для природного перебігу запалення слугували інтактні щури, а контролем для запалення на тлі введення дабігатрану етексилату – щури, яким вводили препарат без подальшого викликання хронічного запалення.

Моделлю запалення було карагінанове вторинно хронічне асептичне запалення, яке викликалося шля-

хом внутрішньом'язового введення в ділянку правого стегна 10 мг λ -карагінану (Sigma, США), розчиненого в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду [9].

Дабігатрану етексилат вводили внутрішньошлунково через зонд у дозі 15 мг/кг/добу розчиненим в 1 мл ізотонічного розчину натрію хлориду щодня протягом усього експерименту [10, 11].

Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під наркозом тіопенталом натрію (Тіопенат, 1 г флакон, БРОВАФАРМА, Україна). 1 г препарату розводили в 10 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. У шприц набирали 1 мл розчиненого тіопенталу натрію із флакону та розводили його 3 мл ізотонічного розчину натрію хлориду. Препарат вводили внутрішньоочередово в дозі 40–50 мг/кг контрольним групам щурів, а також експериментальним групам щурів на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му доби проведення експерименту [12, 13].

Досліджували нейтрофільно-лімфоцитарне та лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові на 1-шу, 7-му, 14-ту, 21-шу і 28-му доби проведення експерименту.

Дослідження лейкоцитарної реакції крові проводили на гематологічному аналізаторі Micros 60 C+, АВХ, Ногіба, Франція.

Відношення нейтрофілів до лімфоцитів розраховували як просте співвідношення між абсолютною кількістю нейтрофілів і лімфоцитів, підрахованих у периферичній крові.

Відношення лімфоцитів до моноцитів також розраховували як просте співвідношення між абсолютною кількістю лімфоцитів і моноцитів, підрахованих у периферичній крові.

Ведення банку даних та їх опрацювання здійснювали за допомогою програми «Microsoft Excel 2019». Статистичне опрацювання даних передбачало розрахунок середнього арифметичного (M) для опису центральної закономірності, стандартної похибки середнього (m) для характеризування варіативності ознаки та визначення статистичної значущості різниці з використанням t-тесту Стьюдента [14]. При значеннях $p < 0,05$ різницю розцінювали як статистично значущу.

Результати дослідження та їх обговорення. За природного перебігу запалення нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення протягом експерименту не відрізняється від контролю; спостерігається фазність змін цього співвідношення: достовірно знижується на 7-му добу порівняно з 1-ою добою в 4,39 раза, $p < 0,05$, достовірно підвищується на 14-ту добу порівняно із 7-ою добою в 3,2 раза, $p < 0,001$ і також достовірно підвищується на 21-шу добу порівняно з 14-ою добою в 1,78 раза, $p < 0,05$ (табл. 1).

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату спостерігається достовірне зменшення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення на 7-му добу в 5,5 раза, $p < 0,001$, а також достовірне збільшення на 14-ту добу в 2,2 раза, $p < 0,05$ і на 28-му добу в 2,2 раза, $p < 0,001$ порівняно з контролем (табл. 2).

Таблиця 1

Лімфоцитарно-моноцитарне та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення у периферичній крові щурів у динаміці природнього перебігу карагінанового вторинно хронічного запалення, (M ± m, n = 6)

Терміни дослідження	Лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення	Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення
Контроль	9.491±1.577	0.776±0.370
1 доба	12.315±1.671	0.527±0.120
7 доба	6.048±0.380*^^	0.120±0.033^^
14 доба	7.782±0.616^	0.384±0.019^^^
21 доба	6.156±1.088	0.684±0.149^
28 доба	5.377±0.306*	0.717±0.175

Примітки: * – статистична значущість різниці 95,00% (p<0,05) порівняно з контролем; ^ – статистична значущість різниці 95,00% (p<0,05) порівняно з попереднім терміном; ^^ – статистична значущість різниці 99,00% (p<0,01) порівняно з попереднім терміном; ^^ – статистична значущість різниці 99,90% (p<0,001) порівняно з попереднім терміном.

Таблиця 2

Лімфоцитарно-моноцитарне та нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення у периферичній крові щурів у динаміці карагінанового вторинно хронічного запалення на тлі введення дабігатрану етексилату, (M ± m, n = 6)

Терміни дослідження	Лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення	Нейтрофільно-лімфоцитарне співвідношення
Контроль	4.673±1.062°	0.537±0.083
1 доба	13.689±0.548***	0.676±0.047
7 доба	5.690±0.488^^^	0.098±0.003***^^^
14 доба	4.652±0.982°	1.183±0.330*^°
21 доба	6.797±1.098	0.428±0.091^
28 доба	7.081±0.278°	1.169±0.091***^^^

Примітки: * – статистична значущість різниці 95,00% (p<0,05) порівняно з контролем; *** – статистична значущість різниці 99,90% (p<0,001) порівняно з контролем; ^ – статистична значущість різниці 95,00% (p<0,05) порівняно з попереднім терміном; ^^ – статистична значущість різниці 99,00% (p<0,01) порівняно з попереднім терміном; ^^ – статистична значущість різниці 99,90% (p<0,001) порівняно з попереднім терміном; ° – статистична значущість різниці 95,00% (p<0,05) порівняно з тим самим терміном звичайного перебігу запалення; ° – статистична значущість різниці 99,00% (p<0,01) порівняно з тим самим терміном звичайного перебігу запалення.

На 7-му добу порівняно з 1-ою добою відмічається достовірне зменшення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення в 6,9 раза, p<0,001. На 14-ту добу спостерігається достовірне підвищення порівняно із 7-ою

добою в 12 разів, p<0,01, на 21-шу добу достовірне зменшення порівняно з 14-ою добою в 2,8 раза, p<0,05, а на 28-му добу спостерігається достовірне збільшення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення порівняно з 21-ою добою в 2,8 раза, p<0,001. Такі дані свідчать про фазні зміни нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення, що, мабуть, пов'язане зі зменшенням інтенсивності хронічного запалення на тлі введення блокатора тромбіна.

При порівнянні нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату та за природнього хронічного запалення спостерігається достовірне його підвищення на 14-ту добу в 3,1 раза, p<0,05; і до завершення експеримента це співвідношення достовірно не відрізнялось від такого за природнього хронічного запалення, хоча спостерігалися фазні зміни нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення в бік зменшення на 21-шу добу і незначного збільшення на 28-му добу, що свідчить про позитивну динаміку перебігу хронічного запалення на тлі введення блокатора тромбіна.

За вторинно хронічного карагінанового запалення спостерігалась тенденція підвищення лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення на 1-шу добу в 1,3 раза порівняно з контролем, а на 7-му та 28-му доби достовірно знижувалось в 1,6 раза і 1,7 раза відповідно, p<0,05. На 7-му добу порівняно з 1-ою добою спостерігається достовірне зменшення лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення в 2,0 рази, p<0,01, на 14-ту добу достовірне збільшення в порівнянні з 7-ою добою в 1,3 раза, p<0,05.

За вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення у периферичній крові достовірно підвищувалось на 1-шу добу порівняно з контролем в 2,98 раза, p<0,001 і до завершення експерименту статистично не відрізнялось від контролю. На 7-му добу спостерігалось достовірне зменшення порівняно з 1-ою добою в 2,4 раза, p<0,001.

При порівнянні лімфоцитарно-моноцитарного співвідношення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату та за природнього перебігу запалення спостерігалось достовірне зменшення його на 14-ту добу в 1,7 раза, p<0,05 і достовірне збільшення на 28-му добу в 1,3 раза, p<0,01, що свідчить про зменшення хронізації запалення на тлі введення блокатора тромбіна.

Висновки. Таким чином, при порівнянні нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення за вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення дабігатрану етексилату з таким за природнього перебігу хронічного запалення спостерігалось достовірне його підвищення на 14-ту добу в 3,1 раза, p<0,05, а лімфоцитарно-моноцитарне співвідношення достовірно збільшувалося на 28-му добу в 1,3 раза, p<0,01, що свідчить про позитивну динаміку перебігу вторинно хронічного карагінанового запалення на тлі введення блокатора тромбіну – дабігатрану етексилату.

ЛІТЕРАТУРА

1. Libby P. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev.* 2007;65(12Pt2):140-146. doi: 10.1111/j.1753-4887.2007.tb00352.x. PMID: 18240538.
2. Ferrero-Miliani L, Nielsen OH, Andersen PS, Girardin SE. Chronic inflammation: importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clin Exp Immunol.* 2007; 147(2): 227-235. doi: 10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x. PMID: 17223962; PMCID: PMC1810472.
3. Song M, Graubard BI, Rabkin CS, Engels EA. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and mortality in the United States general population. *Sci Rep.* 2021; 11(1): 464. doi: 10.1038/s41598-020-79431-7. PMID: 33431958; PMCID: PMC7801737.
4. Mortaz E, Alipoor SD, Adcock IM, Mumby S, Koenderman L. Update on Neutrophil Function in Severe Inflammation. *Front Immunol.* 2018;9:2171. doi: 10.3389/fimmu.2018.02171. PMID: 30356867; PMCID: PMC6190891.
5. Lowsby R, Gomes C, Jarman I, et al. Neutrophil to lymphocyte count ratio as an early indicator of blood stream infection in the emergency department. *Emerg Med J.* 2015; 32(7): 531-534. doi: 10.1136/emered-2014-204071. Epub 2014 Sep 2. PMID: 25183249.
6. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore).* 2018; 97(26): e11138. doi: 10.1097/MD.00000000000011138. PMID: 29952958; PMCID: PMC6039688.
7. Sierzega M, Lenart M, Rutkowska M, et al. Preoperative Neutrophil-Lymphocyte and Lymphocyte-Monocyte Ratios Reflect Immune Cell Population Rearrangement in Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol.* 2017; 24(3): 808-815. doi: 10.1245/s10434-016-5634-0. Epub 2016 Oct 21. PMID: 27770341; PMCID: PMC5306070.
8. Shibutani M, Maeda K, Nagahara H, Iseki Y, Ikeya T, Hirakawa K. Prognostic significance of the preoperative lymphocyte-to-monocyte ratio in patients with colorectal cancer. *Oncol Lett.* 2017;13(2):1000-1006. doi: 10.3892/ol.2016.5487. Epub 2016 Dec 12. PMID: 28356991; PMCID: PMC5351160.
9. Radhakrishnan R, Moore SA, Sluka KA. Unilateral carrageenan injection into muscle or joint induces chronic bilateral hyperalgesia in rats. *Pain.* 2003;104(3): 567-577. doi: 10.1016/S0304-3959(03)00114-3. PMID: 12927629; PMCID: PMC2732018.
10. Dittmeier M, Wassmuth K, Schuhmann MK, Kraft P, Kleinschnitz C, Fluri F. Dabigatran Etxilate Reduces Thrombin-Induced Inflammation and Thrombus Formation in Experimental Ischemic Stroke. *Curr Neurovasc Res.* 2016;13(3):199-206. doi: 10.2174/1567202613666160517122605. PMID: 27184031.
11. Durmaz S, Kurtoğlu T, Rahman ÖF, et al. Direct oral anticoagulant agents attenuate temporary aortic occlusion-induced renal oxidative and inflammatory responses in rats. *Turk Gogus Kalp Damar Cerrahisi Derg.* 2022; 30(2): 184-191. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2022.22831. PMID: 36168569; PMCID: PMC9473587.
12. Vogler GA. Anesthesia and Analgesia. In: Suckow MA, Weisbroth SH, Franklin CL, editors. *The Laboratory Rat*. 2nd ed. Burlington (MA): Academic Press; 2006. Chapter 19. p. 627-664. doi: 10.1016/B978-012074903-4/50022-4.
13. Abdi-Azar H, Abbasi-Maleki S. Comparison of the anesthesia with thiopental sodium alone and their combination with *Citrus aurantium L.* (Rutaseae) essential oil in male rat. *Bull Env Pharmacol Life Sci.* 2014; 3: 37-44.
14. Mishra P, Singh U, Pandey CM, Mishra P, Pandey G. Application of student's t-test, analysis of variance, and covariance. *Ann Card Anaesth.* 2019; 22(4): 407-411. doi: 10.4103/aca.ACA_94_19. PMID: 31621677; PMCID: PMC6813708.

Надійшла до редакції 20.12.2023 р.

Прийнята до друку 26.12.2023 р.

Електронна адреса для листування voshevchenko.po21@kntu.edu.ua

М. Л. Байда <https://orcid.org/0000-0003-0676-8830>

З. Л. Сольвар <https://orcid.org/0000-0003-2695-7911>

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ КОМПОНЕНТІВ ГУМОРАЛЬНОЇ ТА КЛІТИННОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У КРОВІ МУРЧАКІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 611-092.4/9:616.314.18-002.4

М. Л. Байда, З. Л. Сольвар

ХАРАКТЕРИСТИКА ОКРЕМИХ КОМПОНЕНТІВ ГУМОРАЛЬНОЇ ТА КЛІТИННОЇ ЛАНОК ІМУНІТЕТУ У КРОВІ МУРЧАКІВ ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ПАРОДОНТИТУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Патогенез пародонтиту є асоційованим із захворюванням мікробіоти порожнини рота, запаленням організму, а також екологічними й генетичними факторами ризику. Встановлено, що імунні реакції імунної системи людини визначають схильність до пародонтозу. Однак точна роль різних імунних клітин у пародонтиті, роль імунітету в руйнуванні альвеолярної кістки та специфічні сигнальні шляхи, залучені в імунну регуляцію за пародонтиту, залишаються неясними.

Метою дослідження було встановити стан окремих компонентів гуморальної та клітинної ланок імунітету у крові мурчаків за експериментального пародонтиту.

Одержані результати показали достовірне зниження кількості Т-лімфоцитів на всі доби експериментального моделювання хвороби на тлі підвищення вмісту В-лімфоцитів і циркулюючих імунних комплексів, що свідчить про депресію клітинних механізмів захисту організму й активацію гуморальної ланки імунної відповіді за розвитку експериментального пародонтиту.

Ключові слова: експериментальний пародонтит, Т-лімфоцити, В-лімфоцити, циркулюючі імунні комплекси.

UDC 611-092.4/9:616.314.18-002.4

M. L. Baida, Z. L. Solvar

CHARACTERISTICS OF INDIVIDUAL COMPONENTS OF THE HUMORAL AND CELLULAR LINKS OF IMMUNITY IN THE BLOOD OF GUINEA PIGS WITH EXPERIMENTAL PERIODONTITIS

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Ukraine

The pathogenesis of periodontitis mainly involves the disease-associated oral microbiota, inflammation of the body and environmental and genetic risk factors. It has been established that the immune reactions of the human immune system determine susceptibility to periodontal disease. However, the precise role of different immune cells in periodontitis, the role of immunity in alveolar bone destruction, and the specific signaling pathways involved in immune regulation in periodontitis remain obscure.

The aim of the study is to establish the state of individual components of the humoral and cellular links of immunity in the guinea pigs' blood with experimental periodontitis.

Research materials and methods. Experimental studies were conducted on 46 guinea pigs (males) weighing 180–220 g, divided into 5 groups of 9 animals in each except for the first (10 animals).

The model of experimental periodontitis was reproduced following the method of O. N. Voskresensky, determination of the content of T- and B-lymphocytes in the blood – following the method of Chernushenko E. F., Kogosova L. S., determination of circulating immune complexes in blood – following the method of V. V. Menshikova.

Statistical processing of the obtained data was carried out through the Student's t-test.

The obtained results showed a significant decrease in the number of T-lymphocytes for all days of the experimental simulation of the disease against the background of an increase in the content of B-lymphocytes and circulating immune complexes which indicates the depression of the cellular mechanisms of the body's defense and the activation of the humoral link of the immune response during the development of experimental periodontitis.

Key words: experimental periodontitis, T-lymphocytes, B-lymphocytes, circulating immune complexes.

Актуальність теми. Пародонтит, що уражає майже 10–15 % людей у всьому світі, є поширеним хронічним захворюванням, яке характеризується запаленням пародонту та деструкцією альвеолярної кістки [1]. Патогенез пародонтиту є асоційованим із захворюванням мікробіоти порожнини рота, запаленням організму, а також екологічними та генетичними факторами ризику [2, 3]. Це захворювання викликається патогенними бактеріями в некротичних пульпах і кореневих

каналах, що спричиняє реакцію вродженої та адаптивної імунної системи періапикальних тканин [4].

Хоча патогенез пародонтиту включає полімікробну синергію та дисбактеріоз, бактеріальних колоній, асоційованих із зубним нальотом, є недостатньо, щоб викликати захворювання; насправді це запальна реакція господаря на полімікробний виклик, який зрештою викликає пошкодження тканин і втрату кісткової тканини – характерну ознаку пародонтиту [5].

Встановлено, що імунні реакції імунної системи людини визначають схильність до пародонтозу. Ряд типів запальних і стромальних клітин були причетні до цього деструктивного процесу [5, 6]. Спровокований

© М. Л. Байда, З. Л. Сольвар, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



патогенами та тривалим запаленням пародонтит модулюється імунною системою, особливо прозапальними клітинами, такими як Т-хелпери (Th) 17. Походзячи із клітин CD4+ Th, клітини Th 17 відіграють центральну роль, оскільки вони стимулюють і регулюють запалення пародонта. Недавні дослідження показали, що Т-клітини можуть збиратися в місцях інфекції, таким чином обмежуючи генерацію імунної відповіді та резорбцію кістки в періапикальній ділянці [7].

Роль плазматичних клітин та їх попередників, В-лімфоцитів, залишається недостатньо вивченою, незважаючи на їх високу кількість у прогресуючих пародонтальних ураженнях [8]. За даними досліджень, плазматичні та В-клітини разом становлять приблизно 60 % від загальної кількості лейкоцитів, присутніх у пародонтальних ураженнях, пов'язаних із втратою кісткової тканини [9]. Завдяки своїй ролі в гуморальному імунитеті В-клітини / плазматичні клітини в принципі можуть виконувати захисну функцію в разі пародонтиту. Наприклад, утворення імуноглобулінів може сприяти контролю дисбіотичної мікробіоти в пародонтальних кишнях і запобігти проникненню бактерій у сполучну тканину ясен, тим самим обмежуючи запалення та захворювання. Однак точно встановлено, що пародонтит прогресує, незважаючи на індукцію специфічних гуморальних відповідей на пародонтальні бактерії у хворих. Імовірно, це пов'язано з низькою спорідненістю антитіл та/або їх несприятливими функціональними характеристиками (наприклад, слабкою опсонофагоцитарною здатністю) [9, 10].

Різні дослідження показали підвищення сироваткових титрів IgG проти пародонтальних патогенів за хронічного пародонтиту. Імунні комплекси та відкладення IgG з активними факторами комплементу були виявлені в пацієнтів із пародонтитом [11], спричиненим збільшенням кількості остеокластів у гребені альвеолярної кістки, що свідчить про їх участь у гострій фазі деструкції пародонту [12].

Однак точна роль різних імунних клітин у пародонтиті, роль імунітету в руйнуванні альвеолярної кістки та специфічні сигнальні шляхи, залучені в імунну регуляцію за пародонтиту, залишаються нев'яченими.

Мета дослідження – з'ясувати роль і стан окремих показників імунної системи в крові мурчаків за умов розвитку експериментального пародонтиту (ЕП).

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проводилися на 46 мурчаків (самцях) масою 180–220 г, поділених на 5 груп, по 9 тварин у кожній, крім першої (10 тварин). До I групи (контроль) входили інтактні морські свинки, до II – тварини з експериментальним пародонтитом ЕП (4-та доба), до III – мурчаки на 7-му добу модельного процесу, до IV – тварини з експериментальним пародонтитом (14-та доба), до V – мурчаки на 24-ту добу експерименту.

З метою детального аналізу показників у різні доби експерименту умовно виділяли два періоди розвитку експериментального пародонтиту: ранній і пізній. Ранній період стосувався групи тварин з ЕП на 4-ту та 7-му доби експерименту. Пізній – мурчаки на 14-ту та 24-ту доби експериментальної моделі хвороби.

Модель експериментального пародонтиту відтворювали за методом О. Н. Воскресенського [13], визна-

чення вмісту Т- і В-лімфоцитів у крові – за методом Чернушенко Е. Ф., Когосової Л. С. [14], визначення циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові – за методом Меньшикова В. В. [15].

Усіх експериментальних тварин утримували в стандартних умовах віварію Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації з дотриманням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985). Статистичне опрацювання одержаних даних здійснювали за методом Стьюдента.

Результати досліджень та обговорення. Проведені експериментальні дослідження показали достовірне зростання вмісту В-лімфоцитів у крові мурчаків залежно від тривалості експерименту. У ранній період експериментального пародонтиту (тварин другої та третьої груп) виявлено поступове підвищення вмісту В-лімфоцитів відповідно на 17,3 % ($p \leq 0,05$) і на 32,74 % ($p \leq 0,05$) проти інтактних тварин. Тенденція до зростання цього показника зберігалась і в пізній період розвитку ЕП (на 14-ту та 24-ту доби), вміст В-лімфоцитів зазнавав зростання відповідно на 27,6 % ($p \leq 0,05$) і 25,6 % ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою (рис. 1). Одержані результати підтверджують існуючі уявлення про те, що В-клітини опосередковують деструктивні ефекти за пародонтиту, беручи участь в індукції патологічної втрати кісткової тканини за цієї патології.

Для більш комплексної оцінки гуморальної ланки імунітету було проведено визначення циркулюючих імунних комплексів у крові експериментальних тварин. Результати проведених досліджень показали прогресуюче зростання ЦІК уже в ранній період експерименту (4-та і 7-ма доби), що становило відповідно 25,6 % ($p \leq 0,05$) і 28,8 % ($p \leq 0,05$) від контролю з досягнення максимальних величин на 24-ту добу моделювання хвороби – 32,5 % ($p \leq 0,05$) порівняно з інтактними тваринами (рис. 1), що може свідчити про їх ушкоджувальний вплив і участь у патогенезі експериментального пародонтиту.

Стан клітинної імунної відповіді ми визначали на основі встановлення вмісту Т-лімфоцитів у крові тварин за умов розвитку експериментального пародонтиту в різні періоди формування експерименту (на 4-ту, 7-му, 14-ту, 24-ту доби). У ранній період виявлено початкове зниження вмісту Т-лімфоцитів на 20,5 % ($p \leq 0,05$) на 4-ту добу ЕП та на 30 % ($p \leq 0,05$) на 7-му добу порівняно з I групою тварин, з досягненням стійкої депресії в пізній період формування експерименту, особливо на 24-ту добу моделювання хвороби: цей показник був нижчий на 25,3 % ($p \leq 0,05$) порівняно з величинами контролю (рис. 1). З літературних джерел відомо, що запалення ініціюється резидентними клітинами, зокрема епітеліальними клітинами та фібробластами, які рекрутують імунні клітини. Зниження кількості Т-лімфоцитів за умов розвитку ЕП можна трактувати як пригнічення клітинної ланки імунної відповіді, що підтверджує роль реакції клітин організму серед основних причин пошкодження тканин пародонту й розвитку дисфункційного та затяжного запалення, яке слугує лише для живлення та підтримки дисбактеріозу [12].

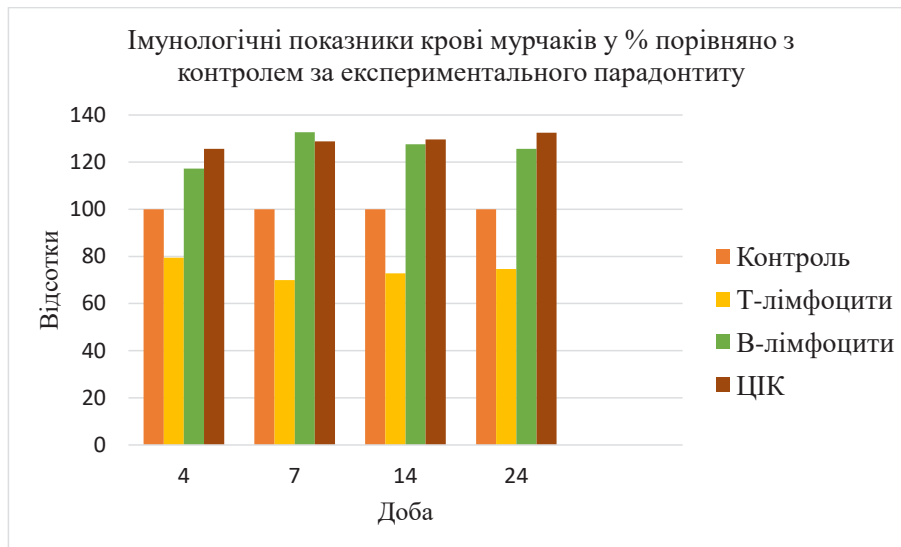


Рис. 1. Імунологічні показники крові мурчаків у % порівняно з контролем за експериментального пародонтиту

Висновки. Таким чином, проведене комплексне імунологічне дослідження ланок гуморального та клітинного імунітету в крові інтактних мурчаків і у тварин у різні періоди розвитку експериментального пародонтиту показали роль визначення вмісту Т- і В-лімфоцитів та ЦІК для характеристики особливостей змін функ-

ціонального стану імунної системи, їх ролі в патогенезі цієї моделі хвороби та діагностики пародонтиту. На підставі одержаних нами результатів досліджень можна зробити висновок про те, що в умовах розвитку ЕП відбуваються зміни імунної системи із супресією клітинної та стимуляцією гуморальної ланок імунітету.

ЛІТЕРАТУРА

1. He W, You M, Wan W, Xu F, Li F, Li A. Point-Of-Care Periodontitis Testing: Biomarkers, Current Technologies, and Perspectives. *Trends Biotechnol.* 2018; 36 (11): 1127–1144. <https://doi.org/10.1016/j.tibtech.2018.05.013>.
2. Hajishengallis G, Chavakis T, Lambris JD. Current Understanding of Periodontal Disease Pathogenesis and Targets for Host-Modulation Therapy. *Periodontol 2000.* 2020; 84 (1): 14–34. DOI: 10.1111/prd.12331.
3. Teles F, Wang Y, Hajishengallis G, Hasturk H, Marchesan JT. Impact of Systemic Factors in Shaping the Periodontal Microbiome. *Periodontol 2000.* 2021; 85 (1): 126–160. DOI: 10.1111/prd.12356.
4. Kinane DF, Stathopoulou PG, Papapanou PN. Periodontal Diseases. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3: 138–170. DOI: 10.1038/nrdp.2017.38.
5. Zhu M, Belkina AC, DeFuria J et al. B cells promote obesity-associated periodontitis and oral pathogen-associated inflammation. *J Leukoc Biol.* 2014; 96: 34357. DOI: 10.1189/jlb.4A0214-095R.
6. Oliver-Bell J, Butcher JP, Malcolm J et al. Periodontitis in the absence of B cells and specific anti-bacterial antibody. *Mol Oral Microbiol.* 2014; 30 (1): 160–169. DOI: 10.1111/omi.12082.
7. Park H, Li Z, Yang XO et al. A Distinct Lineage of CD4 T Cells Regulates Tissue Inflammation by Producing Interleukin 17. *Nat Immunol.* 2005; 6 (11): 1133–1141. DOI: 10.1038/ni1261.
8. Bunte K, Beikler T. Th17 Cells and the IL-23/IL-17 Axis in the Pathogenesis of Periodontitis and Immune-Mediated Inflammatory Diseases. *Int J Mol Sci.* 2019; 20 (14): 339–346. DOI: 10.3390/ijms20143394.
9. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR et al. Development, Cytokine Profile and Function of Human Interleukin 17-Producing Helper T Cells. *Nat Immunol.* 2007; 8 (9): 950–957. DOI: 10.1038/ni1497.
10. Dutzan N, Abusleme L. eds. *T Helper 17 Cells as Pathogenic Drivers of Periodontitis.* Cham: Springer International Publishing; 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2021.742925.
11. Kuramoto A, Yoshinaga Y, Kaneko T et al. The formation of immune complexes is involved in the acute phase of periodontal destruction in rats. *J Periodontol Res.* 2012; (47): 455–462. DOI:10.3389/fimmu.2021.591236.
12. Marques CPC, Maor Y, De Andrade MS, Rodrigues VP, Benatti BB. Possible evidence of systemic lupus erythematosus and periodontal disease association mediated by toll-like receptors 2 and 4. *Clin Exp Immunol.* 2016; 183: 187–192. DOI: 10.1111/cei.12708.
13. Voskresensky ON. Preclinical study of means of prevention and treatment of periodontitis (periodontoprotectors). Guidelines. K.: Avicenna. 2002; 16 (in Ukrainian).
14. Chernyshenko IF, Kogosova LS. Immunology and immunopathology of pulmonary diseases. Guidelines. K.: Zdorovja. 1981; 208 (in Ukrainian).
15. Menshukov VV. Laboratory methods of clinical investigations. Guidelines. Medicina 1987; 292 (in Ukrainian).

Надійшла до редакції 07.12.2023

Прийнята до друку 20.12.2023

Електронна адреса для листування bayda_t@ukr.net

О. І. Тірон <https://orcid.org/0000-0003-4444-5442>

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ГІПЕРОСМОЛЯРНИХ РОЗЧИНІВ ЛАКТОПРОТЕЇНУ ІЗ СОРБІТОЛОМ АБО HAES-LX-5 %

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.441:599.323.4:615.459

О. І. Тірон

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ БІЛИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ГІПЕРОСМОЛЯРНИХ РОЗЧИНІВ ЛАКТОПРОТЕЇНУ ІЗ СОРБІТОЛОМ АБО HAES-LX-5 %

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Опікові ураження належать до найбільш поширених і найтяжчих хвороб у людей, поступаючись лише транспортному травматизму. Щитоподібна залоза однією з перших підпадає під дію альтеруючого впливу високої температури. У дослідженні питання фармакологічної корекції термічного ураження щитоподібної залози ми виходимо з класичної фундаментальної концепції стосовно її патогенетичної обґрунтованості. Проведені дослідження показали, що введення протягом 7 діб колоїдно-гіперосмолярного розчину лактопротеїну із сорбітолом і колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % є індиферентним з точки зору їх впливу на зміну макро- та мікроскопічної будови щитоподібної залози. Автор вважає методологічно вірним та експериментально обґрунтованим із патофізіологічної точки зору проведення подальших серій досліджень, спрямованих на тестування захисних ефектів колоїдно-гіперосмолярного розчинів лактопротеїну із сорбітолом і HAES-LX-5 % за умов термічного ураження щитоподібної залози.

Ключові слова: щитоподібна залоза, термічне ураження, колоїдно-гіперосмолярний розчин лактопротеїну із сорбітолом, HAES-LX-5 %, патогенетично обґрунтована фармакокорекція.

UDC 616.441:599.323.4:615.459

О. І. Tiron

WHITE RATS' THYROID GLAND MORPHOLOGICAL STATE AFTER HYPEROSMOLAR SOLUTIONS OF LACTOPROTEIN WITH SORBITOL OR HAES-LX-5% ADMINISTRATION

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Burn injuries are among the most common and severe diseases in people, second only to traffic injuries. The thyroid gland is one of the first to be affected by high temperature altering effect. When investigating the issue of thyroid gland thermal damage pharmacological correction, we proceed from the classical fundamental concept regarding its pathogenetic validity.

The aim of the work is to study histological and ultrastructural changes in the thyroid gland of rats under hyperosmolar solutions of lactoprotein with sorbitol or HAES-LX-5% administration.

Materials and methods. Intact rats were injected with a colloidal hyperosmolar solution of lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5% into the lower vena cava. On the 1st, 3rd, 7th, 14th, 21st and 30th days of the study of the thyroid gland, both histological preparations and electronograms were studied following the generally accepted method.

Results and discussion. Animals' thyroid gland microscopic investigations during the entire period of observation after the hyperosmolar solutions of lactoprotein with sorbitol, or HAES-LX-5% seven-day administration, showed the organ structure preservation without signs of pathological changes development. The author considers it methodologically correct and experimentally justified from pathophysiological point of view to conduct further series of studies focused on colloidal hyperosmolar solutions of lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5% testing protective effects under thyroid gland burning.

Key words: thyroid gland, thermal damage, colloidal hyperosmolar solution of lactoprotein with sorbitol, HAES-LX-5%, pathogenetically justified pharmacocorrection.

Опікові ураження належать до найбільш поширених і найтяжчих хвороб у людей, поступаючись лише транспортному травматизму [1, 2]. Зважаючи на триваючу військову агресію проти України із застосуванням зброї невибірчої дії, зброї масової поразки актуальність опікового ураження організму людини набуває вкрай важливого значення [3]. Залежно від площі та глибини ураження опікова рана викликає множинні й тривалі порушення гомеостазу, які спричиняють дисфункції органів і систем [1, 4, 5]. Незважаючи на значні успіхи, що були досягнуті в лікуванні цієї патології, летальність серед важкообпечених залишається

високою, особливо в разі критичних (40–50 % поверхні тіла) і надкритичних (понад 50 %) глибоких опіків [6].

Щитоподібна залоза, зважаючи на анатомічне розташування, морфо-функціональні особливості та структурно-функціональну організацію, а також на широкий спектр фізіологічної активності тиреоїдних гормонів та низку інших чинників регуляторної активності, однією з перших підпадає під дію альтеруючого впливу високої температури [4, 7].

Дисфункція щитоподібної залози й інших органів організму або патологічна дизрегуляція, яка виникає внаслідок термічного впливу, «запускає» за механізмами «хибного кола», позитивного зворотного зв'язку та за системно-антисистемною регуляцією системні дисфункції, остеронь від чого не можуть бути розлади

© О. І. Тірон, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



функціонування більшості органів і систем органів, патогенетичні механізми розладів яких, по-перше, ініціюються за загальнофундаментальними механізмами гіпоксичної та/або вільно радикальної гібелі клітин, по-друге, є ланцюгами патофізіологічних процесів, спричинених тиреоїдною патологією, і, по-третє, є недостатньо дослідженими [4].

У дослідженні питання фармакологічної корекції термічного ураження щитоподібної залози ми виходимо з класичної фундаментальної концепції стосовно її патогенетичної обґрунтованості [7]. Для цього нами були з'ясовані особливості й патофізіологічні механізми формування ендокринних розладів щитоподібної залози, гіпофізу та надниркових залоз [8], інтенсифікації процесів ліпопероксидації з пригніченням функціональної активності антиоксидантної системи, порушення реологічних властивостей крові з вираженими змінами в еритроцитах, а також залучення до опосередкування перебігу патологічного процесу паренхіматозних органів.

За фундаментальними уявленнями, одним із провідних клінічних проявів термічного uszkodження є гіпогідратація, зважаючи на що ми намагалися усунути uszkodження паренхіми та клітинного складу щитоподібної залози введенням 0,9%-го фізіологічного розчину NaCl, що виявилось безрезультативним як за корекції морфологічних змін, так і за певних функціональних розладів. З огляду на відомі патогенетичні механізми опікової хвороби з послідовними (а інколи з одночасними) проявами гіпопротеїнемії, гемоконцентрації, формуванням інтоксикаційного синдрому, запальної та аутоімунної реакції ми дійшли висновку стосовно доцільності тестування колоїдних розчинів із намаганнями фармакокорекції індукованих термічним подразненням структури та функції щитоподібної залози. Тестування термопротекторної активності колоїдно-гіперосмолярних розчинів лактопротеїну із сорбітолом (ЛПС) та/або HAES-LX-5 % виявило нормалізацію під їх впливом гістологічної та мікроскопічної структури щитоподібної залози й оточуючих тканин, відновлення гормональної активності, процесів ліпопероксидації безпосередньо в паренхімі щитоподібної залози та паренхіматозних органів, клітинних мембран [9]. Звичайно, що за такої методологічної побудови експерименту постає питання стосовно особливостей впливу тестованих колоїдно-осмотичних розчинів на морфологічну будову щитоподібної залози за нормальних умов, за відсутності надмірного термічного ураження біологічного організму.

Метою дослідження було встановлення гістологічних та ультраструктурних змін щитоподібної залози щурів за умов введення гіперосмолярних розчинів лактопротеїну із сорбітолом або HAES-LX-5 %.

Матеріали та методи дослідження. Експериментальні дослідження проводили на 90 білих щурах-самцях вагою 160–180 г (отримані з віварію Інституту фармакології і токсикології НАМН України) на базі науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводилися відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів

на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом із біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) і правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами й умовами, затвердженими Комісією з біоетики Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (протокол № 1 від 14.01.2010).

Інтактним щурам у нижню порожнисту вену вводили колоїдно-гіперосмолярний розчин ЛПС («Біофарма», Україна; 10 мл/кг) і HAES-LX-5 % (Інститут патології крові та трансфузіології НАМН України, Україна; 10 мл/кг). Катетер для введення розчинів вшивали під шкіру, а його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл колоїдного розчину) після кожного введення колоїдного розчину. Інфузії проводили один раз на добу протягом перших семи діб. Гоління, катетеризацію вен і декапітацію щурам проводили під пропофоловим (в/в, 60 мг/кг) наркозом.

Забір матеріалу для мікроскопічних досліджень проводили на 1, 3, 7, 14, 21 і 30-ту добах досліду за загальноприйнятою методикою [10].

Шматочки щитоподібної залози фіксували в 10 % нейтральному розчині формаліну, проводили дегідратацію в спиртах зростаючої концентрації, заливали в парафінові блоки. Виготовлені зрізи товщиною 5–6 мкм забарвлювали гематоксилином-еозином [10].

Гістологічні препарати вивчали за допомогою світлового мікроскопа MICROmed SEO SCAN («Суми Електрон Оптікс», Суми, Україна) та фотодокументували за допомогою відеокамери Vision CCD Camera із системою виводу зображення з гістологічних препаратів. Для електронномікроскопічних досліджень забирали шматочки щитоподібної залози, фіксували їх у 2,5%-му розчині глютаральдегіду, постфіксували 1%-м розчином тетраокису осмію на фосфатному буфері. Подальша обробка проводилась згідно із загальноприйнятою методикою [10]. Напівтонкі зрізи забарвлювали метиленовим синім. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, контрастували уранілацетатом, цитратом свинцю за методом Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Усі морфологічні дослідження проводились у межах угод про наукове співробітництво між кафедрою гістології, цитології та ембріології Одеського національного медичного університету та науково-дослідним центром Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (від 01.01.2018), а також кафедрою гістології та ембріології Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (від 01.01.2019).

Результати дослідження та їх обговорення. Мікроскопічні дослідження щитоподібної залози тварин на 1, 3 та 7-му доби в період семиденного введення гіперосмолярних розчинів лактопротеїну із сорбітолом або HAES-LX-5 % показали збереженість структури органу без ознак розвитку патологічних змін.

Капсула залози складалася з каркаса колагенових та еластичних волокон без набрякових явищ, а клітини фібробластичного ряду в помірній кількості розташовувалися між ними. Судини капсули були помірно кровонаповненими, їх стінка характеризувалася наявністю трьох оболонок зі збереженою типовою гістоструктурою.

Фолікули у складі часточок розташовувалися щільно. Їх стінка була вистелена тироцитами з базофільними округлими або овальними ядрами й оксифільною цитоплазмою. Колоїд мав гомогенний вигляд, подекуди з вакуолями резорбції. Між фолікулами спостерігалися кровонаповнені капіляри (рис. 1).

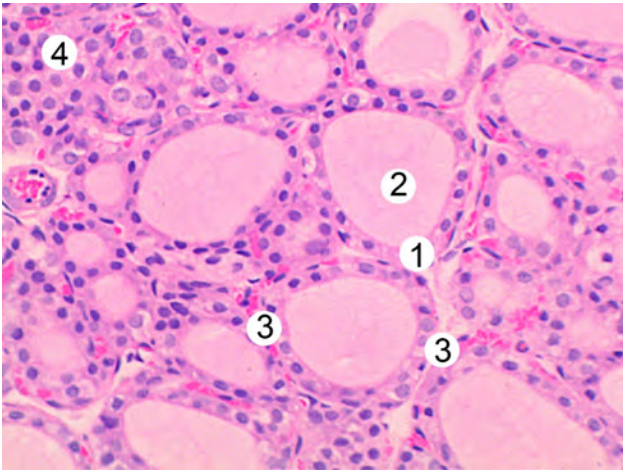


Рис. 1. Гістологічний стан щитоподібної залози тварини через три доби після введення розчину НАЕС-LX-5 %: 1 – тироцити, 2 – колоїд у просвіті фолікула, 3 – кровонаповнені капіляри, 4 – міжфолікулярний острівцев. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200

Слід зазначити, що в препаратах щитоподібної залози тварин, яким проводили інфузію розчину лактопротеїну із сорбітолом, у деяких полях зору зустрічалися гемокапіляри з явищами стазу (рис. 2).

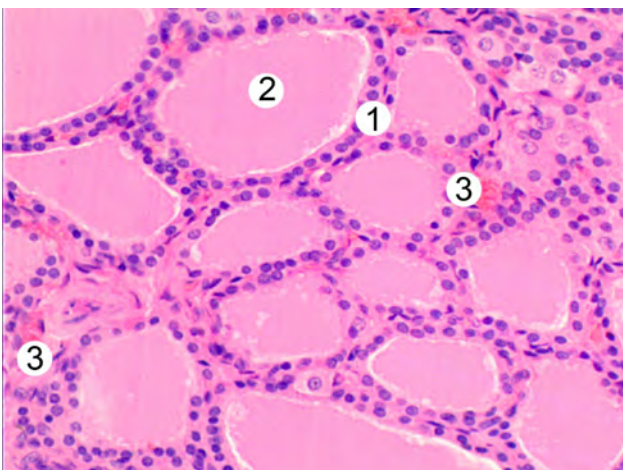


Рис. 2. Гістологічний стан щитоподібної залози тварини через сім діб після введення розчину лактопротеїну із сорбітолом: 1 – тироцити, 2 – колоїд у просвіті фолікула, 3 – явища стазу в гемокапілярах. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Збільшення x 200

На субмікроскопічному рівні за умов інфузії розчинів лактопротеїну із сорбітолом або НАЕС-LX-5 % на 1, 3 та 7-му доби експерименту тироцити фолікулів містили ядра з конгломератами гетерохроматину, що розташовувалися поблизу каріолеми. Ядерця характеризувалися анізоморфністю, були структурованими й електроннощільними, займали крайове або центральне положення.

У цитоплазмі спостерігалися органели білок-синтезуючого апарата, з численними мітохондіями, що розташовувалися поблизу каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, окремі з яких були гіпертрофовані.

Апікальна поверхня тироцитів містила численні мікрроворсинки (рис. 3).

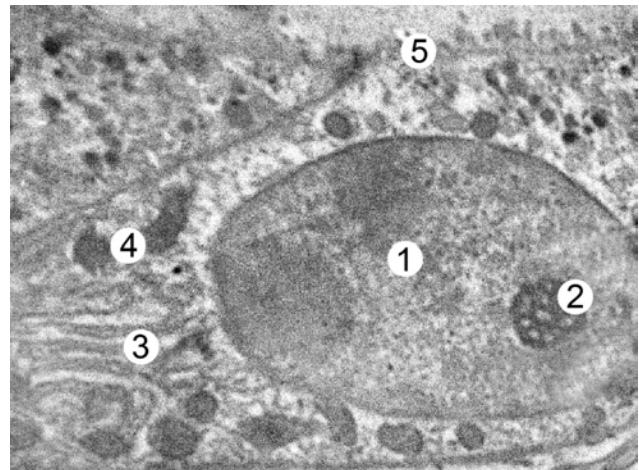


Рис. 3. Субмікроскопічний стан стінки фолікула щитоподібної залози тварини через три доби після введення розчину НАЕС-LX-5 %: 1 – ядро та 2 – ядерце тироцита, 3 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 4 – мітохондрії, 5 – мікрроворсинки на апікальній поверхні клітин. Електроннограма. Збільшення x 13 000

Ультраструктура гемокапілярів під час семиденного введення тваринам гіперосмолярного розчину лактопротеїну із сорбітолом або НАЕС-LX-5 % (а саме на 1, 3, 7-му доби) не зазнала суттєвих змін.

Ядра ендотеліоцитів мали видовжену форму, подекуди з інвагінаціями каріолеми, яка була чітко контурованою. Зона органел і периферійна зона цитоплазми ендотеліальних клітин містили помірну кількість піноцитозних пухирців. Виявлялася базальна мембрана переважно рівномірної товщини, проте в деяких ділянках дещо потовщена (рис. 4).

У віддалені терміни (а саме на 14, 21, 30-ту доби) після семиденної інфузії експериментальним білим щурам розчинів лактопротеїну із сорбітолом або НАЕС-LX-5 % у щитоподібній залозі не спостерігали структурних ремодельовань. На мікроскопічному рівні у стромі органу ознак набряку не було виявлено. Паренхіма мала типову будову та складалася з фолікулів, що в межах часточок щільно прилягали один до одного.

Переважає більшість тироцитів була кубічною, хоча зустрічалися і плоскі, і призматичні. У просвітах гемокапілярів спостерігалися еритроцити, деякі з мікросудин були перерозтягнені (рис. 5).

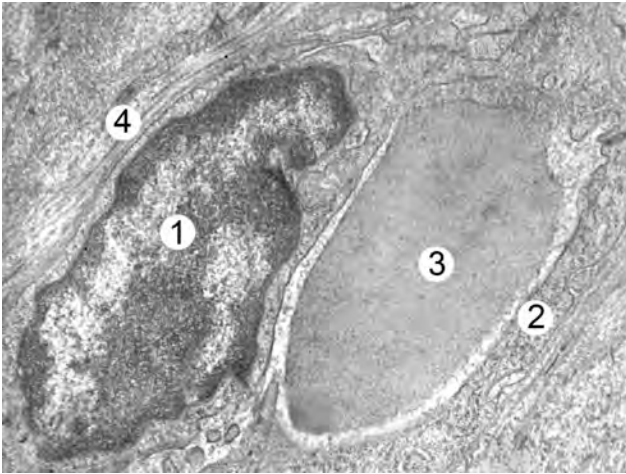


Рис. 4. Субмікроскопічний стан гемокапіляра щитоподібної залози тварини через сім діб після введення розчину лактопротеїну із сорбітолом: 1 – ядро та 2 – цитоплазма ендотеліюцита, 3 – еритроцит у просвіті капіляра, 4 – базальна мембрана. Електронограма. Збільшення x 13 000

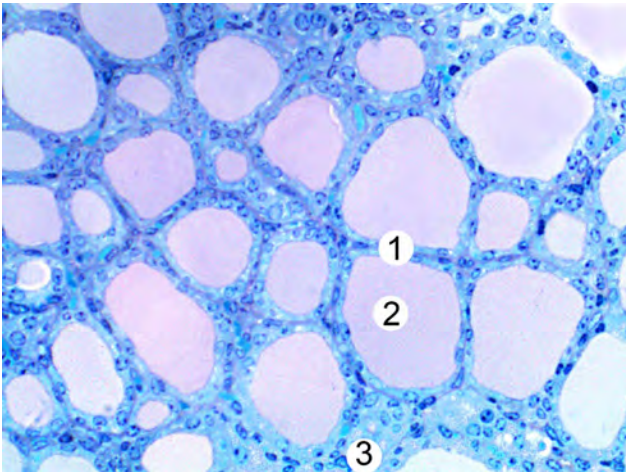


Рис. 5. Мікроскопічний стан щитоподібної залози тварини через 21 добу після введення розчину лактопротеїну із сорбітолом: 1 – тироцити стінок фолікулів, 2 – колоїд у просвіті фолікула, 3 – міжфолікулярні острівці. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім. Збільшення x 200

На субмікроскопічному рівні в ці терміни досліду будова компонентів залози відповідала типовій їх ультраструктурі. Тироцити розміщувалися на структурованій базальній мембрані. Їх ядра були електронношлімими, з наявністю електронношлімного ядерця.

У цитоплазмі спостерігалися каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, а також мітохондрії, зустрічалися поодинокі лізосоми та піноцитозні міхурці. На апікальному полюсі тироцитів виявлялися мікрроворсинки (рис. 6).

Ультраструктура гемокапілярів у віддалені терміни після семиденної інфузії експериментальним білим щурам розчинів лактопротеїну із сорбітолом або HAES-LX-5 % відповідала фенестрованому типу. У деяких полях зору зустрічалися повнокровні капіляри, подекуди з гемолізованими еритроцитами.

Ядра ендотеліюцитів мали переважно еухроматиновий малюнок, а невеликі грудочки гетерохроматину розташовувались маргінально. У цитоплазмі цих клітин спостерігалися органили загального призначення, а в периферійній зоні цитоплазми – багато мікропухирців та кавеол, а також чітко контуровані фенестри (рис. 7).

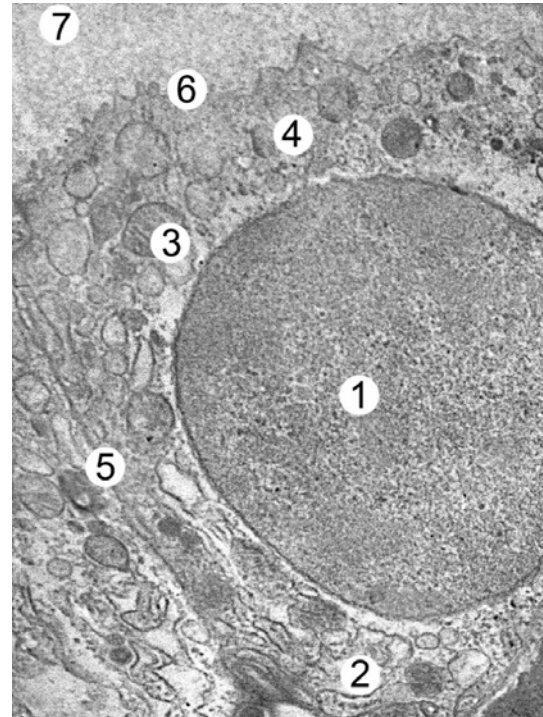


Рис. 6. Ультраструктура тироциту щитоподібної залози тварини через 21 добу після семиденного введення розчину лактопротеїну із сорбітолом: 1 – ядро, 2 – каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, 3 – мітохондрія, 4 – мікропухирці, 5 – плазмолема, 6 – мікрроворсинки на апікальній поверхні. Електронограма. Збільшення x 14 000

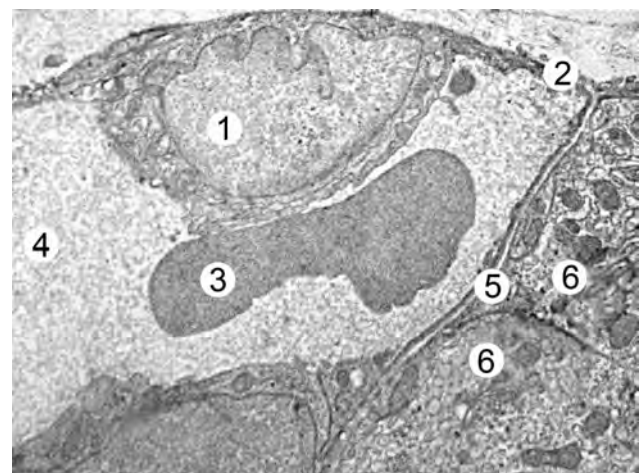


Рис. 7. Субмікроскопічний стан гемокапіляра щитоподібної залози тварини через 30 діб після семиденного введення розчину HAES-LX-5 %: 1 – ядро та 2 – цитоплазма ендотеліюцита, 3 – еритроцит у 4 – просвіті капіляра, 5 – базальна мембрана, 6 – тироцити. Електронограма. Збільшення x 9 000

Таким чином, отримані дані свідчать про те, що введення протягом семи діб колоїдно-гіперосмолярного розчину ЛПС та колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % є індивідуальним з точки зору їх впливу на зміну макро- та мікроскопічної будови щитоподібної залози. Вважаємо в цьому аспекті методологічно вірним та експериментально обґрунтованим з патофізіологічної точки зору проведення подальших серій досліджень, спрямованих на тестування захисних ефектів колоїдно-гіперосмолярного розчинів ЛПС і HAES-LX-5 % за умов термічного ураження щитоподібної залози.

Важливим вважаємо те, що ми проводимо досліді з фармакологічною корекцією морфологічного стану щитоподібної залози та її мікрооточення з урахуванням патогенетичних механізмів опікової хвороби. У цьому плані вибір колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС і HAES-LX-5 % обумовлений неефективністю корекції гіповолемії та кисневої недостатності введенням 0,9%-го фізіологічного розчину NaCl [9].

Вважаємо, що вибрали достатньо ефективну сполуку для корекції індукованих термічним впливом морфологічних порушень паренхіми, строми та судинного оточення щитоподібної залози – колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 %, створеного на основі гідроксиетильованого крохмалю HAES-LX-5 %, дослідження впливу якого на організм піддослідних тварин має певні обнадійливі результати [11].

Застосування колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % разом із гіперосмолярним розчином ЛПС як коригувальних сполук за експериментальної термічної травми щитоподібної залози виявило практично зіставний профіль захисної дії в аспекті нормалізації морфологічних змін [9], гормональної активності гіпофіза, щитоподібної залози, парашитоподібної залози та надниркових залоз, а також в аспекті пригнічення процесів ліпопероксидації у тканині щитоподібної залози, підшлункової залози та печінки [12].

Аналізуючи отримані морфологічні дані, акцентуємо увагу не лише на обнадійливих гістологічних результатах, які висвітлюють перспективу застосування з термозахисною метою розчинів гідроксиетил-крохмалів, але й на встановленні механізму реалізації захисного ефекту тестованих колоїдно-гіперосмолярних розчинів у перспективних дослідках за умов експериментального відтворення опіку щитоподібної залози.

Застосування гідроксиетилкрохмалів у сучасній клініці вважається перспективним із точки зору їх метаболічних властивостей. З огляду на багатоконпонентний іонний склад колоїдно-гіперосмолярного розчинів ЛПС і HAES-LX-5 % зрозумілою є доведена їх спроможність нормалізувати гемодинаміку та реологічні властивості крові, а також спричинити протишокові ефекти [13]. З фундаментальної точки зору в патогенезі опікового процесу істотним є переважання процесів катаболізму та некрозу, що свідчить про виснаження енергетичного потенціалу клітин і всього організму [4; 14]. Доведено відновлення порушених біоенергетичних процесів та усунення ацидозу в тканині нирок у динаміці післяопікового періоду [13]. Отже, одним із механізмів реалізації захисної дії колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС і HAES-LX-5 % вважаємо гальмування генералізованої катаболічної реакції та відновлення процесів внутрішньоклітинного енергопостачання. Вважаємо, що при цьому ефективність застосованих розчинів гідроксиетилкрохмалів тотожна мембранопротекторному ефекту, що висвітлює безперечні переваги їх перспективного клінічного застосування в комбустіології.

Резюмуючи, відзначимо, що, орієнтуючись на багатоіонний склад тестованих колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС і HAES-LX-5 %, відсутність їх впливу на структуру тканини щитоподібної залози та її оточення, а також приймаючи до уваги відомі термозахисні ефекти колоїдно-гіперосмолярних розчинів ЛПС і HAES-LX-5 % у разі опіку тімусу та тонкого кишківника [15, 16], ми вважаємо доцільним застосування в подальшому тестованих розчинів за патогенетично обґрунтованої фармакокорекції термічного ураження паренхіми щитоподібної залози.

Висновки. Таким чином, отримані дані свідчать про те, що введення протягом семи діб колоїдно-гіперосмолярного розчину ЛПС і колоїдно-гіперосмолярного розчину HAES-LX-5 % є індивідуальним з точки зору їх впливу на зміну макро- та мікроскопічної будови щитоподібної залози. Вважаємо в цьому аспекті методологічно правильним експериментально обґрунтованим з патофізіологічної точки зору проведення подальших серій досліджень, спрямованих на тестування захисних ефектів колоїдно-гіперосмолярного розчинів ЛПС і HAES-LX-5 % за умов термічного ураження щитоподібної залози.

ЛІТЕРАТУРА

1. Military field surgery. Red. YaL Zaruts'kyu, VYa Bilyu. Kyiv: FENIKS. 2018. 544 p. (in Ukrainian). Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/1333>.
2. Jeschke MG, Gauglitz GG, Kulp GA, Finnerty CC, Williams FN, Kraft R, Suman OE, et al. Long-Term Persistence of the Pathophysiologic Response to Severe Burn Injury. *PLoS One*. 2011; 6(7): e21245. DOI: 10.1371/journal.pone.0021245.
3. Hughes A, Almeland SK, Leclerc T, Ogura T, Hayashi M, Mills J-A, Norton I, Potokar T. Recommendations for burns care in mass casualty incidents: WHO Emergency Medical Teams Technical Working Group on Burns (WHO TWGB) 2017-2020. *Burns*. 2021; 47(2): 349–370. DOI: 10.1016/j.burns.2020.07.001.
4. Jeschke MG, van Baar ME, Choudhry MA, Chung KK, Gibran NS, Logsetty S. Burn injury. *Nat Rev Dis Primers*. 2020; 6(1): 11. DOI: 10.1038/s41572-020-0145-5.
5. Kilburn N, Dheansa B. Socioeconomic impact of children's burns-a pilot study. *Burns J Int Soc Burn Inj*. 2014; 40: 1615–1623. DOI: 10.1016/j.burns.2014.03.006.
6. Smolle C, Cambiaso-Daniel J, Forbes AA, Wurzer P, Hundeshagen G, Branski LK, Huss F, Kamolz LP. Recent trends in burn epidemiology worldwide: A systematic review. *Burns*. 2017; 43(2), 249–257. DOI: 10.1016/j.burns.2016.08.013.
7. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia: Nova Knyha. 2016.

722 p. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/10327?locale-attribute=en>.

8. Tiron OI, Vastyanov RS, Shapovalov VYu, Yatsyna OI, Kurtova MM. Pathophysiological mechanisms of thyroid gland hormonal dysregulation during experimental thermal exposure. *World of Medicine and Biology*. 2022; 4(82): 246–251. DOI: 10.26724/2079-8334-2022-4-82-246-251.
9. Tiron OI, Herasimenko OS, Nikogosyan LR, Nescoromna NV, Merlich SV, Rusalkina LG, Vastyanov MR. White rats thyroid gland morphological changes throughout the experimental thermal injury in conditions of lactoprotein with sorbitol hyperosmolar solutions administration. *World of Medicine and Biology*. 2023; 1(83): 233-238. DOI: 10.26724/2079-8334-2023-1-83-233-238.
10. Horal's'kyy LP, Khomych VT, Konons'kyi OI. Basics of histological technique and morphofunctional research methods in normal and pathological conditions. Zhytomyr: ZhNAEU. 2019. 286 p. (in Ukrainian).
11. Yakovleva OO, Ocheretnyuk AO, Palamarchuk OV. Dynamics of correction of histological changes in the lungs of rats when using infusion solutions – HAES-LX-5% and lactoprotein with sorbitol in the conditions of burn disease. *Ukrainian Journal of Hematology and Transfusion*. 2012; 4: 426–428 (in Ukrainian).
12. Tiron OI. The influence of lactoprotein with sorbitol and HAES-LX 5% on thyroid gland hormonal activity changes after its thermal injury. *Actual problems of transport medicine*. 2023; 3(73): 180–191 (in Ukrainian). DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.8254545>.
13. Semenenko OM, Yakovleva OO, Semenenko SI. comparison of therapeutic effect solutions HAES-LX-5% and laktoproteyinu with sorbitol in conditions of burn disease changes of bioenergetic processes in the kidney. *Clinical and experimental pathology*. 2015; 14(2): 180–184 (in Ukrainian).
14. Nielson CB, Duethman NC, Howard JM, Moncure M, Wood JG. Burns: Pathophysiology of Systemic Complications and Current Management. *J Burn Care Res*. 2017; 38(1): e469–e481. DOI: 10.1097/BCR.0000000000000355.
15. Cherkasov VG, Dzevulska IV, Cherkasov EV, Kaminsky RF, Pastukhova VA, Kovalchuk OI, Trofimenko YuYu. Influence of HAES-LX-5% infusion solution on the DNA content of endocrine glands cells against the background of thermal burn of skin in rats. *World of Medicine and Biology*. 2017; 4(62), 168–173. DOI: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-168-173.
16. Gavryluk AO, Galunko GM, Cheresniuk IL, Tikholaz VO, Cherkasov EV, Dzevulska IV, Kovalchuk OI. Indicators cell cycle and DNA fragmentation in cells of small intestine mucosa 14, 21 and 30 days after skin burns on the background of preliminary infusion of solution lactoprotein with sorbitol or HAES-LX 5%. *World of Medicine and Biology*. 2018; 1(63), 104–108. DOI: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-104-108.

Надійшла до редакції 08.12.2023

Прийнята до друку 22.12.2023

Електронна адреса для листування chekina.o@ukr.net

УДК 616.8-06:616.1;616.441:599.323.4:615.459
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-5>

С. А. Шнайдер¹ <https://orcid.org/0000-0003-4392-5081>
І. В. Савицький² <https://orcid.org/0000-0002-5841-9993>

ЗМІНИ СЕКРЕЦІЇ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ

¹ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України»,
Одеса, Україна

²ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна

УДК 616.8-06:616.1;616.441:599.323.4:615.459

С. А. Шнайдер¹, І. В. Савицький²

ЗМІНИ СЕКРЕЦІЇ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ХРОНІЧНОМУ СТРЕСІ

¹ДУ «Інститут стоматології та щелепно-лицевої хірургії Національної академії медичних наук України», Одеса, Україна,

²ПЗВО «Міжнародна академія екології та медицини», Київ, Україна

Всебічне дослідження нейропатологічних механізмів опосередкування стресової реакції набуває все більшої важливості. Серед характерних властивостей стресової реакції фахівці відзначають її хронічний характер, наявність нових тригерних впливів, часті випадки коморбідності стресової реакції з патологічними станами та/або захворюваннями, ініційованими порушенням функціональної активності регуляторних систем організму. Беручи до уваги складні нейрогормональні і нейрофізіологічні механізми щитоподібної гормональної секреції та секреції ендокринних залоз, які функціонально є спорідненими, автори вважають перспективним з точки зору потенційного виснаження гормональної активності стресових реакцій дослідження особливостей секреції йод-вмісних гормонів у динаміці хронічного стресу. Проведені дослідження показали, що в динаміці непередбачуваного стресу відбуваються виражені зміни концентрації гормонів, які секретуються щитоподібною залозою, ТТГ та паратгормону. Автори, зважаючи на виявлений гормональний профіль секреції аденогіпофізу, щитоподібною та паращитоподібною залозами за умов хронічного непередбачуваного стресу, результатом якого є гіпер-, а потім гіпофункція щитоподібною залозою, вважають за доцільне провести низку досліджень, спрямованих на нормалізацію секреторної активності щитоподібною залозою у разі хронічного стресу, для підсилення функціональної активності саногенних стрес-лімітуючих механізмів.

Ключові слова: хронічний непередбачуваний стрес, щитоподібна залоза, аденогіпофіз, паращитоподібна залоза, трийодтиронін, тироксин, патофізіологічні механізми.

UDC 616.8-06:616.1;616.441:599.323.4:615.459

S. A. Shnaider¹, I. V. Savytskyi²

THYROID HORMONES SECRETION CHANGES IN CONDITIONS OF EXPERIMENTAL CHRONIC STRESS

¹State Institution "Institute of Stomatology and Maxillofacial Surgery of the National Academy of Sciences of Ukraine, Odesa, Ukraine

²PIHE "International Academy of Ecology and Medicine", Kyiv, Ukraine

A comprehensive investigation of the neuropathophysiological mechanisms mediating the stress response becomes more important. Among the stress reaction characteristic properties experts note its chronic nature, the presence of new triggers, frequent cases of stress reaction comorbidity with pathological conditions and/or diseases initiated by body's regulatory systems functional activity disturbances.

The work aims to study triiodothyronine, thyroxine, parathyroid hormone and thyroid-stimulating hormone concentration in the dynamics of chronic unpredictable stress.

Materials and methods. A model of chronic unpredictable stress was reproduced in rats. The concentration of thyroid-stimulating hormone, triiodothyronine, thyroxine, and parathyroid hormone was determined in the blood of animals on the 7th, 14th, 21st, 28th and 35th days of the trial.

Results and discussion. T₃ and T₄ content was equal to 2.49±0.22 nmol/l and 23.6±1.9 nmol/l, respectively, on the 7th day of the trial, which was 30.4% and 40.5% more compared with the same control data (p<0.05). TSH concentration in the blood of rats during two weeks of the trial did not differ from such index in control observations. The concentration of parathyroid hormone in the blood of the rats of the experimental group on the 7th day of the trial was 25.1±2.2 pg/l, which turned out to be 51.2% more when compared with a similar index in control measurements. Therefore, the pronounced changes in the concentration of iodide-containing hormones, TSH and parathormone were detected in the dynamics of unpredictable stress. The authors, taking into account the identified hormonal profile of adenohypophysis, thyroid and parathyroid glands secretion under chronic unpredictable stress resulting in the thyroid gland hyper and then hypofunction, consider it reasonable to perform a set of trials aimed at thyroid gland secretory activity normalization throughout the chronic stress for sanogenic stress-limiting mechanisms strengthening.

Key words: chronic unpredictable stress, thyroid gland, adenohypophysis, parathyroid gland, triiodothyronine, thyroxine, pathophysiological mechanisms.

Всебічне дослідження нейропатологічних механізмів опосередкування стресової реакції на сьогодні набуває все більшої важливості. Обґрунтована на початку ХХ століття Г. Сельє загальна адаптаційна реак-

ція у вигляді стрес-зумовлених механізмів пристосувальної та/або компенсаторної реакції біологічного організму на вплив чинників навколишнього середовища, екзо- та ендогенних чинників надмірної інтенсивності в наші дні видозмінила велику частину своїх особливостей та придбала нові.

Серед нових особливих характерних властивостей стресової реакції фахівці відзначають її хронічний

© С. А. Шнайдер, І. В. Савицький, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



характер, наявність нових тригерних впливів, часті випадки коморбідності стресової реакції з патологічними станами та/або захворюваннями, ініційованими порушенням функціональної активності регуляторних систем організму [1; 2; 3]. Слід зауважити, що населення України майже два роки перебуває у стані хронічного стресу в результаті військової агресії, наслідки якого обов'язково вплинуть на здоров'я нації [4].

Фундаментальні уявлення про механізми загальної адаптаційної стресової реакції дозволяють припускати ймовірність адаптації організму людини до дії стресового чинника [5; 6; 7]. Механізми реалізації цієї складної адаптаційної реакції заключні у каскадних хімічних, фізіологічних, біологічних і енергетичних реакціях, результатом яких має бути покращення енергетичного забезпечення нейрофізіологічних процесів [5; 6; 8]. Відомо, що джерелом енергетичного забезпечення адаптаційних реакцій у разі стресових станів є ініційовані катехоламініергічною системою та стероїдними гормонами кори наднирників реакції, які мають забезпечити зміну функціональної активності вітальних органів в аспекті їх адаптації до дії стресового чинника (чинників) [8; 9; 10].

Однією з особливостей реалізації стійкості організму щодо стресових чинників за умов хронічного стресу у разі виснаження традиційних гормональних резервів є залучення йод-вмісних гормонів щитоподібної залози [5; 8; 11; 12]. При цьому слід відзначити, що характер гормональної активності щитоподібної залози є складним і детермінується низкою чинників [5; 12]. Беручи до уваги складні нейрогормональні і нейрофізіологічні механізми щитоподібної гормональної секреції та секреції ендокринних залоз, які функціонально є спорідненими, ми вважаємо цікавим, перспективним та доцільним дослідження особливостей секреції йод-вмісних гормонів у динаміці хронічного стресу з точки зору потенційного виснаження гормональної активності стресових реакцій.

Метою дослідження було дослідження концентрації трийодтироніну, тироксину, паратгормону та тиреотропного гормону в динаміці хронічного непередбачуваного стресу.

Матеріали та методи дослідження.

Експериментальні дослідження проведені на 90 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Вістар, що утримувалися на стандартній дієті віварію. Утримання, обробка та маніпуляції з тваринами проводились відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013), при цьому керувалися рекомендаціями Європейської конвенції про Захист хребетних тварин для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), методичними рекомендаціями ДФЦ МОЗ України «Доклінічні дослідження препаратів» (2001) та правилами гуманного поводження з піддослідними тваринами.

Хронічний непередбачуваний стрес у щурів відтворювали за загальноприйнятою методикою протягом 4 тижнів, змінюючи вид стресорного впливу та час його нанесення [13]. Стресорні подразники наносили щурам один раз на добу в різні інтервали

часу від 08.00 до 18.00. Особливістю моделі є непередбачуваний характер нанесення стресового впливу протягом 7 діб. На 1-й добі тварин розташовували на підведеному обмеженому сухому майданчику (20×30 см), який містили в центрі басейну з холодною водою $T = 8-10^{\circ}\text{C}$ протягом 1 год. На 2-й добі тварин іммобілізували в плексігласовому пеналі протягом 1 год. На 3-й добі щурів протягом 5 хв підвішували за шийну складку. На 4-й добі тварин протягом 1 год розташовували у клітці з підлогою, залитою холодною водою $T = 8-10^{\circ}\text{C}$. На 5-й добі – депривація їжі та води (на 12 год, з вечора до ранку). На 6-й добі тварин містили в клітці, яку нахиляли під кутом 45° (на 12 год, з вечора до ранку). На 7-й добі щурів не піддавали стресовому впливу.

Ми вибрали модель хронічного непередбачуваного стресу через її більшу релевантність ситуації, яка відбувається в житті більшості людей країни та світу, тобто через більшу її клінічну тотожність, зважаючи на складні соціально-економічні, а зараз ще й військові умови життя значного контингенту осіб в усьому світі [14; 15]. За подібних умов найважливішим ми вважаємо з'ясування основних патофізіологічних механізмів цього різновиду стресової ситуації з неодмінним намаганням розробити оригінальні підходи стосовно патогенетично обґрунтованого способу його корекції та/або нівелювання основних ускладнень з точки зору активзації саногенетичних механізмів та спряженим гальмуванням активності стрес-зумовлюючих систем.

Після відтворення моделі хронічного непередбачуваного стресу тварин досліджували ще 1 тиждень, через що загальний термін дослідження дорівнював 5 тижнів. На 7-й, 14-й, 21-й, 28-й і 35-й добі дослідження в крові експериментальних тварин методом імуноферментного аналізу за допомогою наборів реактивів визначали вміст тиреотропного гормону (ТТГ) – ТТГ-ЕІА-5296 («DRG Diagnostics HmbH», Germany), трийодтироніну (T_3), тироксину (T_4) за допомогою імуноферментних наборів «ELISA-BEST» (JSC «Vector-Best», RF) та паратгормону («Diasore PTH ELISA», Belgium), згідно з доданими інструкціями на аналізаторі «StatFox2100» (USA). Вибір нами гормонів та залоз внутрішньої секреції для дослідження зумовлений намаганням прослідкувати гормональний та енергетичний «резерв» організму за умов тривалого за терміном дії стресового чинника. В цьому аспекті нами прослідковано один із ланцюгів «вертикальної» взаємодії гіпофіза зі щитоподібною залозою у разі дослідження секреції ТТГ, а також T_3 і T_4 . Інший варіант дослідження секреції гормонів, зважаючи на реципрокні механізми взаємодії, нами вибраний у так званій «горизонтальній» взаємодії, маючи на увазі з'ясування особливостей секреції йод-вмісних гормонів щитоподібної залози та паратгормону парашитоподібною залозою [16].

Отримані результати обчислювали статистично із застосуванням параметричного критерію АНОВА, який супроводжувався у якості відповідності критерієм Ньюман-Кулліса. Мінімальну статистичну вірогідність визначали при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. У щурів протягом формування моделі хронічного непе-

Концентрація трийодтироніну та тироксину в крові щурів у динаміці хронічного непередбачуваного стресу

№	Групи щурів	Вміст досліджуваних гормонів (M±m)	
		T ₃ , нмоль/л	T ₄ , нмоль/л
1 доба			
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1,86±0,16	17,3±1,7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1,89±0,17	18,3±1,8
7 доба			
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1,91±0,17	16,8±1,7
2	Щури з хронічним стресом, n=8	2,49±0,22*	23,6±1,9*
14 доба			
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1,96±0,19	17,4±1,8
2	Щури з хронічним стресом, n=8	2,58±0,23*	26,1±2,3*
21 доба			
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1,93±0,18	18,1±1,8
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1,81±0,17	12,6±1,3*
28 доба			
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1,89±0,18	17,8±1,8
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1,39±0,13*	10,7±1,1*
35 доба			
1	Контроль (інтактні щури), n=7	1,94±0,18	18,3±1,8
2	Щури з хронічним стресом, n=8	1,23±0,13*	9,3±0,9*

Примітки: * – P<0.05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест).

редбачуваного стресу відбувалися значні зміни секреції йод-вмісних гормонів щитоподібної залози (таблиця).

На 7-й добі досліджувані вміст T₃ і T₄ дорівнював 2,49±0,22 нмоль/л і 23,6±1,9 нмоль/л відповідно, що виявилось на 30,4% та на 40,5% більше порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (p<0,05). На 14-й добі досліджувані показники перевищували контрольні дані на 31,6% і на 50% відповідно (p<0,05). На 21-й добі відтворення хронічного непередбачуваного стресу концентрація T₃ у крові була співставною з таким показником у інтактних щурів (p>0,05), концентрація T₃ виявилася на 30,4% менше порівняно з аналогічним контрольним показником (p<0,05). На 28-й добі досліджувані концентрації в крові T₃ і T₄ становили 1,39±0,13 нмоль/л і 10,7±1,1 нмоль/л відповідно, що виявилось на 26,5% та на 39,9% менше порівняно з такими показниками в контролі (p<0,05). Через 7 днів після відтворення моделі хронічного непередбачуваного стресу, на 35-й добі досліджувані показники були менше відповідних контрольних даних на 36,6% і на 49,2% відповідно (p<0,05).

Протягом двох тижнів досліджувані концентрації ТТГ у крові щурів не відрізнялися від такого показника в контрольних спостереженнях (p>0,05, рис. 1). На 21-й добі досліджувані концентрації ТТГ у крові щурів з хронічним непередбачуваним стресом дорівнювала 1,69±0,18 мМО/л, що виявилось на 42% більше, ніж такий показник у контролі (p<0,05). На 28-й добі досліджувані величини досліджуваного показника становили 1,74±0,16 мМО/л, що було на 37% більше, ніж у крові інтактних тварин (p<0,05). На 35-й добі досліджувані відмінності між концентрацією ТТГ у крові щурів дослідної та контрольної груп дорівнювала 18,2% (p>0,05).

На 7-й добі досліджувані концентрації в крові щурів дослідної групи паратгормону становили 25,1±2,2 пг/л,

що виявилось на 51,2% більше порівняно з аналогічним показником у контрольних вимірюваннях (p<0,05, рис. 2). Надалі протягом трьох тижнів досліджувані концентрації паратгормону в крові щурів дослідної групи перевищувала аналогічний контрольний показник у діапазоні значень від 44,0% (28-а доба) до 66,5% (14-а доба; в усіх випадках p<0,05). На 35-й добі досліджувані величини досліджуваного показника не відрізнялися в крові щурів обох груп (p>0,05).

Таким чином, отримані дані свідчать про виражені зміни концентрації гормонів, які секретуються щитоподібною залозою, ТТГ та паратгормону в динаміці формування моделі хронічного непередбачуваного стресу, а також протягом 7 днів з моменту її відтворення. Зазначені зміни характеризуються суттєвим підвищенням секреції

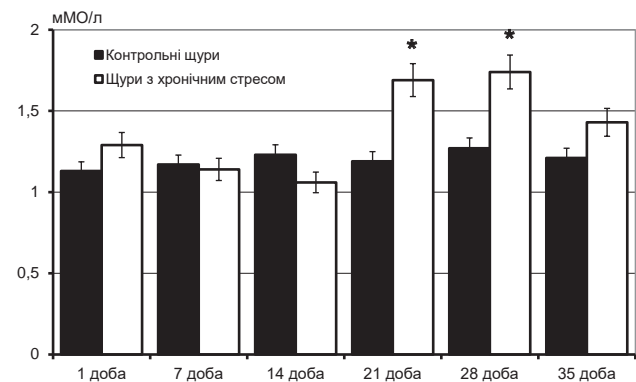


Рис. 1. Концентрація ТТГ у крові щурів у динаміці хронічного непередбачуваного стресу

Примітки: * – P<0,05 – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест)

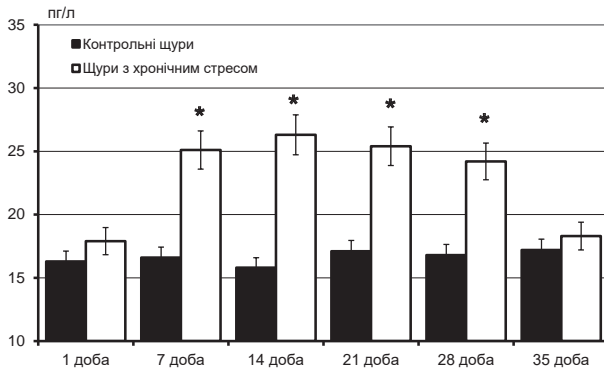


Рис. 2. Концентрація паратгормону в крові щурів у динаміці хронічного непередбачуваного стресу

Примітки: * – $P < 0.05$ – вірогідні розбіжності досліджуваних показників порівняно з відповідними даними в контрольних спостереженнях (АНОВА тест)

ТТГ гіпофізом протягом 3–4 тижня досліджу, тобто наприкінці формування моделі хронічного непередбачуваного стресу. Зміни секреції трийодтироніну та тироксину мали більш складний характер, який залежав від терміну досліджу: протягом перших двох тижнів досліджу зміни концентрації йод-вмісних гормонів мали характер, властивий для гіпертиреозу, але вже на 4–5-му тижнях досліджу характер їх секреції змінився на такий, який притаманний гіпотиреозу. Концентрація в крові тварин паратгормону за умов досліджу характеризувалася вираженням його підвищенням протягом 1–4-го тижня відтворення моделі хронічного непередбачуваного стресу.

Виявлені зміни гормональної секреції, на нашу думку, є важливими з точки зору динаміки функціональної активності залоз ендокринної секреції в динаміці відтворення хронічного непередбачуваного стресу. Доведено, що протягом перших двох тижнів секреторній активності щитоподібної залози притаманний характер гіпертиреозу, який потім починаючи з 4-го тижня і до кінця досліджу змінюється на гіпотиреоз. На 3–4-му тижні досліджу суттєво збільшується концентрація ТТГ, що, з одного боку, співпадає за часом з гіпотиреозним станом щитоподібної залози, зважаючи на регуляторні механізми зворотного зв'язку між цими двома залозами внутрішньої секреції, та, з іншого боку, висвітлює компенсаторні намагання організму, а саме аденогіпофізу, стимулювати секреторну активність щитоподібної залози. Стресовий характер дослідної моделі пояснює секреторну гіперактивність паращитоподібної залози, що можна простежити протягом перших чотирьох тижнів досліджу. В цьому плані гіперпаратгормонемію можна пояснити функціональним зв'язком щитоподібної та паращитоподібної залоз, на що вказують [7; 16]. Окремі дослідники вказують на те, що за умови моделі хронічного непередбачуваного стресу у тварин відтворюється стан, близький до депресивного [5]. В цьому плані ми можемо в функціональному аспекті пояснити гіпотиреозний різновид активності щитоподібної залози, гіперсекреторний варіант функціональної активності аденогіпофізу та

пов'язаний з цим гіперсекреторний варіант секреторної активності паращитоподібної залози за наших модельних умов.

Вважаємо, що каскадний ланцюг ендокринних/гормональних патофізіологічних механізмів у динаміці відтворення моделі хронічного стресу є таким: гіпертиреоз (протягом перших двох тижнів досліджу) → зміна секреторної активності щитоподібної залози на 3-му тижні досліджу → гіпотиреоз (протягом 4–5-го тижнів досліджу) → з одночасним підвищенням активності паращитовидної залози зі збільшенням концентрації паратгормону (протягом чотирьох тижнів досліджу) → підвищення активності аденогіпофізу зі збільшенням концентрації ТТГ (протягом 3–4-го тижнів досліджу). Подібну послідовність змін секреторної активності гормонів, які вивільнюються гіпофізом, щитоподібною та паращитоподібною залозами за умов моделі хронічного непередбачуваного стресу, і таке їх функціональне спрямування, зважаючи на хвилеподібну зміну активності щитоподібної залози аж до її виснаження, гіперактивність аденогіпофізу та щитоподібної залози слід враховувати у розробці схеми патогенетично обґрунтованої фармакокорекції хронічного стресу залежно від терміну його маніфестації.

Резюмуючи, відзначимо, що зрозумілими є механізми виснаження гормональної активності організму в динаміці хронічного стресу з точки зору гіпосекреції щитоподібної залози.

Вважаємо доцільним провести низку досліджень, спрямованих на нормалізацію секреторної активності щитоподібної залози у разі хронічного стресу.

Висновки. Отримані дані свідчать про виражені зміни концентрації гормонів, які секретуються щитоподібною залозою, ТТГ та паратгормону в динаміці формування моделі хронічного непередбачуваного стресу, а також протягом 7 діб з моменту її відтворення.

Зазначені зміни характеризуються суттєвим підвищенням секреції ТТГ гіпофізом протягом 3–4-го тижня досліджу. Протягом перших двох тижнів досліджу зміни концентрації йод-вмісних гормонів мали характер, властивий для гіпертиреозу, але вже на 4–5-му тижнях досліджу характер їх секреції змінився на такий, який притаманний гіпотиреозу. Концентрація в крові тварин паратгормону за умов досліджу характеризувалася вираженням його підвищенням протягом 1–4-го тижня відтворення моделі хронічного непередбачуваного стресу.

Орієнтуючись на виявлений гормональний профіль секреції аденогіпофізу, щитоподібної та паращитоподібної залози за умов хронічного непередбачуваного стресу, результатом якого є гіпер-, а потім гіпофункція щитоподібної залози, а також на часові параметри продемонстрованих змін ендокринної секреції обстежуваних залоз внутрішньої секреції, зрозумілим є механізми виснаження гормональної активності організму в динаміці хронічного стресу з точки зору гіпосекреції щитоподібної залози. Вважаємо доцільним провести низку досліджень, спрямованих на нормалізацію секреторної активності щитоподібної залози у разі хронічного стресу, для підсилення функціональної активності саногенних стрес-лімітуючих механізмів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Bisht K, Sharma K, Tremblay M. Chronic stress as a risk factor for Alzheimer's disease: Roles of microglia-mediated synaptic remodeling, inflammation, and oxidative stress. *Neurobiology of Stress*. 2018; 9: 9–21. DOI: 10.1016/j.ynstr.2018.05.003.
2. Calcia MA, Bonsall DR, Bloomfield PS, Selvaraj S, Barichello T, Howes OD. Stress and neuroinflammation: A systematic review of the effects of stress on microglia and the implications for mental illness. *Psychopharmacology (Berl)*. 2016; 233: 1637–1650. DOI: 10.1007/s00213-016-4218-9.
3. Iatsyna OI, Vastyanov RS, Savytska IM, Vernygorodskyi SV. The experimental modelling of stress urinary incontinence. *Journal of Education, Health and Sport*. 2018; 8(6): 486–494. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.3244861>.
4. Military field surgery. Red. YaL Zaruts'kyi, VM Zaporozhan. Kyiv: FENIKS. 2023. 495 p. (In Ukrainian). Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/1333>.
5. Mograbi KM, Suchecki D, da Silva SG, Covolan L, Hamani C. Chronic unpredictable restraint stress increases hippocampal pro-inflammatory cytokines and decreases motivated behavior in rats. *Stress*. 2020; 23(4): 427–436. DOI: 10.1080/10253890.2020.1712355.
6. Moroz VM, Shandra OA, Vastyanov RS, Yoltukhivsky MV, Omelchenko OD. Physiology. Vinnytsia: Nova Knyha. 2016. 722 p. Available from: <https://repo.odmu.edu.ua/xmlui/handle/123456789/10327?locale-attribute=en>.
7. Pardon MC, Marsden CA. The long-term impact of stress on brain function: from adaptation to mental diseases. *Neurosci Biobehav Rev*. 2008; 32(6): 1071–072. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2008.05.013.
8. Fink J, Schoenfeld BJ, Nakazato K. The role of hormones in muscle hypertrophy. *Phys Sportsmed*. 2018; 46(1): 129–134. DOI: 10.1080/00913847.2018.1406778.
9. Demidov VM, Demidov SM, Vastyanov RS. Pathogenetic substantiation of the use of regulatory peptides in complex therapy of chronic stress in an experiment. *Integrative Anthropology*. 2016; 2: 38–41 (in Ukrainian).
10. de Kloet ER, Molendijk ML. Coping with the forced swim stressor: Towards understanding an adaptive mechanism. *Neural Plasticity*. 2016; 2016, 1–13. DOI: 10.1155/2016/6503162.
11. Castillo-Campos A, Gutiérrez-Mata A, Charli JL, Joseph-Bravo P. Chronic stress inhibits hypothalamus-pituitary-thyroid axis and brown adipose tissue responses to acute cold exposure in male rats. *J Endocrinol Invest*. 2021; 44(4): 713–723. DOI: 10.1007/s40618-020-01328-z.
12. Nair BB, Khant Aung Z, Porteous R, Prescott M, Glendinning KA, Jenkins DE, Augustine RA et al. Impact of chronic variable stress on neuroendocrine hypothalamus and pituitary in male and female C57BL/6J mice. *J Neuroendocrinol*. 2021; 33(5): e12972. DOI: 10.1111/jne.12972.
13. Papp M, Willner P, Muscat R. An animal model of anhedonia: attenuation of sucrose consumption and place preference conditioning by chronic unpredictable mild stress. *Psychopharmacology*. 1991; 104(2): 255–259.
14. Kearns RR, Spencer RL. An unexpected increase in restraint duration alters the expression of stress response habituation. *Physiology & Behavior*. 2013; 122: 193–200. DOI: 10.1016/j.physbeh.2013.03.029.
15. Koolhaas JM, Bartolomucci A, Buwalda B, de Boer SF, Flugge G, Korte SM, Meerlo P et al. Stress revisited: A critical evaluation of the stress concept. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2011; 35: 1291–1301. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2011.02.003.
16. Schoenfeld BJ. Postexercise hypertrophic adaptations: a reexamination of the hormone hypothesis and its applicability to resistance training program design. *J Strength Cond Res*. 2013; 27(6): 1720–1730. DOI: 10.1519/JSC.0b013e31828ddd53.

Надійшла до редакції 04.12.2023 р.

Прийнята до друку 26.12.2023 р.

Електронна адреса для листування ruslan.vastyanov@onmedu.edu.ua

УДК 616.12-005.4+616.36-003.826

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-6>

А. Л. Філіпюк <https://orcid.org/0000-0001-6641-0780>

О. Й. Комариця <https://orcid.org/0000-0002-5822-8281>

СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 616.12-005.4+616.36-003.826

А. Л. Філіпюк, О. Й. Комариця

СТЕАТОЗ ПЕЧІНКИ ЯК ПРОГНОСТИЧНИЙ ФАКТОР ХРОНІЧНОЇ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Пандемія метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки, що починається з метаболічно-асоційованого стеатозу печінки (МАСП), впливає на перебіг ішемічної хвороби серця (ІХС). За даними літератури, МАЖХП вже на стадії стеатозу асоціюється з підвищеною кальцифікацією коронарних артерій, хоча вплив на тривалий прогноз пацієнтів точно не встановлений.

Мета дослідження – визначити вплив МАСП на довготривалий прогноз пацієнтів з хронічними формами ІХС.

Упродовж 3-х років спостерігались 85 чоловіків віком 36-78 років (медіана 57 рр.) із ІХС, стабільною стенокардією I-III функціональних класів. Вони були поділені на дві зрівняні групи: з МАСП (13%) та інтактною печінкою (87%). Критерії МАСП: ультразвукові ознаки підвищеної акустичної щільності печінки порівняно з нирками, помірне збільшення розмірів печінки; незначне розширення селезінкової та ворітної вен, погана візуалізація центральних судин; відсутність лабораторних ознак активності мезенхімального запалення та цитолізу (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Treatment of Non-alcoholic Fatty Liver Disease, 2016). Прогноз оцінювали за Капланом-Майером з визначенням істотності за критерієм Кокса чи тестом Гехана-Вілкоксона, сукупна кінцева точка – гостра кардіоваскулярна подія.

У хворих на хронічні форми ІХС наявність метаболічно-асоційованого стеатозу печінки є незалежним предиктором розвитку гострих кардіоваскулярних подій впродовж трьох років. Несприятливими предикторами 3-річної виживаності пацієнтів з хронічними формами ІХС також були низький вміст ХС-ЛПВЩ (<1,0 ммоль/л) та збільшені рівні тригліцеридів ($\geq 1,7$ ммоль/л), загального фібриногену (> 4 г/л) та РФМК (≥ 4 мг/дл).

Несприятливими прогностичними факторами тривалого прогнозу у пацієнтів з ІХС були наявність стеатозу печінки, ліпідні порушення та гіперкоагуляція.

Ключові слова: метаболічно-асоційований стеатоз печінки, хронічна ішемічна хвороба серця, прогноз, гіперкоагуляція, тригліцериди.

UDC 616.12-005.4+616.36-003.826

A. L. Filipyuk, O. Y. Komarytsia

LIVER STEATOSIS AS A PROGNOSTIC FACTOR OF CHRONIC ISCHEMIC HEART DISEASE

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Introduction. The pandemic of metabolically associated fatty liver disease, that begins with metabolically associated hepatic steatosis (MAHS), affects the course of ischemic heart disease (IHD). According to the literature, MAHS is associated with increased calcification of coronary arteries already at the stage of steatosis, although the impact on the long-term prognosis of patients is not enough established.

The aim of the study – is to determine the impact of MAHS on the long-term prognosis of patients with chronic forms of IHD.

Materials and methods. For 3 years, 85 men in the age group 36-78 years old (median 57 years old) with ischemic heart disease, stable angina pectoris of I-III functional classes were observed. They were divided into two comparable groups: with MAHS (13%) and intact liver (87%). MAHS criteria: ultrasound signs of increased acoustic density of the liver compared to the kidneys, a moderate increase in the size of the liver; slight expansion of the splenic and portal veins, poor visualization of the central vessels; absence of the laboratory signs of mesenchymal inflammation activity and cytolysis (EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the Management of Non-alcoholic Fatty Liver Disease, 2016). Prognosis was assessed by Kaplan-Meier with determination of significance by the Cox test or Gehan-Wilcoxon test, the composite end point was an acute cardiovascular event.

Results. In patients with chronic forms of ischemic heart disease, the presence of metabolically associated steatosis of the liver is an independent predictor of the development of acute cardiovascular events within three years. Unfavorable predictors of 3-year survival in patients with chronic forms of IHD were also low cholesterol - high-density lipoproteins content (<1,0 mmol/l) and increased levels of triglycerides ($\geq 1,7$ mmol/l), total fibrinogen (> 4 g/l) and soluble fibrin monomer complexes (≥ 4 mg/dL).

Conclusion. Unfavorable prognostic factors for the long-term prognosis in patients with IHD were the presence of hepatic steatosis, lipid disorders, and hypercoagulation.

Key words: metabolic-associated steatosis of the liver, ischemic heart disease, prognosis, hypercoagulation, triglycerides.

Вступ. Пандемія метаболічно-асоційованої жирової хвороби печінки (МАЖХП) [1], що у своєму роз-

витку проходить стадії метаболічно-асоційованого стеатозу (МАСП), гепатиту та цирозу печінки, впливає на перебіг усіх внутрішніх хвороб, особливо тих, що пов'язані з процесами атеросклерозу, зокрема з ішемічною хворобою серця (ІХС) [2, 3]. За даними літератури, МАЖХП вже на стадії стеатозу асоціюється

© А. Л. Філіпюк, О. Й. Комариця, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



з підвищеною кальцифікацією коронарних артерій [4, 5], що може зумовлювати гірший перебіг основної патології. Проте вплив МАСП на довготривалий прогноз пацієнтів з ІХС остаточно не встановлений, наявні дані є контрверсійними [6], що зумовило доцільність та актуальність нашого дослідження.

Мета дослідження – визначити вплив МАСП на довготривалий прогноз пацієнтів з хронічними формами ІХС.

Матеріал і методи дослідження. Під амбулаторним спостереженням впродовж 3 років знаходились 85 чоловіків віком 36-78 років (медіана 57 рр.) із ІХС, стабільною стенокардією (СС) I-III функціонального класу (ФК), які обстежувались та лікувались відповідно до наказу МОЗ України № 152 від 02.06.2016 (УКПМД «Стабільна ішемічна хвороба серця») з дотриманням засад Гельсінської декларації прав людини та нормативних документів України. Пацієнти були поділені на дві зіставні групи: з МАСП (11/13%) та інтактною печінкою (74/87%). Критерії МАСП: неоднорідність паренхіми за рахунок дистального загасання звуку із підвищенням акустичної щільності порівняно з нирками та помірним збільшенням розмірів печінки; рівні недеформовані контури печінки; незначне розширення селезінкової та ворітної вен, погана візуалізація центральних судин через компресію переважаною жиром паренхімою; відсутність лабораторних ознак активності мезенхімального запалення та цитолізу (EASL-EASD-EASO Клінічні практичні рекомендації щодо лікування неалкогольної жирової хвороби печінки, 2016). Статистично достовірних відмінностей за віком, клінічними даними (діагноз, частота аритмій, артеріальної гіпертензії, ожиріння чи надваги), лікуванням не було, крім дещо частішого супутнього компенсованого цукрового діабету 2 типу за умов МАСП (36% проти 12%, $p=0,06$; глікемія натще 5,3[4,6-5,9] проти 5,4[4,6-6,0] ммоль/л, $p>0,05$). Результати опрацьовані методами варіаційної статистики, показники порівнювали за критерієм Манна-Вітні та подавали як медіану [нижній-верхній квартилі]; прогноз оцінювали за Е.Капланом-П.Майером (Kaplan E.L.; Meier P.) з визначенням істотності за критерієм Кокса чи тестом Гехана-Вілкоксона, тривалість спостереження три роки, сукупна кінцева точка – гостра кардіоваскулярна подія (КВП: гострий коронарний синдром, інфаркт міокарда, нестабільна стенокардія, інсульт, життєво загрозна аритмія, тромбоз великих судин, гостра серцева недостатність або смерть з їх приводу).

Результати дослідження та їх обговорення. Важливо, що у всіх пацієнтів з МАСП було виявлено ожиріння ($p<0,001$) та відповідно істотно вищі значення індексу маси тіла (36[32-42] проти 27[26-30] кг/м², $p<0,05$), що підтверджує дані літератури про зв'язок МАСП як початкової ланки МАЖХП з надмірною масою тіла та ожирінням зокрема [1].

За час спостереження серед усіх 85 обстежених пацієнтів у 16/19% осіб виникла гостра КВП (гострий коронарний синдром, інсульт, периферійний тромбоз), тоді як у 69/81% хворих гострих подій не відбулось. Прогностичний аналіз Е.Каплана-П.Майєра показав, що на ймовірність виникнення оцінених сумарних

точок не впливали такі фактори, як наявність ожиріння та цукрового діабету 2 типу (обидві кумулятивні частки безподійного виживання хворих 73% vs 78%, F-критерій Кокса $p>0,05$).

Водночас наявність МАСП виявилася статистично достовірним несприятливим прогностичним фактором трирічного кардіоваскулярного прогнозу: кумулятивна частка виживання пацієнтів з МАСП (група I) була істотно нижчою – 57% проти 75% в осіб без стеатогепатозу (група II), F-критерій Кокса $p=0,04$ (рис. 1).

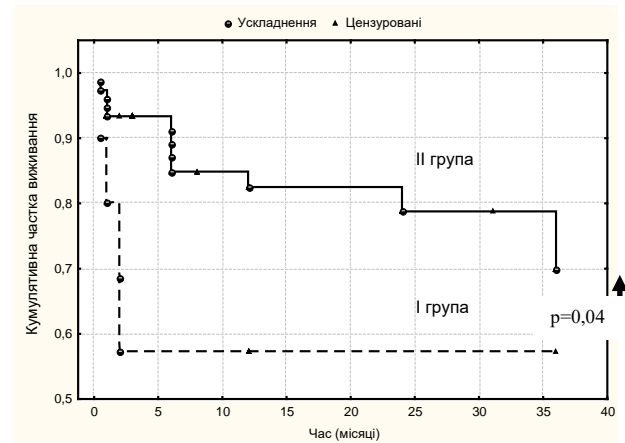


Рис. 1. Порівняння трирічного виживання пацієнтів з ІХС та МАСП (I група) та з ІХС та інтактною печінкою (група II)

За даними літератури, результати щодо кардіоваскулярного прогнозу за умов МАЖХП та стеатозу печінки зокрема дотепер є контрверсійними. Так, мета-аналіз 2016 р. результатів 16 досліджень за участю 345 043 пацієнтів показав, що у 36,3% кардіологічних пацієнтів була діагностована МАЖХП, яка супроводжувалась вищим ризиком фатальних та нефатальних КВП (відношення шансів odds ratio OR=1,64, 95% довірчий інтервал CI 1,26-2,13), причому на це впливала важкість ураження печінки (OR=2,58; 95% CI 1,78-3,5), хоча протоколи проаналізованих досліджень не дозволяли стверджувати, що саме МАЖХП сама була відповідальна за отримані результати [6]. Проте гепатологічне наукове товариство стверджує, що наявність МАЖХП та, зокрема, МАСП (діагностованого за індексом жирової печінки) є незалежними факторами кардіоваскулярного ризику, як і артеріальна гіпертензія, цукровий діабет 2 типу, куріння та збільшення віку [7]. За іншими даними, пацієнти з індексом жирової печінки > 60 мали вищий ризик амбулаторної та госпітальної серцевої недостатності (OR=1,30; 95% CI 1,24-1,36 та OR=1,54; 95% CI 1,44-1,66), а також кардіоваскулярної та загальної смертності (OR=1,41; 95% CI 1,22-1,63 та OR=1,62; 95% CI 1,54-1,70), ніж пацієнти без жирової печінки загалом та з індексом менше 20 [8].

Серед параметрів ліпідного обміну істотно гірша виживаність спостерігалась за умов низького значення холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС-ЛПВЩ) та високого рівня тригліцеридів (ТГ), хоча за медіанами цих значень не було виявлено відмінностей за умов стеатозу печінки (ХС-ЛПВЩ: 1,1[0,9-1,5] проти

1,2[0,9-1,4] ммоль/л; ТГ: 1,4[1,6-2,6] проти 1,8[1,1-2,7] ммоль/л; обидва $p > 0,05$). Так, кумулятивна частка безподійного життя пацієнтів з рівнем ХС-ЛПВЩ $< 1,0$ ммоль/л склала 58% проти 79% у хворих з ХС-ЛПВЩ $\geq 1,0$ ммоль/л (F-критерій Кокса, $p = 0,03$). У пацієнтів з кількістю ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л кумулятивна частка безподійного виживання становила 63%, а з рівнем ТГ $< 1,7$ ммоль/л 80% (F-критерій Кокса, $p = 0,07$).

Стосовно параметрів коагуляційної ланки гемостазу, то статистично вірогідний зв'язок з розвитком гострих КВП був знайдений за умов підвищених рівнів загального фібриногену (ЗФ) та розчинних фібринмономерних комплексів (РФМК), хоча групи із супутнім МАСП та без нього істотно не відрізнялись за цими параметрами (ЗФ: 3,6[3,3-4,0] проти 3,9[3,5-4,5] г/л; РФМК: 3,8[3,4-10,0] проти 4,0[4,0-6,0] мг/дл; обидва $p > 0,05$). Зокрема, кумулятивна частка безподійного трирічного виживання пацієнтів з ІХС за умов рівня ЗФ > 4 г/л склала 55%, а за умов нормальних значень ЗФ ≤ 4 г/л – 84% (F-критерій Кокса, $p = 0,01$). Кумулятивна частка безподійного життя пацієнтів з гіперкоагуляційним станом та вмістом РФМК ≥ 4 мг/дл становила 59%, тоді як за умов нормокоагуляції та РФМК < 4 мг/

дл гострих КВП впродовж трьох років спостереження взагалі не відзначалось (100%; тест Гехана-Вілкоксона, $p < 0,001$; F-критерій Кокса не визначається, оскільки не було зафіксовано гострих подій). Таким чином, визначені основні несприятливі прогностичні чинники трирічного виживання пацієнтів з хронічними формами ІХС, до яких належать наявність супутнього МАСП, а також низький рівень ХС-ЛПВЩ та високі вмісти ТГ, ЗФ та РФМК.

Висновки. 1) У хворих на хронічні форми ІХС наявність метаболічно-асоційованого стеатозу печінки є незалежним предиктором розвитку гострих кардіоваскулярних подій впродовж трьох років. 2) Несприятливими предикторами 3-річної виживаності пацієнтів з хронічними формами ІХС також були низький вміст ХС-ЛПВЩ ($< 1,0$ ммоль/л) та збільшені рівні тригліцеридів ($\geq 1,7$ ммоль/л), загального фібриногену (> 4 г/л) та РФМК (≥ 4 мг/дл).

Перспективи подальших досліджень – визначення ефективності фармакотерапії поєданого перебігу ІХС зі стеатозом печінки.

Конфлікту інтересів немає, фінансування та запозичень ідей не було.

ЛІТЕРАТУРА

1. Lin HXJ, Aravamudan VM. Metabolic associated fatty liver disease and COVID-19: a double whammy? Singapore Medical 2020; PMID: 33047142. <https://read.qxmd.com/read/33047142/metabolic-associated-fatty-liver-disease-and-covid-19-a-double-whammy>
2. Chang Y, Ryu S, Sung KC, et al. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study Gut. 2019;68(9):1667-1675. doi:10.1136/gutjnl-2018-317666
3. Kim SH, Park HY, Lee HS, Jung KS, Lee MH et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and coronary calcification depending on sex and obesity Sci Rep. 2020;10(1):1025. doi: 10.1038/s41598-020-57894-y
4. Brouwers MCGJ, Simons N, Stehouwer CDA, Isaacs A. Non-alcoholic fatty liver disease and cardiovascular disease: assessing the evidence for causality Diabetologia. 2020;63(2):253-260. doi: 10.1007/s00125-019-05024-3
5. Liu Z, Wei R, Li Y., et al. Coronary heart disease is associated with nonalcoholic fatty liver disease in patients without hypertension and diabetes Medicine (Baltimore). 2020;99(26):e20898. doi: 10.1097/MD.00000000000020898
6. Targher G, Byrne CD, Lonardo A, Zoppini G, Barbui C. Non-alcoholic fatty liver disease and risk of incident cardiovascular disease: A meta-analysis J Hepatol. 2016;65(3):589-600. doi: 10.1016/j.jhep.2016.05.013
7. Pais R, Ratziu V. Reply to "Establishing the independence and clinical importance of non-alcoholic fatty liver disease as a risk factor for cardiovascular disease" J Hepatol. 2016;65(6):1267-1268. doi: 10.1016/j.jhep.2016.07.038
8. Park J, Kim G, Kim H, et al. The association of hepatic steatosis and fibrosis with heart failure and mortality Cardiovasc Diabetol. 2021;20(1):197. doi: 10.1186/s12933-021-01374-8.

Надійшла до редакції 02.11.2023 р.

Прийнята до друку 20.12.2023 р.

Електронна адреса для листування filiryuk_a@ukr.net

УДК 618.11-006-091.8+577.12:611-018-076

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-7>

Р. А. Чижма <https://orcid.org/0000-0002-7997-6481>
Р. А. Москаленко <https://orcid.org/0000-0002-2342-0337>

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ З ПАТОЛОГІЧНОЮ БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЄЮ

Сумський державний університет, Суми, Україна

УДК 618.11-006-091.8+577.12:611-018-076

Р. А. Чижма, Р. А. Москаленко

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ РАКУ ЯЄЧНИКІВ З ПАТОЛОГІЧНОЮ БІОМІНЕРАЛІЗАЦІЄЮ

Сумський державний університет, Суми, Україна

Стаття присвячена дослідженню імуногістохімічних особливостей раку яєчників з патологічною біомінералізацією, оскільки рак яєчників є найпоширенішим онкогінекологічним захворюванням, а кальцифікація пухлинної тканини є однією з клінічних особливостей прояву цієї патології. На основі проведених досліджень було встановлено достовірно вищу експресію OPN ($p < 0.001$) та нижчу експресію SPARC ($p < 0.01$) у тканині раку яєчників з патологічною біомінералізацією. Аналіз отриманих результатів експресії OPG та RANKL не виявив достовірної різниці між групою I та II. Також рівень експресії CD68 достовірно не відрізнявся в обох групах, що показує відсутність впливу кальцифікації на цей показник. Водночас експресія Casp3 у групі раку яєчників з патологічною біомінералізацією була вищою ($p < 0.05$). Цей факт може свідчити про стимулювальний вплив біомінеральних депозитів на інтенсивність апоптозу у пухлинній тканині. Цей феномен заслуговує на подальше більш детальне вивчення.

Ключові слова: рак яєчників, імуногістохімічне дослідження, маркери, каспаза-3, CD68.

UDC 618.11-006-091.8+577.12:611-018-076

R. A. Chyzhma, R. A. Moskalenko

IMMUNOHISTOCHEMICAL STUDY OF OVARIAN CANCER WITH PATHOLOGICAL BIOMINERALIZATION

Sumy State University, Sumy, Ukraine

Ovarian cancer (OC) is the most common gynecological oncological disease, ranking third after body and cervical cancer. Pathological biomineralization (calcification) is one of the clinical manifestations of ovarian cancer. Calcification is characteristic of serous adenocarcinoma and is presented as psammoma bodies (PB). Calcification develops in the early stages of the tumor process.

The aim is to study the immunohistochemical features of OC tissue with pathological biomineralization.

Materials and methods. We examined 30 ovarian cancer samples with pathological biomineralization (group I) and 30 without pathological biomineralization (group II). All samples were examined histologically and immunohistochemically using OPN, OPG, RANKL, SPARC, Casp3, and CD68.

Results. An immunohistochemical study revealed a higher expression of OPN in group I (73.34 ± 4.25 cells in the field of view with a diameter of 1 mm) compared to group II (26.93 ± 1.88 cells in the field of view), $p < 0.001$. OPG expression was 63.07 ± 3.52 and 58.57 ± 3.54 cells in the field of view for groups I and II, respectively. A positive reaction to RANKL was detected in 56.37 ± 3.30 cells in the field of view with a diameter of 1 mm for group I and in 54.52 ± 3.49 cells in the field of view for group II. No significant difference was found when analyzing the expression of OPG and RANKL. SPARC expression was lower in group I (48.32 ± 3.26 cells in the field of view with a diameter of 1 mm) compared to group II (63.19 ± 3.39 cells in the field of view), $p < 0.01$. CD68 expression in group I was 52.44 ± 3.37 cells in the field of view with a diameter of 1 mm; in group II – 60.87 ± 3.14 cells in the field of view, without a significant difference according to the Student's test. In addition, the expression of Casp3 in I was higher (57.31 ± 2.97 cells in the field of view, $p < 0.05$). This fact may indicate the stimulating effect of biomineral deposits on the intensity of apoptosis in tumor tissue. This phenomenon deserves a more detailed study.

Key words: ovarian cancer, immunohistochemistry, markers, caspase-3, CD68.

Вступ. Рак яєчників (РЯ) є найпоширенішим онкогінекологічним захворюванням, яке посідає третє місце після раку тіла та шийки матки. У 2022 році було зареєстровано 3172 нових випадків раку яєчників в Україні, цей показник зростає порівняно з 2021 роком на 1,3%. Загальна кількість смертей від даної патології за 2022 рік складала 1555 випадків [1, 2]. Високий показник смертності зумовлений безсимптомним перебігом та відсутнім належним скринінгом захворювання, внаслідок чого РЯ діагностується на пізніх стадіях захворювання із симптоматичним проявом метастатичного ураження того чи іншого органа [3]. Однією з особливостей РЯ є унікальна поведінка метастатичного

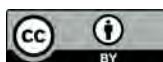
процесу даного захворювання [4], оскільки вона відрізняється від класичної моделі гематогенного метастазування, яка притаманна більшості типів раку тієї чи іншої локалізації. Водночас пухлини яєчника метастазують так званним пасивним шляхом [5].

Одним із клінічних проявів раку яєчників є патологічна біомінералізація (ПБМ) або кальцифікація, яка притаманна здебільшого серозним аденокарциномам та представлена у вигляді псаммомних тілець (ПТ). Відкладення біомінеральних депозитів починається ще на ранніх етапах пухлинного процесу. Встановлено, що наявність біомінеральних утворень при раку яєчників сприяє зростанню показників 5-річної виживаності [6].

Важливу роль у пухлинному процесі відіграє пухлинне мікрооточення, оскільки воно може безпосередньо впливати на перебіг, прогноз цього захворювання та протипухлинний імунітет. Пухлинне мікроото-

© Р. А. Чижма, Р. А. Москаленко, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



чення являє собою сукупність клітинних компонентів [7]. По-перше, це ендотеліальні клітини, які мають ключове значення у розвитку пухлинного процесу та захисті пухлинних клітин від імунної системи. Другим основним компонентом є імунні клітини. До них належать гранулоцити, лімфоцити та макрофаги. Вони беруть участь у запальних реакціях, спровокованих самою пухлиною для її виживання [8, 9].

Метою нашої роботи є визначення імуногістохімічних особливостей тканини РЯ з патологічною біомінералізацією.

Матеріали та методи дослідження. Проведене дослідження було схвалене етичним комітетом Навчально-наукового медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 1/12, 08.12.2022 р.). Ми дослідили 30 зразків раку яєчників з ознаками біомінералізації (група I) та 30 зразків раку яєчників без ознак патологічної біомінералізації (група II). Усі зразки були досліджені гістологічно та імуногістохімічно, представлені у вигляді хірургічного матеріалу після пангістеректомії та оваріоектомії на базі гінекологічних відділень Сумського обласного онкологічного центру та Сумської міської клінічної лікарні № 1.

Гістологічне дослідження. Матеріал пухлинної тканини фіксували у забуференому розчині формальдегіду (4 %) протягом 24 годин. Після проведеного зневоднення та насичення парафіном були виготовлені гістологічні блоки. Гістологічні (серійні) зрізи товщиною 4 мкм зроблені за допомогою мікротома (роторного) Shandon Finesse 325. Після депарафінації та дегідратації зрізи пухлинної тканини раку яєчників забарвлювали гематоксилін-еозином. Даний метод дослідження застосовувався для верифікації гістологічного типу та подальшого формування груп.

Імуногістохімічне дослідження. Застосовано непрямий імунопероксидазний метод імуногістохімічного дослідження. Було проведено демаскування антигенів депарафінованих гістологічних зрізів у цитратному буфері з рН 6.0 та дотриманням температурного режиму 95-98°C. Візуалізація імуногістохімічної реакції була проведена з використанням системи детекції «Ultra Vision Quanto Detection System HRP Polymer» та «DAB Quanto Detection System» (Thermo Scientific, USA). Була використана така панель антитіл: OPN (*Anti-Osteopontin antibody, ab 37807*, розведення 1:300), OPG (*Anti-Osteoprotegerin antibody, ab 203061*, розведення 1:300), Casp3 (*Anti-Cleaved Caspase-3 antibody, ab 32042*, розведення 1:250), SPARC (*Anti-SPARC antibody, ab 203284*, розведення 1:300), RANKL (*Anti-RANKL antibody, ab 239607*, розведення 1:100) (Abcam, Cambridge, Велика Британія). Ядра контрастовані за допомогою гематоксиліну Майєра.

Результати.

Гістологічне дослідження.

Досліджувані зразки групи I та II характеризувались мікро- та макропапілярними розростаннями, поодинокими клітинами та хаотично сформованими невеликими гніздами клітин з інфільтрацією стромы. Пухлинні клітини були мономорфними, невеликого розміру, мали помірну атипію ядер та виражене ядерце (рис. 1 А, В). У групі I наявні патологічні біомінерали, які переважно локалізувались в основі папілярних розростань раку яєчників та детриті пухлинної тканини. Значна кількість біомінералів знаходилася у товщі сполучної тканини пухлинних вузлів, а також при-

леглої інтактної тканини яєчників. Виявлялись у вигляді як поодиноких утворень, так і скупчень, а також рівномірного «висіювання» по всій пухлинній тканині. Навколо патологічних біомінералів візуалізувались залишки судинних стінок капілярів. Часто біомінеральні депозити були представлені концентричними кальцифікованими структурами та їхніми уламками неправильної форми, що відповідало структурі псаммомних тілець. Уламки утворювались за рахунок механічного пошкодження мікротомним ножом під час проведення етапів гістотехнічного приготування мікропрепаратів (рис. 1 А).

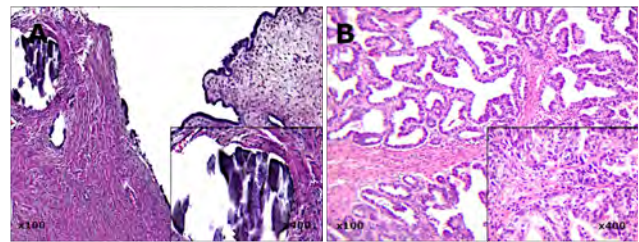


Рис. 1. Гістологічне дослідження раку яєчників (А) – з патологічною біомінералізацією та (В) – без ознак патологічної біомінералізації. Забарвлення гематоксиліном та еозином. У нижніх кутах вказано збільшення кожного зображення

Імуногістохімічне дослідження.

При використанні антитіла проти OPN в імуногістохімічному дослідженні раку яєчників встановлено виражену цитоплазматичну експресію у клітинах пухлинного мікрооточення, переважно моноклерної та фібробластоподібної морфології. Також було виявлено накопичення OPN в біомінеральних утвореннях із більш вираженою реакцією по краях та помірно вираженою по центру біомінералу. Отже, експресія OPN у групі раку яєчників з патологічною біомінералізацією складала 73.34 ± 4.25 клітин у полі зору діаметром 1 мм та у групі без патологічної біомінералізації 26.93 ± 1.88 клітин у полі зору (рис. 2 А, В).

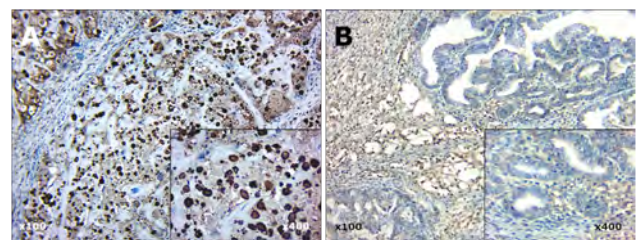


Рис. 2. Імуногістохімічне дослідження експресії OPN у тканині раку яєчників (А) – з патологічною біомінералізацією та (В) – без ознак патологічної біомінералізації. У нижніх кутах вказано збільшення кожного зображення

Під час проведення імуногістохімічного дослідження зразків тканини раку яєчників відмічалась помірно виражена цитоплазматична експресія OPG пухлинними клітинами. Реакція OPG в пухлинному мікрооточенні була помірно виражена із позитивно забарвленими клітинами запального інфільтрату. Експресія OPG у першій групі складала 63.07 ± 3.52 клітин у полі зору діаметром 1 мм, в другій – 58.57 ± 3.54 клітин у полі зору (рис. 3 А, В).

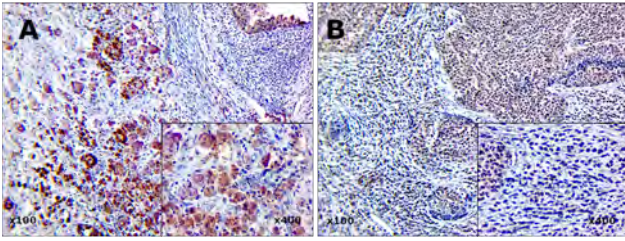


Рис. 3. Імуногістохімічне дослідження експресії OPG у тканині раку яєчників (А) – з патологічною біомінералізацією та (В) – без ознак патологічної біомінералізації. У нижніх кутах вказано збільшення кожного зображення.

При використанні антитіла проти RANKL в імуногістохімічному дослідженні раку яєчників встановлено низьку експресію пухлинними клітинами та клітинами пухлинного мікрооточення. Позитивна реакція спостерігалась переважно в клітинах запального інфільтрату та на периферії поодиноких біомінеральних утворень. Експресія RANKL в тканині раку яєчників групи I складала 56.37 ± 3.30 клітин у полі зору діаметром 1 мм, у групі II цей показник сягав 54.52 ± 3.49 клітин у полі зору (рис. 4 А, В).

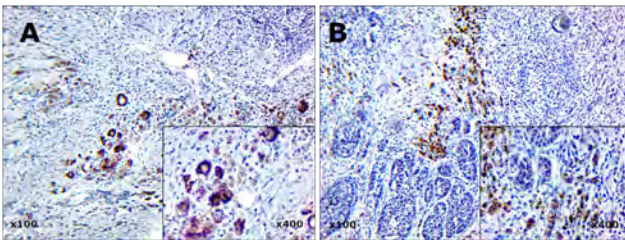


Рис. 4. Імуногістохімічне дослідження експресії RANKL у тканині раку яєчників (А) – з патологічною біомінералізацією та (В) – без ознак патологічної біомінералізації. У нижніх кутах вказано збільшення кожного зображення

Використання антитіла проти SPARC показало помірно виражену експресію пухлинними клітинами тканини раку яєчників. Встановлено виражену позитивну реакцію клітинами пухлинного мікрооточення та запального інфільтрату. Тканина раку яєчників першої групи мала експресію SPARC в 48.32 ± 3.26 клітин у полі зору діаметром 1 мм, а в другій групі – 63.19 ± 3.39 клітин у полі зору (рис. 5 А, В).

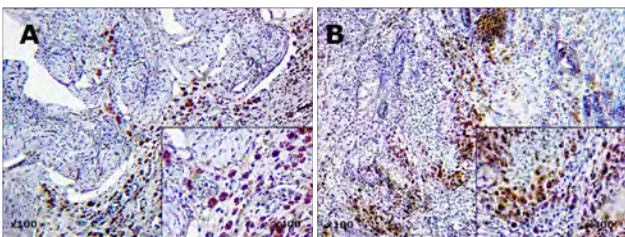


Рис. 5. Імуногістохімічне дослідження експресії SPARC у тканині раку яєчників (А) – з патологічною біомінералізацією та (В) – без ознак патологічної біомінералізації. У нижніх кутах вказано збільшення кожного зображення

Імуногістохімічне дослідження зразків раку яєчників з використанням антитіла проти Casp3 продемон-

струвало виражену позитивну реакцію в клітинах пухлинного мікрооточення (моноклеарної морфології та фібробластоподібних клітинах). У поодиноких випадках спостерігалось незначне накопичення даного білка навколо біомінеральних утворень та на їх поверхні. Тканина раку яєчників групи I мала позитивну реакцію до Casp3 у 57.31 ± 2.97 клітин у полі зору діаметром 1 мм, а в групі II – 47.07 ± 2.99 клітин у полі зору (рис. 6 А, В).

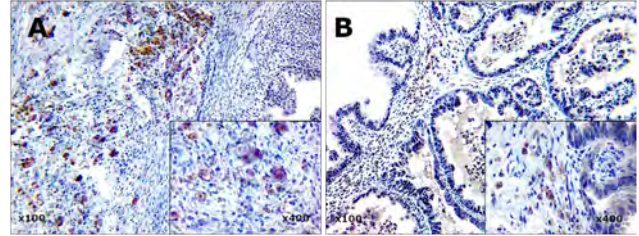


Рис. 6. Імуногістохімічне дослідження експресії Casp3 у тканині раку яєчників (А) – з патологічною біомінералізацією та (В) – без ознак патологічної біомінералізації. У нижніх кутах вказано збільшення кожного зображення

Спостерігалась виражена експресія у макрофагах пухлинного мікрооточення тканини раку яєчників при використанні антитіла проти CD68. Дані макрофаги локалізувались у клітинах строми пухлинної тканини та навколо біомінеральних утворень. Позитивна реакція до CD68 складала 52.44 ± 3.37 клітин раку яєчників у полі зору діаметром 1 мм в групі I та 60.87 ± 3.14 клітин у полі зору групи II (рис. 7 А, В).

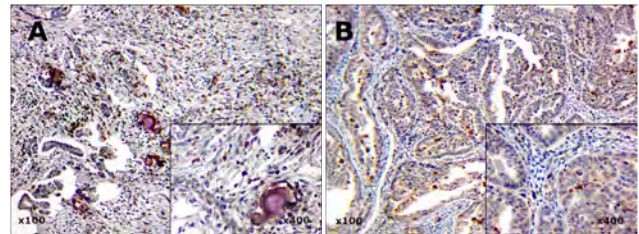


Рис. 7. Імуногістохімічне дослідження експресії CD68 у тканині раку яєчників (А) – з патологічною біомінералізацією та (В) – без ознак патологічної біомінералізації. У нижніх кутах вказано збільшення кожного зображення

Обговорення. Онкогенні процеси в поєднанні зі сприятливим середовищем є основними факторами пухлинного процесу. Мікрооточення пухлини складається із так званої складної мережі протагоністів, включаючи цитокіни, компоненти позаклітинного матриксу, які взаємодіють з ендотеліальними, імунними клітинами та фібробластами [10]. Така взаємодія відбувається з різними типами специфічних клітин залежно від локалізації пухлинного процесу. Ця різноманітність визначає так звані специфічні «ніші», такі як імунні, судинні, кісткові, які безпосередньо залучені до пухлинного росту, інвазивності процесу та метастазування [11].

Епітеліально-мезенхімальний перехід (ЕМП) – це процес, під час якого клітини зазнають трансформації від

епітеліального до мезенхімального фенотипу. Оскільки пухлинні клітини набувають здатності до інвазивності та міграції через процеси ЕМП, ЕМП є передумовою метастазування [12]. Також метастазування може бути остеотропним за рахунок трансформації між пухлинними клітинами та клітинами кісткової стромы, диференціації мезенхімальних стовбурових клітин у остеобласти та остеобласти (клітини остеобластичного фенотипу). У літературі описаний зв'язок остеотропності метастазів передміхурової залози та грудної залози з патологічною біомінералізацією [13]. Оскільки у разі раку яєчників також наявна патологічна біомінералізація, то нами було проведено імуногістохімічне дослідження з метою визначення остеобластичного фенотипу пухлинних клітин та метастатичного потенціалу раку яєчників з патологічною біомінералізацією. У імуногістохімічному дослідженні було використано панель маркерів, таких як OPN, OPG, RANKL, SPARC та Casp3, CD68.

OPN – глікофосфопротейн, який секретується в організмі остеобластами, гладкими м'язовими та епітеліальними клітинами. Також експресується в надмірній кількості пухлинними клітинами при злоякісних новоутвореннях молочної залози, шийки матки, яєчників, передміхурової залози та колоректального раку. OPN може сприяти росту пухлини за рахунок активації сигнального шляху PI3K/AKT/HIF-1 α . Цим самим OPN приймає безпосередню участь у прогресуванні пухлинного процесу, наприклад інвазивності, ангіогенезу та метастазуванні то чи іншого злоякісного процесу [14].

Середній показник експресії OPN у групі I (рак яєчників з біомінералізацією) вищий порівняно з групою II (рак яєчників без біомінералізації) майже в 3 рази і становить 73.34 ± 4.25 та 26.93 ± 1.88 клітин у полі зору діаметром 1 мм відповідно. Встановлено достовірну різницю між даними показниками за критерієм Стьюдента ($p < 0.001$) (рис. 8). Отже, результати імуногістохімічного дослідження свідчать про участь OPN у процесах розвитку та формування патологічної біомінералізації.

OPG – секретований білок факторів некрозу пухлинних клітин, який зв'язується з рецепторним активатором ліганду NF κ B (RANKL) та функціонує в якості так званого розчинного фактора-приманки для RANKL. Відомо, що OPG може мати антиапоптичний ефект на стадіях метастазування. Також встановлено, що асцит при злоякісних новоутвореннях яєчників безпосередньо впливає на пухлинні клітини, сприяючи їх росту, інвазивності процесу, цим самим відображаючись на виживаності самих клітин. Крім того, високі рівні OPG при злоякісному асциті пов'язані з меншою тривалістю життя без прогресування раку яєчників [15]. Однак у процесі імуногістохімічного дослідження нами не було встановлено значної різниці в експресії OPG першої та другої групи, показник складав 63.07 ± 3.52 та 58.57 ± 3.54 клітин у полі зору відповідно, без достовірної різниці за критерієм Стьюдента (рис. 8). На основі отриманих даних встановлено, що патологічна біомінералізація не має безпосереднього впливу на рівень експресії OPG клітинами раку яєчників.

RANK/RANKL/OPG – система, яка відіграє важливу роль у пухлиноутворенні, а експресія пухлинними

клітинами RANK/RANKL корелює з метастазуванням та прогресуванням пухлинного процесу. Водночас OPG своїм N-кінцем блокує взаємодію RANK/RANKL та сигнальні шляхи, індуковані RANKL [16]. При проведенні імуногістохімічного дослідження нами було встановлено експресію RANKL у першій (56.37 ± 3.30 клітин у полі зору діаметром 1 мм) та другій (54.52 ± 3.49 клітин у полі зору) досліджуваних групах без достовірної різниці за критерієм Стьюдента (рис. 8). Отже, дані результати свідчать, що патологічна біомінералізація не має безпосереднього впливу на рівень експресії RANKL. Також варто підкреслити вищезазначені результати стосовно експресії OPG та аналогічну відсутність у взаємодії з біомінералізацією, оскільки обидва маркери працюють в системі RANK/RANKL/OPG та мають певну залежність один від одного.

SPARC – секреторний білок, збагачений цистеїном, експресується пухлинами з високою метастатичною активністю. SPARC пригнічує активність EGF при злоякісних новоутвореннях яєчників та може активувати GSK3 β -мішені в адипоцитах, діючи як пухлинний супресор. Зниження даного білка при раку яєчників сприяє прогресуванню пухлинного процесу [17]. У нашому дослідженні експресія SPARC у тканині раку яєчників з патологічною біомінералізацією була нижчою порівняно з групою без патологічної біомінералізації та складала 48.32 ± 3.26 та 63.19 ± 3.39 клітин у полі зору відповідно, з достовірною різницею за критерієм Стьюдента ($p < 0.01$) (рис. 6). Отже, на основі даного дослідження можна сказати, що патологічна біомінералізація має безпосередній зв'язок із SPARC. Однак рівень експресії SPARC у зразках раку яєчників без патологічної біомінералізації був вищий – це може свідчити про те, що патологічні біомінерали не беруть участі в розвитку хронічного запалення у пухлинній тканині та регуляції фіброзу.

Casp3 – ключовий фермент апоптозу клітин, який відіграє безпосередню роль у злоякісних пухлинних процесах та їх прогресуванні. Feng та співав. у своїх дослідженнях продемонстрували, що Casp3 сприяє росту пухлини шляхом створення мікрооточення, яке сприяє ангіогенезу. Також варто зауважити, що Casp3 сприяє епітеліально-мезенхімальному переходу, що є один із ключових факторів метастазування [18]. У нашому дослідженні рівень експресії Casp3 був вищим у групі I та складав 57.31 ± 2.97 клітин у полі зору діаметром 1 мм, а в групі II – 47.07 ± 2.99 клітин у полі зору з достовірною різницею за критерієм Стьюдента ($p < 0.05$) (рис. 8). Зазначені результати можуть свідчити про взаємозв'язок Casp3 з процесами формування та розвитку патологічної біомінералізації, а також мати прогностичне значення в перебігу даного захворювання.

Пухлинно-асоційовані макрофага (ПМ) є важливим фактором росту пухлинних клітин та прогресування даного процесу. Виділяють 2 типи макрофагів, такі як M1- та M2-подібні. M1-подібні макрофаги характеризуються виділенням вільних радикалів, цим самим призводячи до пошкодження ДНК з подальшим сприянням пухлинній активності. M2-подібні макрофаги сприяють пухлинному росту та метастатичному процесу шляхом

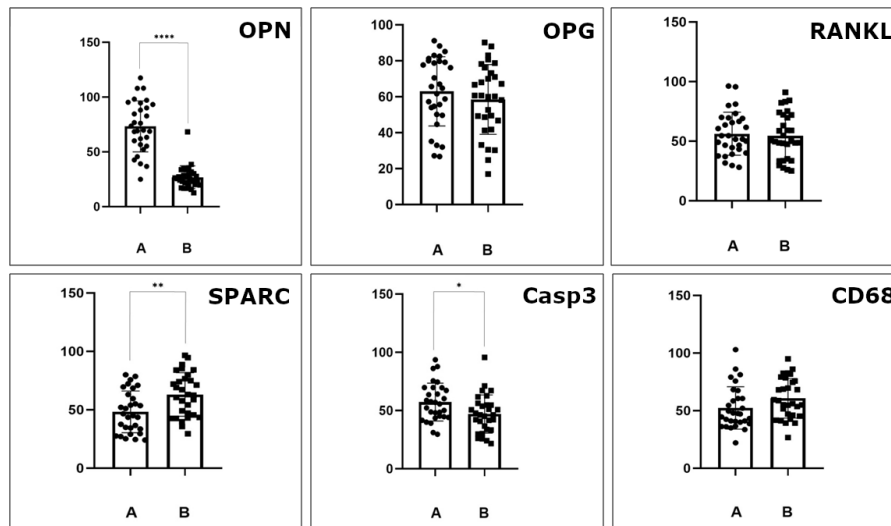


Рис. 8. Імуногістохімічне дослідження тканини раку яєчників (А) – з патологічною біомінералізацією та (В) – без патологічної біомінералізації. Середнє значення позначає стовпчик, 95 % інтервал достовірності – бар (**** – $p < 0.001$, ** – $p < 0.01$, * – $p < 0.05$)

вивільнення хемокінів, які є безпосередніми факторами запального процесу [19]. На клітинному рівні ПАМ мають властивість функціональної пластичності, тобто можуть приймати різноманітні про- та/або протизапальні функції залежно від мікрооточення та взаємопов'язаних стимулів. Експресія CD 68 характерна як для M1, так і для M2-подібних макрофагів та має протизапальну та протипухлинну дію. У нашому дослідженні рівень експресії CD68 у групі I та групі II склав 52.44 ± 3.37 та 60.87 ± 3.14 клітин у полі зору діаметром 1 мм без достовірної різниці за критерієм Стьюдента.

Таким чином, у результаті порівняння результатів імуногістохімічного дослідження маркерів остеобластичного фенотипу встановлено достовірно вищу експресію OPN ($p < 0.001$) у тканині раку яєчників з патологічною біомінералізацією та нижчу SPARC ($p < 0.01$) у тій же групі. Не отримано достовірної різниці при аналізі отриманих результатів експресії OPG та RANKL між групою I та II. Рівень CD68 достовірно не відрізнявся в обох групах, що показує відсутність впливу кальцифікації на цей показник.

Варто зазначити, що експресія Casp3 у групі раку яєчників з патологічною біомінералізацією була вищою

($p < 0.05$). Цей факт може свідчити про стимулювальний вплив біомінеральних депозитів на інтенсивність апоптозу у пухлинній тканині. Подібний вплив патологічної біомінералізації на процеси клітинної смерті в біомінералізованих тканинах був відмічений також в інших дослідженнях [20]. Цей феномен заслуговує на подальше більш детальне вивчення.

Висновки. Отже, на основі проведеного дослідження встановлено, що наявність патологічної біомінералізації при раку яєчників стимулює експресію OPN та зниження рівня експресії SPARC, не маючи при цьому будь-якого впливу на рівень експресії OPG та RANKL. Також патологічна біомінералізація не має безпосереднього впливу на рівень CD68.

Встановлено, що процес патологічної біомінералізації може мати стимулювальний вплив на інтенсивність апоптозу пухлинної тканини. Однак для отримання більш чітких висновків необхідні подальші дослідження.

Проведене дослідження є частиною науково-дослідної теми «Стан мінералізованих тканин при застосуванні нових композитів з наночастинками Ag^+ та Cu^+ » (№ держреєстрації 0121U100471, термін виконання 2021–2023 роки).

ЛІТЕРАТУРА

- Arora T, Mullangi S, Lekkala MR. Ovarian Cancer. *StatPearls [Internet]*. 2023. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK567760/>
- Fedorenko ZP, Hulak LO, Mykhailovych YuI. Cancer in Ukraine, 2021-2022. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. *Biuletyn Natsionalnoho kantser-reiestru Ukrainy*. 2022; 22. (In Ukrainian).
- Momenimovahed Z, Tiznobaik A, Taheri S, Salehiniya H. Ovarian cancer in the world: epidemiology and risk factors. *Int J Womens Health*. 2019 Apr 30;11:287-299. doi: 10.2147/IJWH.S197604.
- Mitra AK. Ovarian Cancer Metastasis: A Unique Mechanism of Dissemination [Internet]. *Tumor Metastasis*. 2016. Available from: <http://dx.doi.org/10.5772/64700>
- Tjhay F, Motohara T, Tayama S, Narantuya D, Fujimoto K, Guo J, Sakaguchi I, Honda R, Tashiro H, Katabuchi H. CD44 variant 6 is correlated with peritoneal dissemination and poor prognosis in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Cancer Sci*. 2015 Oct;106(10):1421-8. doi: 10.1111/cas.12765.
- Wen J, Zhao Z, Huang L, Li L, Li J, Zeng Y, Wu J, Miao Y. Switch of the ovarian cancer cell to a calcifying phenotype in the calcification of ovarian cancer. *J Cancer*. 2018 Feb 28;9(6):1006-1016. doi: 10.7150/jca.22932.

7. Arneth B. Tumor Microenvironment. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Dec 30;56(1):15. doi: 10.3390/medicina56010015.
8. Anderson NM, Simon MC. The tumor microenvironment. *Curr Biol*. 2020 Aug 17;30(16):R921-R925. doi: 10.1016/j.cub.2020.06.081.
9. Neophytou CM, Panagi M, Stylianopoulos T, Papageorgis P. The Role of Tumor Microenvironment in Cancer Metastasis: Molecular Mechanisms and Therapeutic Opportunities. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 23;13(9):2053. doi: 10.3390/cancers13092053.
10. Fang D, Chen H, Zhu JY, Wang W, Teng Y, Ding HF, Jing Q, Su SB, Huang S. Epithelial-mesenchymal transition of ovarian cancer cells is sustained by Rac1 through simultaneous activation of MEK1/2 and Src signaling pathways. *Oncogene*. 2017 Mar;36(11):1546-1558. doi: 10.1038/onc.2016.323.
11. Loret N, Denys H, Tummers P, Berx G. The Role of Epithelial-to-Mesenchymal Plasticity in Ovarian Cancer Progression and Therapy Resistance. *Cancers (Basel)*. 2019 Jun 17;11(6):838. doi: 10.3390/cancers11060838.
12. Lampropoulou DI, Papadimitriou M, Papadimitriou C, Filippou D, Kourlaba G, Aravantinos G, Gazouli M. The Role of EMT-Related lncRNAs in Ovarian Cancer. *Int J Mol Sci*. 2023 Jun 13;24(12):10079. doi: 10.3390/ijms241210079.
13. Piddubnyi AM, Danylchenko SM, Romaniuk AM, Moskalenko RA. Prostatic calculi cause osteoblastic immunophenotype of prostate cancer. *Pathology*. 2019; 16 (46):170-176.
14. Rani S, Sehgal A, Kaur J, Pandher DK, Punia RS. Osteopontin as a Tumor Marker in Ovarian Cancer. *J Midlife Health*. 2022 Jul-Sep;13(3):200-205. doi: 10.4103/jmh.jmh_52_22.
15. Okamoto K. Role of RANKL in cancer development and metastasis. *J Bone Miner Metab*. 2021 Jan;39(1):71-81. doi: 10.1007/s00774-020-01182-2.
16. Renema N, Navet B, Heymann MF, Lezot F, Heymann D. RANK-RANKL signalling in cancer. *Biosci Rep*. 2016 Aug 5;36(4):e00366. doi: 10.1042/BSR20160150.
17. Feng J, Tang L. SPARC in Tumor Pathophysiology and as a Potential Therapeutic Target. *Curr Pharm Des*. 2014;20(39):6182-90. doi: 10.2174/1381612820666140619123255.
18. Feng X, Yu Y, He S, Cheng J, Gong Y, Zhang Z, Yang X, Xu B, Liu X, Li CY, Tian L, Huang Q. Dying glioma cells establish a proangiogenic microenvironment through a caspase 3 dependent mechanism. *Cancer Lett*. 2017 Jan 28;385:12-20. doi: 10.1016/j.canlet.2016.10.042.
19. Zhang J, Li S, Liu F, Yang K. Role of CD68 in tumor immunity and prognosis prediction in pan-cancer. *Sci Rep*. 2022 May 12;12(1):7844. doi: 10.1038/s41598-022-11503-2.
20. Moskalenko R, Romaniuk A, Iashchichyn I, Zakorko IS, Piddubnyi AM, Chernov YeO, Morozova-Roche LA. Involvement of proinflammatory S100A8/S100A9 in the atherocalcinos of aortic valve. *Patologia*. 2017; 14 (1): 49-56.

Надійшла до редакції 20.10.2023 р.

Прийнята до друку 12.12.2023 р.

Електронна адреса для листування r.chuzhna@med.sumdu.edu.ua

УДК 616. – 006:614.1

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-8>А. О. Савельєв <https://orcid.org/0009-0003-5982-408X>

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІЧОГО НАСЕЛЕННЯ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

УДК 616. – 006:614.1

А. О. Савельєв

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА РАКУ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЧОЛОВІЧОГО НАСЕЛЕННЯ ОДЕСЬКОЇ ОБЛАСТІ

Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв, Україна

Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим найбільш поширеним онкологічним захворюванням серед чоловічого населення по всьому світі та займає п'яте місце серед причин онкологічної смертності чоловіків.

Для епідеміологічної характеристики РПЗ у чоловічого населення в Одеській області були проаналізовані показники Національного канцер-реєстру, Одеського обласного клінічного онкологічного диспансеру за період з 2018 по 2020 роки. Показник захворюваності на РПЗ серед чоловічого населення Одеської області відповідав загальнодержавним показникам, однак мав тенденцію до зниження протягом 2018–2020 років.

Аналіз кількісних показників захворюваності на РПЗ серед районів Одеської області вказує на значну неоднорідність та варіабельність цих величин. Географічні відмінності між районами області, а також відмінності у соціально-демографічному статусі населення та їх комбінація можуть зумовити різницю рівнів захворюваності на РПЗ між районами Одеської області.

Ключові слова: епідеміологічна характеристика, рак передміхурової залози.

UDC 616. – 006:614.1

А. О. Saveliev

EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERISTICS OF PROSTATE CANCER IN THE MALE POPULATION OF THE ODESA REGION

Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolayiv, Ukraine

Prostate cancer (PC) is the second most common type of cancer among men worldwide and is the fifth leading cause of cancer death in men.

The purpose and task of the present work is to analyze the frequency and structure of the PC incidence in the male population of the Odesa region for the period from 2018 to 2020; to identify regional features of the frequency and structure of prostate cancer in the cities and districts of the region. The object of the study is statistical data on the primary detection of prostate cancer in 26 districts, 7 cities and the regional center – Odesa – for 3 years, from 2018 to 2020.

The indicators of the National Cancer Register and Odesa Regional Clinical Oncology Dispensary for the period from 2018 to 2020 were analyzed for establishing the epidemiological characteristics of PC in the male population of the Odesa region.

The analysis of the quantitative indicators of the PC incidence among the districts of the Odesa region indicates significant heterogeneity and variability of these values. Although the Odesa region is characterized by an average incidence rate of PC compared to national indicators, during the observation period this difference increased downwards, thus, in 2020 this indicator was 21.8 ± 2.15 per 100 thousand population. Geographical differences between the region's districts, as well as differences in the socio-demographic status of the population and their combination, can determine the difference in the PC incidence rates between the districts of the Odesa region.

Based on the analysis of the epidemiological status of PC among the districts of the Odesa region, the peculiarities of the dynamics of the PC incidence and their territorial dependence were identified and the following **conclusions** were formulated:

1. The PC incidence rate among residents of the Odesa region corresponds to the national indicators but had a downward trend for the period of 2018–2020.

2. The difference in the PC incidence rates between the districts of the Odesa region is related to their geographical differences and the socio-demographic status of the population.

Key words: epidemiological characteristics, prostate cancer.

Вступ. Рак передміхурової залози (РПЗ) є однією з найбільш поширених злоякісних патологій у всьому світі. Він займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності й має тенденції до зростання відповідних показників, це зумовлює високе соціально-економічне значення зазначеної патології. Аналіз даних вказує на те, що первинна захворюваність на РПЗ в Україні в останні роки перебуває стабільно на високому рівні з тенденцією до зростання. Осно-

вними причинами зростання показників захворюваності є підвищення якості надання медичних послуг, впровадження скринінгових програм щодо виявлення РПЗ, широке використання малоінвазивних методів діагностики (серологічне визначення рівня ПСА, УЗД). До факторів, які зумовлюють зростання показників захворюваності, також слід віднести погіршення екологічного стану навколишнього середовища та зміну вікової структури населення з тенденцією до переважання старших вікових груп.

Мета цієї роботи – провести аналіз частоти та структури захворюваності на рак передміхурової залози чоловічого населення Одеської області за період

© А. О. Савельєв, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



з 2018 по 2020 роки, а також виявити регіональні особливості частоти та структури раку простати в містах та районах області.

Матеріали та методи дослідження. Об'єктом дослідження стали статистичні дані щодо первинного виявлення раку передміхурової залози в 26 районах, 7 містах і обласному центрі Одесі за 3 роки – з 2018-го по 2020-й. Для побудови аналітичних карт розподілу частоти та структури захворюваності на РПЗ використані дані щодо онкологічної захворюваності організаційно-методичного відділу обласного онкологічного диспансеру, а також база даних на основі статистичної звітності. Основний індикатор – стандартизований показник раку передміхурової залози. Під час проведення досліджень дотримувались принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація).

Результати дослідження та їх обговорення. Зростання онкологічної захворюваності є актуальною проблемою сучасності. У 2018 році у світі було зареєстровано 18,1 млн. нових випадків онкологічної патології та 9,6 млн. смертей, пов'язаних зі злякисними новоутвореннями [1]. Аналіз темпів приросту епідеміологічних показників свідчить про те, що у ХХІ столітті онкологічна патологія посяде провідне місце в структурі захворюваності та смертності населення [2]. Аналіз онкологічної захворюваності в Україні засвідчує відповідність глобальним епідеміологічним трендам щодо зростання цих показників [3]. Впровадження новітніх інструментальних, клініко-лабораторних та імуногістохімічних діагностичних методів призвело до зростання показників захворюваності на цю патологію впродовж останніх років [4].

Рак передміхурової залози (РПЗ) є другим найбільш поширеним онкологічним захворюванням серед чоловічого населення по всьому світі та займає п'яте місце серед причин онкологічної смертності чоловіків [5, 6, 7]. Проблема епідеміології РПЗ є актуальною у зв'язку з гетерогенністю даного класу пухлин, варіабельністю клінічних проявів та протоколів діагностики [8, 9, 10].

Для епідеміологічної характеристики раку передміхурової залози у чоловічого населення Одеської області були проаналізовані показники Національного канцер-реєстру, Одеського обласного канцер-реєстру та відділу статистики Одеського обласного клінічного онкологічного диспансеру за період з 2018 по 2020 роки.

Впродовж 2018–2020 років в Одеській області спостерігався рівень захворюваності на РПЗ, який складав у середньому $32,90 \pm 2,45$ випадків на 100 тисяч населення (табл. 1).

Порівняно із загальнодержавним показником ($36,79 \pm 1,39$ випадків на 100 тисяч населення) достовірної різниці виявлено не було ($p > 0,05$). Показник захворюваності на РПЗ серед чоловічого населення Одеської області відповідав загальнодержавним показникам, однак мав тенденцію до зниження протягом 2018–2020 років.

До районів Одеської області з найвищою захворюваністю на РПЗ належить м. Одеса ($42,70 \pm 3,12$), м. Б-Дністровський ($41,20 \pm 3,12$), м. Ізмаїл ($46,10 \pm 3,11$), м. Чорноморськ ($44,90 \pm 3,11$), В. Михайлівський ($32,10 \pm 4,41$), Арцизький ($35,40 \pm 4,51$), Любашівський ($33,60 \pm 4,46$), Лиманський ($31,40 \pm 4,16$), Ові-

діопільський ($27,50 \pm 4,20$) райони. Середні показники захворюваності на РПЗ у цих районах були вищими за загальнообласні показники та поступово знижувались упродовж трирічного періоду спостереження.

Найнижчим рівнем захворюваності на РПЗ характеризувалися Ізмаїльський ($6,70 \pm 2,36$), Татарбунарський ($10,80 \pm 2,93$), Іванівський ($15,40 \pm 3,48$), Ренійський ($16,90 \pm 3,54$), Ананьївський ($19,30 \pm 3,72$) райони Одеської області. Ці регіони також характеризувалися відсутністю значного коливання показників, однак мали тенденцію до зниження, що корелює зі зниженням абсолютної кількості випадків РПЗ серед чоловічого населення Одеської області з 442 випадків у 2018 році до 416 випадків у 2019 році та 243 випадків у 2020 році.

Аналіз кількісних показників захворюваності на РПЗ серед районів Одеської області вказує на значну неоднорідність та варіабельність цих величин. Хоча Одеська область характеризується середнім рівнем захворюваності на РПЗ порівняно із загальнодержавними показниками, впродовж періоду спостереження ця різниця збільшилася у бік зниження, і у 2020 році цей показник був $21,8 \pm 2,15$ на 100 тисяч населення. Географічні відмінності між районами області, а також відмінності у соціально-демографічному статусі населення та їх комбінація можуть зумовити різницю рівнів захворюваності на РПЗ між районами Одеської області.

Питома вага РПЗ серед усіх злякисних новоутворень (ЗН) також характеризувалась різноманітністю. Серед міст Одеської області найбільша питома вага спостерігалась у м. Одесі ($15,00 \pm 2,94\%$), м. Б-Дністровський ($11,80 \pm 2,02\%$), м. Ізмаїл ($12,60 \pm 2,08\%$), м. Подільськ ($12,60 \pm 2,0\%$), м. Чорноморськ ($17,40 \pm 2,37\%$), м. Южний ($14,00 \pm 2,40\%$). Серед міст з найменшою питоною вагою РПЗ серед усіх злякисних новоутворень – м. Балта ($4,90 \pm 1,35\%$), м. Теплодар ($10,70 \pm 1,93\%$). Серед районів з найменшою питоною вагою РПЗ серед усіх ЗН – В. Михайлівський ($14,70 \pm 3,34\%$), Кілійський ($12,70 \pm 3,41\%$), Любашівський ($11,60 \pm 3,02\%$), Окнянський ($13,70 \pm 3,21\%$), Овідіопільський ($8,50 \pm 2,65$) райони. Найменша питома вага РПЗ серед усіх ЗН спостерігалась в Іванівському ($4,90 \pm 2,03\%$), Кодимському ($3,60 \pm 1,70\%$), Ізмаїльському ($4,40 \pm 1,93\%$), Миколаївському ($4,10 \pm 1,87\%$), Татарбунарському ($4,37 \pm 1,93\%$) районах Одеської області.

Таким чином, на основі аналізу епідеміологічного статусу РПЗ серед регіонів Одеської області були виявлені особливості динаміки захворюваності на РПЗ та їх територіальної залежності. Порівняння даного показника в Одеській області показало його відповідність загальнодержавним значенням з тенденцією до регіонального зниження в останні роки як захворюваності на РПЗ, так і питокої ваги РПЗ серед усіх злякисних новоутворень, що, можливо, пов'язано з початком пандемії коронавірусу в Україні і зменшенням виявлень РПЗ за зверненнями.

Висновки.

1. Показник захворюваності на РПЗ серед жителів Одеської області відповідає загальнодержавним показникам, однак мав за період 2018–2020 років тенденцію до зниження.

2. Різниця рівнів захворюваності на РПЗ між регіонами Одеської області пов'язана з географічними від-

Рівень первинної захворюваності та питома вага раку передміхурової залози у чоловічого населення Одеської області за 2018 – 2020 роки

№ п/п	Райони області	Захворюваність						Питома вага серед усіх злоякісних новоутворень		
		2018		2019		2020		2018	2019	2020
		Абсолютне число	На 100 тисяч населення	Абсолютне число	На 100 тисяч населення	Абсолютне число	На 100 тисяч населення			
1	м. Одеса	229	49,2	230	49,3	139	29,6	15,6	16,0	13,5
2	м. Балта	4	27,0	1	6,8	1	6,9	7,1	1,9	5,9
3	м. Б-Дністровський	16	63,7	12	47,9	3	12,1	17,8	13,2	4,4
4	м. Ізмаїл	26	78,2	16	48,1	4	12,1	15,4	12,1	5,5
5	м. Подільськ	8	40,9	9	46,3	2	10,4	14,5	18,4	4,8
6	м. Теплодар	1	19,9	2	40,2	1	20,3	7,7	15,4	9,1
7	м. Чорноморськ	15	45,6	17	52,1	12	37,0	15,8	18,9	17,7
8	м. Южний	5	33,1	7	46,1	4	26,3	12,5	17,1	12,5
9	Всього по містам	304	49,5	294	48,1	166	27,1	15,3	15,3	12,4
10	Ананьівський	2	16,3	3	24,8	2	16,8	6,1	8,8	6,9
11	Арцизький	12	55,2	10	46,4	1	4,7	16,7	15,0	1,8
12	Балтський	1	24,8	-	-	4	102,5	7,7	-	11,4
13	Біляївський	19	42,0	15	32,9	4	8,8	11,2	10,4	3,3
14	Березовський	7	44,6	1	6,4	3	19,4	14,0	2,7	9,7
15	Болградський	6	17,9	9	27,0	8	24,2	6,3	10,2	10,1
16	Б-Дністровський	7	24,5	10	35,1	4	14,2	8,9	12,5	10,0
17	В. Михайлівський	5	34,2	6	41,3	3	20,8	19,2	13,6	11,5
18	Захарівський	3	30,8	3	30,9	-	-	9,7	11,5	-
19	Іванівський	3	23,0	2	15,5	1	7,8	7,0	4,0	3,9
20	Ізмаїльський	1	4,0	1	4,0	3	12,2	3,1	2,7	7,5
21	Кілійський	5	19,7	4	15,9	7	28,1	12,5	8,5	17,1
22	Кодимський	1	7,3	-	-	2	14,9	2,7	-	5,6
23	Лиманський	11	32,6	15	44,1	6	17,5	8,3	11,5	6,1
24	Любашівський	7	50,1	4	28,9	3	22,0	14,9	10,0	10,0
25	Миколаївський	1	13,3	-	-	1	13,6	7,7	-	4,8
26	Овідіопільський	13	34,0	13	33,4	6	15,2	10,2	10,1	5,4
27	Окнянський	4	41,5	-	-	3	31,6	18,2	-	23,1
28	Подільський	4	31,8	-	-	-	-	10,0	-	-
29	Роздільнянський	9	32,9	3	11,0	1	3,7	10,0	4,1	1,6
30	Ренійський	2	11,2	2	11,3	5	28,4	4,8	4,5	16,1
31	Савранський	2	22,5	2	22,7	2	22,9	8,7	8,3	7,7
32	Саратський	6	28,0	5	23,5	2	9,4	10,7	8,3	6,1
33	Тарутінський	2	10,0	7	35,4	3	15,3	3,4	13,2	8,8
34	Татарбунарський	2	10,8	3	16,2	1	5,5	4,1	5,8	3,2
35	Ширяївський	3	23,2	4	31,2	2	15,7	7,9	12,5	7,1
36	Всього по районам	138	27,5	122	24,2	77	15,4	9,5	8,8	6,9
37	Всього по області	442	39,6	416	37,3	243	21,8	12,8	12,6	9,9

мінностями між районами та соціально-демографічним статусом населення.

Перспектива подальших розробок. З метою вивчення закономірностей розповсюдження РПЗ серед

населення Одеської області актуальним є аналіз пито-
мої ваги раку простати різних стадій, особливо I – II
стадії та IV стадії, як показників якості діагностики,
лікування та профілактики.

ЛІТЕРАТУРА

1. Torre L.A., Siegel R.L., Ward E.M., Jema A. Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends-An Update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Jan;25(1):16-27.
2. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram I., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA CANCER J CLIN.* 2018; 68:394-424.

КЛІНІЧНА ПРАКТИКА

3. Detsyk O.Z., Rudko I.V. Analysis of morbidity and mortality from malignant neoplasms of the lip and oral cavity in Ukraine and Ivano-Frankivsk region for 2007-2016. Ukraine. The health of the nation. 2017;3(44):95-100. (In Ukrainian)
4. Zhou C.K., Check D.P., Lortet-Tieulent J., Laversanne M., Jemal A., Ferlay J., Bray F., Cook M.B., Devesa S.S. Prostate cancer incidence in 43 populations worldwide: AN analysis of time trends of time trends overall and by age group. Int J Cancer. 2016 Mar 15;138(6):1388-1400.
5. Stewart R.W., Lizama S., Peairs K., Sateia H.F., Choi Y.J. Screening for prostate cancer. Seminars in Oncology. 2017 Feb;44(1):47-56.
6. Venkatesan A.M., Stafford R.J., Duran C., Soni P.D., Berlin A., McLaughlin P.W. Prostate magnetic resonance imaging for brachytherapists: Anatomy and technique. Brachytherapy. 2017 Jul – Aug;16(4):679-687.
7. Lee D.J., Mallin K., Graves A.J., Chang S.S., Penson D.F., Resnick M.J., Brocas D.A. Recent Changes in Prostate Cancer Screening Practices and Epidemiology. J Urol. 2017 Dec; 198(6):1230-1240.
8. Bashir M.N. Epidemiology of Prostate Cancer. Asian Pac J Cancer Prev. 2015;16(13):5137-41.
9. Blackwelder R., Chessman A. Prostate Cancer Screening: Shared Decision-Making for Screening and Treatment. Prim Care. 2019 Mar;46(1):149-155.
10. Perin N.N. Global variation in cancer incidence and mortality. Curr. Sci. 2001;81, 465-474.

Надійшла до редакції 26.10.2023 р.

Прийнята до друку 20.12.2023 р.

Електронна адреса для листування kaf.hygiene@gmail.com

УДК 616.831-005.1-036.868

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-9>О. В. Востротін <https://orcid.org/0000-0003-2847-6601>Т. А. Літовченко <https://orcid.org/0000-0002-4647-8507>

ВПЛИВ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ НЕГЛЕКТУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

УДК 616.831-005.1-036.868

О. В. Востротін, Т. А. Літовченко

ВПЛИВ РЕАБІЛІТАЦІЙНИХ ЗАХОДІВ НА ЯКІСТЬ ЖИТТЯ ПАЦІЄНТІВ ІЗ СИНДРОМОМ НЕГЛЕКТУ

Харківський національний медичний університет, Харків, Україна

Стаття присвячена проблемі реабілітації хворих із синдромом гемі ігнорування внаслідок ішемічного інсульту за допомогою кореляційного аналізу оцінок фізичного і психологічного стану, отриманих за різноманітними шкалами та індексами. Дослідження мало на меті встановити, як впливають реабілітаційні заходи на клініко-неврологічні зміни при інфаркті головного мозку та яка їхня роль у змінах якості життя. Дуже сильні кореляції показників фізичного здоров'я ми отримали з оцінками таких психоемоційних складників, як емоційне благополуччя і життєва активність (енергія/втома), оціненими за субшкалами опитувальника SF-36. Це дозволило припустити, що у досліджених пацієнтів саме ці два аспекти психічного здоров'я найбільше зумовлюються їхнім фізичним станом, ступенем інвалідизації та здатністю до самообслуговування.

Ключові слова: неглект, синдром геміігнорування, інсульт, реабілітація, якість життя.

UDC 616.831-005.1-036.868

O. V. Vostrotnin, T. A. Litovchenko

THE IMPACT OF REHABILITATION MEASURES ON THE LIFE QUALITY OF PATIENTS WITH UNILATERAL NEGLECT

Kharkiv National Medical University, Kharkiv, Ukraine

Stroke remains a huge global health problem that is only growing worldwide. The agenda of the World Health Organization until 2030 recognizes the special importance of rehabilitation in the chain of high-quality medical care. Unilateral neglect is a disabling neurological deficit that often develops as a result of damage to the right hemisphere.

The aim of study is to establish the impact of rehabilitation measures on the life quality of patients with hemineglect in the case of a right-hemisphere stroke.

Materials and methods. Our study included 171 patients with right-hemispheric stroke who were treated at the medical and diagnostic department No. 1 of the private enterprise LORITOM. We observe very strong correlations with absolute values between 0.8 and 1 in almost all scores of physical aspects of health measured on different scales. This confirms that all measured components of physical health (for example, mobility, self-care ability, pain, etc.) are closely related to each other, and the improvement of one of them as a result of appropriate rehabilitation measures determines the corresponding improvement of the remaining components. On the other hand, very strong correlations between the values of integral summarizing indices and scales indicate a high agreement between them and their certain interchangeability in assessing the condition of patients.

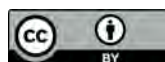
Results. Correlational analysis of physical and psychological state assessments obtained under various scales and indices was conducted to find out how rehabilitation measures affect clinical and neurological changes in cerebral infarction and their role in changes in life quality. We obtained very strong correlations of physical health indicators with assessments of such psychoemotional components as emotional well-being and vital activity (energy/fatigue) assessed via the SF-36 questionnaire. This allowed us to assume that these two aspects of mental health of the studied patients are most determined by their physical condition, the degree of disability, and the ability to self-care.

Key words: unilateral neglect, hemineglect, stroke, rehabilitation, quality of life.

Вступ. Інсульт залишається величезною глобальною проблемою охорони здоров'я, яка лише зростає у всьому світі та є основною причиною інвалідності у дорослих і другою за значимістю причиною смертності. Важливим є й те, що в країнах із середнім і високим рівнем доходу загальна частота ішемічного та геморагічного інсульту зростає за останнє десятиліття, а в країнах з низьким рівнем доходу взагалі 85 % усіх смертей відбуваються від інсульту. Цереброваскулярні захворювання є й другою за поширеністю причиною пізнього початку когнітивних порушень [1].

До оприлюднення у 2018 році підготовчої версії Міжнародної статистичної класифікації хвороб і проблем,

© О. В. Востротін, Т. А. Літовченко, 2023



Стаття поширюється на умовах ліцензії

пов'язаних зі здоров'ям, одинадцятого перегляду інсульт класифікували як захворювання системи кровообігу, а саме ураження судин головного мозку, що значно спотворювало тяжкість і специфічний тягар цієї хвороби. Через таку недосконалу класифікацію пацієнти з інсультом і дослідники цієї тематики не одержували державної підтримки чи грантового фінансування, спрямованого саме на неврологічні захворювання. Після тривалого обговорення інсульт було перекласифіковано й переміщено в розділ неврологічних хвороб, що дозволить більш точно документувати дані та проводити статистичний аналіз, удосконалювати невідкладну медичну допомогу та отримувати фінансування досліджень інсульту [2].

Десять факторів ризику, які можна модифікувати, можуть бути причиною ризику розвитку інсульту для більшості населення за віковими групами, статтю та

етнічним походженням. До них належать: гіпертонія, куріння, дисліпідемія, нездорове харчування, відсутність фізичної активності, ожиріння, цукровий діабет, серцеві захворювання, надмірне вживання алкоголю та психосоціальні фактори [3].

Порядком денним Всесвітньої організації охорони здоров'я до 2030 року визнається особлива важливість реабілітації в ланцюжку якісної медичної допомоги. Розробка та надання економічно ефективних реабілітаційних послуг зі справедливим доступом для людей у потрібний час є проблемою для служб охорони здоров'я в усьому світі, а особливо в країнах з низьким і середнім рівнем доходу, в яких соціальна потреба в реабілітаційних і відновних методах лікування є високою [4].

Синдром неглекту є інвалідизуючим неврологічним дефіцитом, який часто розвивається внаслідок ураження правої півкулі. У більшості пацієнтів неглект охоплює ліву частину простору, яка контралатеральна до ураження правої півкулі. Пацієнти не в змозі орієнтуватися, реагувати та повідомляти про сенсорні події, що відбуваються в лівій частині простору та тіла, досліджувати ці частини простору за допомогою очей та кінцівок. Неглект – це багатокомпонентний розлад вищого рівня просторового усвідомлення, пізнання та уваги, що може виникати незалежно від елементарних сенсорних і моторних неврологічних дефіцитів, а може імітувати та посилювати їх [5].

Мета дослідження – встановлення впливу реабілітаційних заходів на якість життя пацієнтів із синдромом неглекту при правогемісферному інфаркті головного мозку.

Матеріали і методи дослідження. До нашого дослідження був включений 171 пацієнт із правогемісферним інсультом, які проходили лікування на базі лікувально-діагностичного відділу № 1 приватного підприємства «ЛОРИТОМ». Робота виконана відповідно до Гельсінської Декларації про моральне врегулювання медичних досліджень, згідно з Конвенцією Ради Європи про права людини і біомедицину, відповідними законами України. За гендерним складом вибірка була однорідною (82 жінки (47,95%) і 89 чоловіків (52,05%): $\chi^2=0,2865$, $p=0,5924>0,05$). Вік пацієнтів становив у середньому $70,79 \pm 0,74$ років $D_{95\%}(69,33; 72,24)$, причому жінки були значно старшими за чоловіків ($t=3,18247$, $p=0,001738<0,05$), що загалом характерно для інсультів.

Розподіл пацієнтів по вікових групах свідчить, що у дослідженні превалювали пацієнти, старші за 70 років ($\chi^2=57,0877$, $p<0,0001$), значно меншою була частка хворих віком 60-69 років ($Z=5,3$, $p<0,0001$), і пацієнти, молодші за 60 років, становили значущу меншість у дослідженні ($Z=4,1$, $p<0,0001$). Крім того, розподіл хворих по вікових групах значущо змінювався залежно від статі ($M-L\chi^2=10,05340$, $p=0,00656<0,05$), а саме: якщо серед пацієнтів до 60 років і віком 60-69 років переважну частку становили чоловіки, то у віковій групі від 70 років переважали жінки.

Більшість включених у дослідження осіб мали помірний ступінь вираженості симптомів інсульту ($\chi^2=100,6667$, $p=0,00000$). Розподіл пацієнтів за тяжкістю стану не змінювався значущо ані залежності

від їхньої статі ($M-L\chi^2=0,0628140$, $p=0,96908>0,05$), ані в різних вікових групах ($M-L\chi^2=2,067154$, $p=0,72341>0,05$).

Під час госпіталізації оцінювалася м'язова сила пацієнтів за шкалою від 0 до 5 балів. За результатами дослідження медіана м'язової сили становила 3,0 балів із міжквартильним інтервалом [2,0;4,0] бали. При цьому плегія спостерігалася у 23 (13,45%) пацієнтів, що становило значущу меншість від усіх госпіталізованих ($Z=13,5$, $p=0,00000$). Оцінка м'язової сили значущо залежала від виразності симптомів неврологічного дефіциту, будучи значущо нижчою в пацієнтів із помірною або важкою тяжкістю інсульту ($M-WU=317,5$, $Z=9,935573$, $p=2,9377 \times 10^{-23}<0,05$) і високо корелюючи з балами за шкалою NIHSS (SpearmanR= $-0,927898$, $p=0,00000$).

Результати дослідження. Оскільки одним із найбільш ефективних способів подолання симптомів неглекту вважається залучення пацієнта до цілеспрямованої діяльності у безпечному та стимулюючому оточенні, то для менеджменту реабілітаційних заходів вкрай важливим було дотримання досить простих правил: розташування предметів перед пацієнтом, поступове, від одного заняття до іншого, зміщення їх у бік ураження; стимуляція активності ураженої сторони (розташування склянки з водою з ураженого боку); звернення до пацієнта під час спілкування з ним з ураженої сторони; розташування стимулюючих об'єктів (приліжкова тумбочка, телевізор) з ураженого боку; розташування ліжка пацієнта таким чином, щоб двері в палаті чи кімнаті знаходилися з ураженої сторони; нанесення яскравих міток на навколишні предмети (яскрава червона смуга на краю стола, двері); використання ігор, що вимагають широкого простору (доміно, карти); робота на аркушах, розділених навпіл; аналіз зображень предметів, що мають симетричні праву та ліву сторони (циферблат годинника) [6].

Оскільки всі досліджувані показники (бальні оцінки за шкалами якості життя) вимірювалися за порядковою шкалою, до того ж розподіл жодного з них не підпорядковувався нормальному закону, для оцінювання міцності зв'язку між ними обчислювали рангові коефіцієнти кореляції Спірмена.

Між майже усіма оцінками фізичних аспектів здоров'я, вимірними за різними шкалами, ми бачили дуже сильні кореляції з абсолютними значеннями від 0,8 до 1. Це підтверджує, що всі вимірювані складники фізичного здоров'я (такі як, наприклад, мобільність, здатність до самообслуговування, біль тощо) тісно пов'язані між собою, і покращення однієї з них внаслідок відповідних реабілітаційних заходів зумовлює відповідне покращення решти складників. З іншого боку, дуже сильні кореляції між значеннями інтегральних узагальнюючих індексів і шкал свідчать про високу узгодженість між ними та їхню певну взаємозамінність в оцінюванні стану пацієнтів.

Складники психічного здоров'я, оцінювані за субшкалами опитувальника SF-36, корелювали між собою таким чином. Для рівня життєвої активності (енергії/втоми) та емоційного благополуччя зв'язок був практично функціональним (Spearman R= $0,997$, $p=0,00000$),

а соціальне функціонування корелювало з обома цими складниками досить помірно. Таким чином, наші дані показують, що емоційне благополуччя і життєва активність внаслідок відповідних реабілітаційних заходів дуже взаємопов'язані, тоді як соціальне функціонування помірно залежить від цих складників психічного здоров'я пацієнтів.

З оцінками тривожності та депресії компоненти психічного здоров'я, оцінювані за субшкалами SF-36, корелювали помірно. Абсолютні значення коефіцієнтів кореляції інтегральної оцінки психічного здоров'я за SF-36 із показниками шкал тривожності та депресії не перевищували 0,7. Найнижчу кореляцію у цьому блоці показників, яка не досягала навіть середнього рівня, ми мали для загальної оцінки психічного здоров'я і тяжкості суїцидальних намірів (шкала C-SSRS).

Узагальнюючи результати аналізу парних кореляцій оцінок тяжкості суїциду за шкалою C-SSRS та решти показників психічного здоров'я пацієнтів, треба заува-

жити, що майже в усіх випадках абсолютні значення коефіцієнтів кореляції коливалися близько 0,6, що свідчить про наявний зв'язок, силу якого можна охарактеризувати на рівні, нижчому від середнього.

Висновки. Кореляційний аналіз оцінок фізичного і психологічного стану, отриманих за різноманітними шкалами та індексами, проводився для того, щоб встановити, як впливають реабілітаційні заходи на клініко-неврологічні зміни при інфаркті головного мозку та яка їхня роль у змінах якості життя. Дуже сильні кореляції показників фізичного здоров'я ми отримали з оцінками таких психоемоційних складників, як емоційне благополуччя і життєва активність (енергія/втома), оцінених за субшкалами опитувальника SF-36. Це дозволило припустити, що у досліджених пацієнтів саме ці два аспекти психічного здоров'я найбільше зумовлюються їхнім фізичним станом, ступенем інвалідизації та здатністю до самообслуговування.

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Murphy Stephen JX, David J. Werring. Stroke: causes and clinical features. *Medicine*. 2020; 48(9): 561-566. doi.org/10.1016/j.mpmed.2020.06.002.
2. Kuriakose Diji, Zhicheng Xiao. Pathophysiology and treatment of stroke: present status and future perspectives. *International journal of molecular sciences*. 2020; 21(20): 7609. doi.org/10.3390/ijms21207609
3. Norrving, Bo, et al. Action plan for stroke in Europe 2018–2030. *European stroke journal*. 2018; 3-4: 309-336. doi.org/10.1177/2396987318808
4. Stinear, Cathy M., et al. Advances and challenges in stroke rehabilitation. *The Lancet Neurology*. 2020; 19(4): 348-360. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31313-1
5. Vallar Giuseppe, Elena Calzolari. Unilateral spatial neglect after posterior parietal damage. *Handbook of clinical neurology*. 2018; 151: 287-312. doi.org/10.1016/B978-0-444-63622-5.00014-0
6. Dulo O. A., Dido Y. M. Determination of the severity of the neglect as a prerequisite for designing a physical therapist intervention. *Sports medicine, physical therapy and ergotherapy*. 2019; 2: 72-76. doi.org/10.32652/spmed.2019.2.72-76

Надійшла до редакції 20.11.2023 р.

Прийнята до друку 19.12.2023 р.

Електронна адреса для листування vostr1k94@gmail.com

В. І. Величко^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-1936-3421>Д. О. Лагода^{1,2} <https://orcid.org/0000-0003-0783-6225>Г. О. Пенчо² <https://orcid.org/0009-0004-8359-0073>Я. І. Бажора¹ <https://orcid.org/0000-0002-7622-0750>

КОНТРОЛЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНСУЛІНОВОЇ ПОМПИ: ДОСВІД ЛІКАРІВ ОДЕСИ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Комунальне неприбуткове підприємство «Дитячий клініко-діагностичний центр імені академіка Б. Я. Резніка» Одеської міської ради, Одеса, Україна

УДК 616.379-008.64-053.2-085.357-036.8

В. І. Величко^{1,2}, Д. О. Лагода^{1,2}, Г. О. Пенчо², Я. І. Бажора¹

КОНТРОЛЬ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ 1 ТИПУ У ДІТЕЙ ЗА ДОПОМОГОЮ ІНСУЛІНОВОЇ ПОМПИ: ДОСВІД ЛІКАРІВ ОДЕСИ

¹Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна²Комунальне неприбуткове підприємство «Дитячий клініко-діагностичний центр імені академіка Б. Я. Резніка» Одеської міської ради, Одеса, Україна

Діти та дорослі, які живуть із цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) потребують щоденних багаторазових підшкірних ін'єкцій інсуліну або безперервної підшкірної інфузії інсуліну, що зазвичай називають помповою інсулінотерапією. Діагностування ЦД1 часто стає критичною ситуацією у житті не тільки дитини, а й усієї родини. Тож саме тривала підтримка цієї родини є ключовим у менеджменті цукрового діабету першого типу у дітей. В Одесі була створена та активно функціонує «Школа Діабету 1 типу» на базі комунального неприбуткового підприємства «Дитячий консультативно-діагностичний центр імені академіка Бориса Яковлевича Резніка». Наші фахівці навчають, як користуватися інсуліновою помпою, як не боятися її та як проводити самостійний моніторинг. Одеса приєдналась до всесвітньої тенденції встановлення інсулінових помп дітям, які живуть із ЦД1 типу. ПІТ покращує якість, тривалість життя пацієнтів із діабетом. Наша діяльність у рамках «Школи Діабету 1 типу» буде тривати й надалі.

Ключові слова: діти, підлітки, цукровий діабет, контроль діабету, помпова інсулінотерапія, безперервний моніторинг глюкози.

УДК 616.379-008.64-053.2-085.357-036.8

V. I. Velychko^{1,2}, D. O. Lahoda^{1,2}, G. O. Pencho², Ya. I. Bazhora¹

CONTROL OF TYPE 1 DIABETES IN CHILDREN USING AN INSULIN PUMP: THE EXPERIENCE OF ODESADOCTORS

¹Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine²Municipal Non-Commercial Enterprise "Children's Advisory and Diagnostic Center named after Academician B. Ya. Reznik" of the Odesa City Council, Odesa, Ukraine

Insulin pump therapy for type 1 diabetes in children is known to be associated with improved glycemic control. In 2010, a Cochrane systematic review of 23 randomized controlled trials comparing pump insulin therapy with multiple daily injections found a significant difference in glycemic control, namely glycated hemoglobin levels, in favor of pump insulin therapy. In the SWEET (Better Control of Diabetes in Children and Adolescents: Working to Create Centers of Reference) registry, 49% of children aged 6 to 11 years and 42% of children aged 12 to 18 years used insulin pumps in 2016; rates ranged from 0 to 90% among 46 diabetes centers worldwide. In addition to the actual insulin pump of a patient with type 1 diabetes, it is necessary to conduct continuous glucose monitoring. We have developed a certain algorithm for providing assistance, namely, the transfer of a child to pump insulin therapy. The results of our patients inspire us to further work. After all, glycemic control improves almost immediately and, what is very important, the quality of life of the child and his family. One of our patients, M., 11 years old, has been suffering from type 1 diabetes for 4 years. Before the insulin pump was installed, the patient had episodes of hyperglycemia following continuous glucose monitoring with peak values of approximately 12.3 mmol/L and episodes of hypoglycemia (3.2 mmol/L). After the insulin pump was installed, the patient's maximum glycemic values were 8.4 mmol/L, and the minimum was 4.5 mmol/L. These outcomes indicate that this patient has improved T1DM control after the insulin pump and that the boy will have a better quality of life without diabetes complications. Odesa has joined the worldwide trend of installing insulin pumps for children living with type 1 diabetes. PIT improves the quality and life expectancy of patients with diabetes. Our activities within the "Type 1 Diabetes School" will continue. We invite colleagues and patients to cooperate on the diabetes issue.

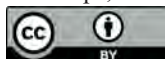
Key words: children, adolescents, diabetes, diabetes control, insulin pump therapy, continuous glucose monitoring.

Вступ. Діти та дорослі, які живуть із цукровим діабетом 1 типу (ЦД1), потребують щоденних багаторазових підшкірних ін'єкцій інсуліну або безперервної підшкірної інфузії інсуліну, що зазвичай називають помповою інсулінотерапією (ПІТ) [1, 8]. Відомо, що ПІТ у дітей із ЦД1 асоціюється з покращенням контролю глікемії. У 2010 році Кокранівський систематичний огляд 23 рандомізованих контрольованих досліджень, що порівнюють використання ПІТ з кількома

щоденними ін'єкціями, виявив значну різницю в рівні контролю глікемії, а саме рівні глікованого гемоглобіну (HbA1c) на користь ПІТ [2, 11]. У нещодавньому мета-аналізі подібні результати були отримані під час порівняння терапії інсуліновою помпою з кількома щоденними ін'єкціями з використанням різних типів болонських та базальних аналогових інсулінів [3, 9]. У популяційних дослідженнях також повідомлялося про покращення глікемічного контролю для тих пацієнтів, які використовують ПІТ. Дослідження SEARCH for Diabetes in Youth [4, 13], американське популяційне дослідження нещодавно діагностованого діабету у молоді, виявило, що учасники з ЦД1, які застосову-

© В. І. Величко, Д. О. Лагода, Г. О. Пенчо, Я. І. Бажора, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



вали ПІТ, мали нижчий середній рівень HbA1c, ніж ті, хто застосовував інші схеми лікування. Крім того, ПІТ була пов'язана з меншим ризиком важкої гіпоглікемії та діабетичного кетоацидозу [5, 14].

Незважаючи на те, що використання інсулінових pomp із часом зросло, різкого поширення інсулінових pomp не було відзначено ні в усьому світі, ні навіть в окремих країнах. У реєстрі SWEET (Кращий контроль діабету у дітей та підлітків: робота над створенням референтних центрів) 49 % дітей віком від 6 до 11 років і 42 % дітей віком від 12 до 18 років використовували інсулінові помпи в 2016 році; показники коливалися від 0 до 90 % серед 46 центрів з контролю діабету по всьому світі [6, 10]. У реєстрі клінік ЦД1 у США використання інсулінової помпи в період між 2016 і 2018 роками становило 68 % для пацієнтів віком 6–12 років, 62 % для пацієнтів віком 13–17 років [7, 12, 15].

На жаль, натепер ми не маємо чіткої статистики щодо поширеності ЦД1 типу по Україні. Згідно з ресурсом «Атлас діабету» останній раз точну цифру ми мали станом на 2017 рік, проте деякі статистичні дані є. Тож станом натепер в Одесі 389 дітей живе з ЦД 1 типу. Проте з кожним роком кількість таких пацієнтів зростає.

Діагностування ЦД1 часто стає критичною ситуацією у житті не тільки дитини, а й усієї родини. Тож саме тривала підтримка цієї родини є ключовим у менеджменті ЦД1 у дітей. Під «підтримкою» ми маємо на увазі навчання дитини та її наглядачів контролю глікемії, особливостей харчування, методів терапії, тактики у разі гострих невідкладних станів тощо. Саме тому в Одесі була створена та активно функціонує «Школа Діабету 1 типу» на базі КНП «ДКДЦ ім. академіка Б. Я. Резніка». У нашій публікації ми б хотіли поділитись окремими успіхами діяльності даного проєкту.

У структурі «Школа Діабету 1 типу» працюють дитячі лікарі-ендокринологи та медичні сестри, лікарі-педіатри та лікар загальної практики – сімейної медицини. Навчання відбувається персоналізовано з урахуванням віку дитини, стажу ЦД1, особливостей психологічного сприйняття родинною діагнозу тощо. Проводять групові та індивідуальні заняття, для зручності подальшого супроводу – заняття у форматі онлайн у телеграм каналі та постійний онлайн- та офлайн-зв'язок з батьками.

Окремим напрямом у роботі Школи є ПІТ. Наші фахівці навчають, як користуватися інсуліновою помпою, як не боятися її та як проводити самостійний моніторинг. Окремо розглядають показання та протипоказання для ПІТ, що часто є каменем спотикання на шляху до контролю глікемії (рис. 1).

Як видно на рисунку 1, окрім власне інсулінової помпи, пацієнту з ЦД 1 типу необхідно встановити безперервний моніторинг глюкози. Система безперервного моніторингу глюкози в режимі реального часу – це пристрій, який здатний заздалегідь відстежувати підвищений або знижений рівень цукру в крові та відправляти попередження на телефон хворому або його близьким.

За період червень-вересень 2023 року було встановлено 17 інсулінових pomp дітям Одеси, які живуть із ЦД1 саме у рамках нашої Школи. Всього в Одесі станом на 2023 рік тільки 42 дитини перебувають на ПІТ. Допомогу ці діти отримують в нашому лікувальному закладі.



Рис. 1. Комплектація встановлюваних приладів дітям, які живуть з цукровим діабетом 1 типу



Рис. 2. Встановлена інсулінова помпа на пацієнті

Нами розроблений певний алгоритм надання допомоги, а саме переведення дитини на ПІТ:

1. За день до встановлення помпи дитина оформлюється на госпіталізацію до Денного стаціонару.
2. Протягом тижня до госпіталізації проводиться аналіз глікемічного профілю (письмовий щоденник показників цукру в крові дитини, що батьки фіксували вдома) та розрахунок доз інсуліну, що будуть введені в параметри помпи.
3. Проводяться групові заняття з батьками та дітьми у кабінеті Школи ЦД1: перше заняття – теорія з Помпової інсулінотерапії (3 години), друге заняття – практична робота з помпою (3 години).
4. Встановлюється помпа (до 6 годин)
5. Здійснюється інтенсивний нагляд протягом 10–14 діб (цілодобовий контакт із лікарем).
6. Здійснюється постійний нагляд із консультуванням через 1, 3, 6, 9, 12 місяців (за потребою – частіше).
7. Проводиться контроль ефективності ПІТ шляхом порівняння показників анкети якості життя з Цукровим діабетом ADDQoL зараз та через 1 рік.

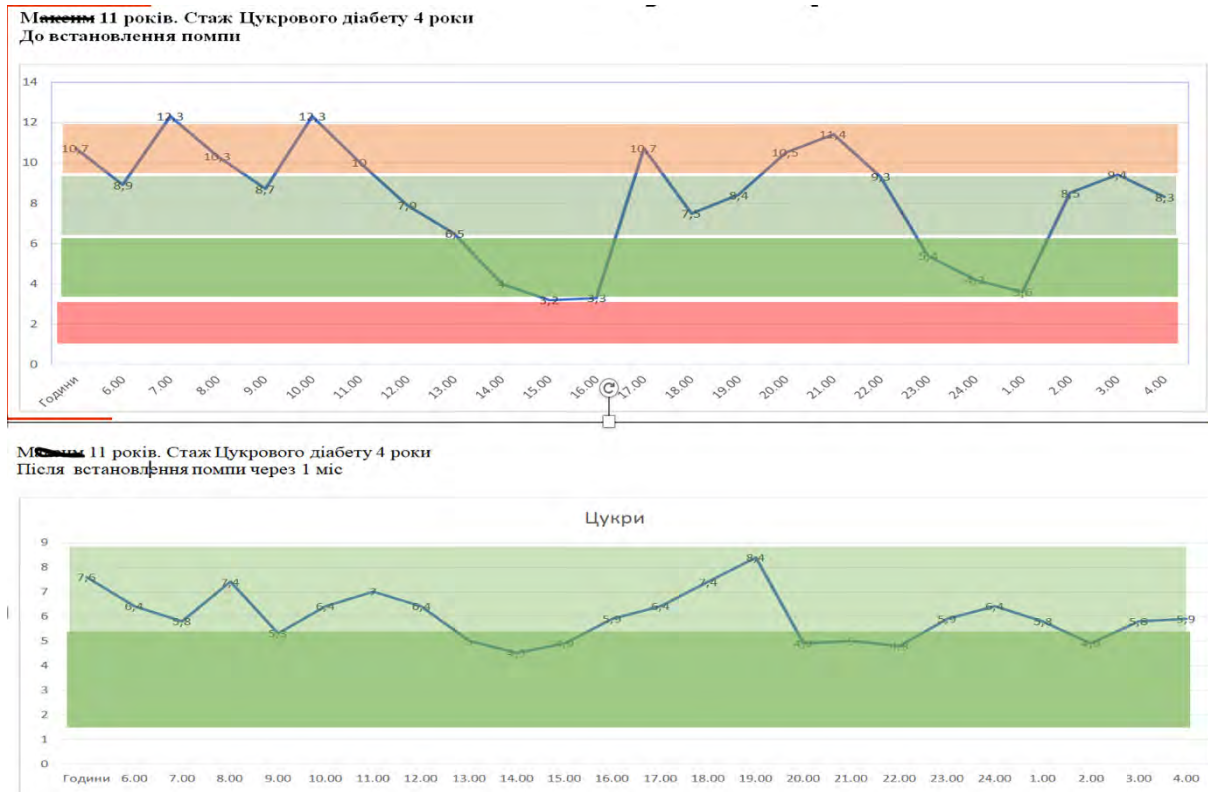


Рис. 3. Зміни показників глікемії у пацієнта після встановлення інсулінової помпи

Результати, які ми отримуємо у наших пацієнтів, надихають нас на подальшу роботу. Адже майже одразу покращується контроль глікемії та, що є дуже важливим, якість життя дитини та її родини.

На наведеному рисунку ми представимо результат нашого одинадцятирічного пацієнта М., який має стаж цукрового діабету 4 роки та має епізоди гіпер- та гіпоглікемії впродовж дня. На нижньому рисунку представлена позитивна динаміка після встановлення дитині інсулінової помпи.

До встановлення інсулінової помпи пацієнт мав епізоди гіперглікемії згідно з безперервним моніторингом глюкози з максимальними цифрами приблизно в 12,3 ммоль/л та епізоди гіпоглікемії (3,2 ммоль/л).

Загальновідомим є те, що оптимальним для пацієнта є нормоглікемія, але у пацієнтів з ЦД1 типу цього складно досягти. Але ми бачимо на нижній частині рисунка 3, що після встановлення інсулінової помпи максимальні значення глікемії у пацієнта склали 8,4 ммоль/л, а мінімальні – 4,5 ммоль/л. Ці показники вказують на те, що у цього пацієнта після встановлення інсулінової помпи покращився контроль ЦД1, отже, цей хлопчик матиме якісніше життя без ускладнень цукрового діабету.

Спираючись на новітні показники контролю ЦД, який можемо встановити за допомогою БМГ, а саме: TIR (час у цільовому діапазоні), TAR (час вище цільового діапазону), TBR (час нижче цільового діапазону), ми спостерігаємо зміни, які представлено на рисунку 4.

На рисунку 4 видно, що ми мали такі зміни середніх показників у наших пацієнтів на початку встановлення

моніторингу та через 2 тижня: TIR – з 54,5 % на 71,2 % на добу, TAR – з 39,2 % на 24,1 % та TBR – з 5,5 % на 3,9 %. Тобто середні показники почали відповідати контролюваному перебігу ЦД 1 типу.

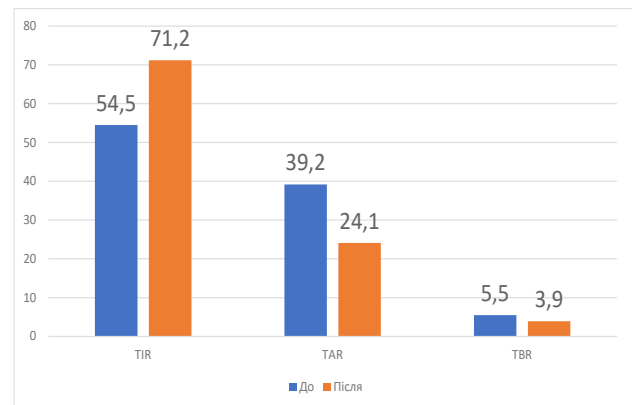


Рис. 4. Показники TIR, TAR та TBR у обстежених дітей

Тож, підводячи підсумки, зауважимо, що Одеса приєдналась до всесвітньої тенденції встановлення інсулінових помп дітям, які живуть із ЦД 1 типу. ПІТ покращує якість, тривалість життя пацієнтів із діабетом. Наша діяльність у рамках «Школи Діабету 1 типу» триватиме й надалі. Ми запрошуємо колег та пацієнтів до співпраці щодо проблематики цукрового діабету.

ЛІТЕРАТУРА

1. Berget C, Messer LH, Forlenza GP. A clinical overview of insulin pump therapy for the management of diabetes: past, present, and future of intensive therapy. *Diabetes Spectr.* 2019;32(3):194-204. doi: 10.2337/ds18-0091.
2. Misso ML, Egberts KJ, Page M, O'Connor D, Shaw J. Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII) versus multiple insulin injections for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(1):CD005103. doi: 10.1002/14651858.CD005103.pub2.
3. Pala L, Dicembrini I, Mannucci E. Continuous subcutaneous insulin infusion vs modern multiple injection regimens in type 1 diabetes: an updated meta-analysis of randomized clinical trials. *Acta Diabetol.* 2019;56(9):973-80. doi: 10.1007/s00592-019-01326-5.
4. Pihoker C, Badaru A, Anderson A, Morgan T, Dolan L, Dabelea D, Imperatore G, et al. Insulin regimens and clinical outcomes in a type 1 diabetes cohort: the SEARCH for Diabetes in Youth study. *Diabetes Care.* 2013;36(1):27-33. doi: 10.2337/dc12-0720.
5. Karges B, Schwandt A, Heidtmann B, Kordonouri O, Binder E, Schierloh U, et al. Association of insulin pump therapy vs insulin injection therapy with severe hypoglycemia, ketoacidosis, and glycemic control among children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes. *JAMA.* 2017;318:1358-66. doi: 10.1001/jama.2017.13994.
6. Szymowska A, Schwandt A, Svensson J, Shalitin S, Cardona-Hernandez R, Forsander G, et al. Insulin pump therapy in children with type 1 diabetes: analysis of data from the SWEET registry. *Pediatr Diabetes.* 2016;17 Suppl 23:38-45. doi: 10.1111/pedi.12416.
7. Foster NC, Beck RW, Miller KM, Clements MA, Rickels MR, DiMeglio LA, et al. State of type 1 diabetes management and outcomes from the T1D exchange in 2016–2018. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(2):66-72. doi: 10.1089/dia.2018.0384.
8. Alonso GT, Corathers S, Shah A, Clements M, Kamboj M, Sonabend R, et al. Establishment of the T1D Exchange Quality Improvement Collaborative (T1DX-QI). *Clin Diabetes.* 2020;38(2):141–151. doi: 10.2337/cd19-0032.
9. How to improve [Internet]. 2023 [cited 2023 Nov 20]. Available from: <http://www.ih.org/80/resources/Pages/HowtoImprove/default.aspx>
10. Leis JA, Shojania KG. A primer on PDSA: executing plan-do-study-act cycles in practice, not just in name. *BMJ Qual Saf.* 2017;26(7):572-77. doi: 10.1136/bmjqs-2016-006245.
11. The R project for statistical computing. The R Foundation [Internet]. [Cited 2023 Nov 20]. Available from: <https://www.r-project.org>. Accessed 1 July 2020
12. Messer LH, Tanenbaum ML, Cook PF, Wong JJ, Hanes SJ, Driscoll KA, et al. Cost, hassle, and on-body experience: barriers to diabetes device use in adolescents and potential intervention targets. *Diabetes Technol Ther.* 2020;22(10):760-67. doi: 10.1089/dia.2019.0509.
13. Tanenbaum ML, Hanes SJ, Miller KM, Naranjo D, Bensen R, Hood KK. Diabetes device use in adults with type 1 diabetes: barriers to uptake and potential intervention targets. *Diabetes Care.* 2017;40(2):181-7. doi: 10.2337/dc16-1536.
14. Wong JC, Boyle C, DiMeglio LA, Mastrandrea LD, Abel KL, Cengiz E, et al. Evaluation of pump discontinuation and associated factors in the T1D Exchange clinic registry. *J Diabetes Sci Technol.* 2017;11(2):224-32. doi: 10.1177/1932296816663963.
15. Marks BE, Wolfsdorf JI, Waldman G, Stafford DE, Garvey KC. Pediatric endocrinology trainees' education and knowledge about insulin pumps and continuous glucose monitors. *Diabetes Technol Ther.* 2019;21(3):105-9. doi: 10.1089/dia.2018.0331.

Надійшла до редакції 07.12.2023 р.

Прийнята до друку 26.12.2023 р.

Електронна адреса для листування dlagoda19@gmail.com

I. V. Loskutova¹ <https://orcid.org/0000-0002-0673-537X>
 V. G. Marichereda² <https://orcid.org/0000-0002-1611-3654>
 T. Ia. Moskalenko² <https://orcid.org/0000-0003-2442-5399>
 R. G. Bichevska² <https://orcid.org/0000-0002-1771-7169>
 N. A. Bykova² <https://orcid.org/0000-0003-0193-2814>

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF METALLOPROTEINASE ACTIVITY IN THE PREGRAVID PERIOD AND DURING PREGNANCY IN WOMEN WITH A HISTORY OF HEPATOBILIARY DISEASES

¹Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

UDC 616.3-06:616.36]-074/-078

I. V. Loskutova¹, V. G. Marichereda², T. Ia. Moskalenko², R. G. Bichevska², N. A. Bykova²

DIAGNOSTIC IMPORTANCE OF METALLOPROTEINASE ACTIVITY IN THE PREGRAVID PERIOD AND DURING PREGNANCY IN WOMEN WITH A HISTORY OF HEPATOBILIARY DISEASES

¹Donetsk National Medical University, Kropyvnytskyi, Ukraine

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

The aim of study. An increase in the concentration of matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1) in the blood serum during pregnancy in women with a burdened premorbid background indicates their role at the beginning of the placentation process. A significant increase in tissue proteolysis enzyme (MMP-9) with a decrease in the concentration of TIMP-1 in the blood of women with a threat of miscarriage was established, which can be considered a sign of impaired homeostasis of the extracellular matrix.

Materials and methods. In the pregravid period the patients with impaired liver function (non-alcohol steatohepatitis (NASH), liver steatosis) have intensification of lipid peroxidation (an increase of the metabolites in the blood) and insufficiency in the glutathione system, which determines the profound destructive processes at the systemic level. A violation of the lipid spectrum of the blood in the form of hypercholesterolemia and the growth of its atherogenic fractions was observed in the examined patients.

Results. An increase of the MMP-9 level in the blood serum was found in chronic hepatobiliary diseases, and its highest level was detected with exacerbation, which indicated the inflammatory process activation and transformation of steatosis into fibrosis. The concentration of the tissue inhibitor TIMP-1 correlated with the severity of the inflammatory process – the increase in its level is more with NASH than with hepatic steatosis.

Key words: pregravid period, miscarriage, liver steatosis, non-alcohol hepatitis, metalloproteinase type 9, inhibitor of metalloproteinase type 1.

УДК 616.3-06:616.36]-074/-078

I. В. Лоскутова¹, В. Г. Марічереда², Т. Я. Москаленко², Р. Г. Бічевська², Н. А. Бикова²

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ АКТИВНОСТІ МЕТАЛОПРОТЕІНАЗ У ПРЕГРАВІДАРИЙ ПЕРІОД І ПІД ЧАС ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ ЗАХВОРЮВАННЯМИ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ В АНАМНЕЗІ

¹Донецький національний медичний університет, Кропивницький, Україна

²Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Встановлено суттєве зростання ферменту тканинного протеолізу за ускладненого перебігу вагітності порівняно з неускладненою вагітністю, що можна вважати ознакою порушення гомеостазу екстрацелюлярного матриксу. За сприятливого перебігу I триместру гестації встановлено збільшення рівня інгібітора ТІМР-1 у сироватці крові, що розцінено як інгібіція клітин трофобласта. За ускладненого перебігу вагітності активність ТІМР-1 зменшувалася. Виявлено зростання вмісту ММР-9 у сироватці крові, причому ступінь збільшення її концентрації залежав від вираженості патологічного процесу в печінці. Максимально високий рівень ММР-9 було виявлено за неалкогольного стеатогепатиту, що свідчило про активацію запального процесу та трансформацію стеатозу у фіброз. Концентрація тканинного інгібітора ТІМР-1 корелювала з вираженістю запального процесу зростання його рівня за неалкогольного стеатогепатиту більше, ніж за стеатозу печінки.

Ключові слова: невиношування, стеатоз, стеатогепатит, матриксна металопротеїназа 9-го типу, тканинний інгібітор металопротеїназ 1-го типу.

Introduction. A common complication of early pregnancy is its termination. According to research [1], 13.5% of pregnancies end in fetal death, and chronic miscarriage occurs with a frequency of 1 in 300 cases. Hormonal disorders, infectious diseases of the uterus and vagina, which lead to disruption of placentation, genetic pathologies (5–10% of miscarriages), and autoimmune diseases are well-known causes of threatened miscarriage. However, in half of the cases, the cause of spontaneous miscarriage during the first weeks of pregnancy remains unknown.

It is believed to be idiopathic miscarriage can be caused by immunological and biochemical factors [1; 2]. The in-depth study of these disorders, the development of effective and affordable diagnostic tests and treatment methods on this basis continues to be one of the most important issues for obstetricians and gynecologists [3].

It is known that progesterone plays an important role in establishing an adequate immune environment in the early stages of pregnancy, and it has a significant impact on immunological processes through immunosuppressive effects [4]. The liver utilizes excess or “spent” progesterone by binding it to albumin and the transport protein transcortin followed by metabolism in hepatocytes and elimination [5, 6].

© I. V. Loskutova, V. G. Marichereda, T. Ia. Moskalenko et al., 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Increased lipid peroxidation and insufficient activation of compensatory mechanisms, in particular antioxidant components during pregnancy, contribute to changes in the structural and functional properties of cell membranes, including in the placenta, with a decrease in the synthesis of placental hormones, which may be one of the factors threatening abortion [6]. Progesterone reduces the release of free radicals into the extramitochondrial environment during the work of the respiratory chain. Due to its structural characteristics, it is not a true antioxidant, but high levels of this hormone effectively reduce cellular damage by free radicals.

The role of progesterone in regulating the functioning of metalloproteinases (MMP) has also been confirmed: the hormone increases the level of the MMP enzyme. Fetal membranes contain elevated levels of proMMP-1, proMMP-3, and proMMP-9, but not proMMP-2. Placental formation begins with the invasion and migration of trophoblast cells into maternal tissues with the formation of contact with blood vessels. The trophoblast expresses high levels of MMP-9 [7, 8], while *in vitro* inhibition of MMP or deletion of the *MMP-9* gene in mice inhibited migration and destruction of the extracellular matrix by trophoblast cells [9]. The amnion epithelium secretes MMP-2 *in vitro* and is probably responsible for the secretion of MMP-2 in the amniotic fluid in the second trimester of pregnancy [8; 9]. MMP-1 and MMP-2 are also present in the fetal membranes in unchanged amounts before delivery [10]. MMP-9 protein is found in human amniotic epithelial macrophages, smooth muscle chorion and decidual cells after delivery. After obstetric complications (gestosis, preeclampsia), the invasion process is severely impaired – there is no sufficient vascular remodeling, and only single cytotrophoblast cells are embedded in the vessel walls. It was found that the concentration of MMP-2 ($p < 0.001$) and MMP-9 ($p < 0.001$) in the blood was lower in women with preeclampsia [10].

In vitro experiments by Harris L. K. et al. (2010) showed that MMP-12 is secreted by trophoblast cells and is actively involved in the degradation of elastin in the walls of the spiral uterine arteries [8]. The researchers have found a decrease in MMP-12 mRNA expression in placental tissue cells in the first trimester in women with obstetric complications (gestosis, threatened miscarriage and eclampsia). The investigation revealed that the concentration of MMP-12 in the serum of women in the first trimester of pregnancy was high compared to non-pregnant women [8, 9]. At the same time, in the risk group and in complicated pregnancy, the level of MMP-12 decreased, which demonstrated the high biochemical activity of MMP-12 in the initial stages of placentation. A sharp increase in the concentration of MMP-12 in the blood of pregnant women with preeclampsia indicates compensatory hypersecretion of MMP-12, while a gradual decrease in its concentration was observed in normal pregnancy.

In early pregnancy, tissue inhibitor of proteinases (TIMP) levels are high, with a maximum of TIMP-1 at mid-pregnancy in the uterus, decidual membrane and placenta of mice. In the placenta, the expression of TIMP-2 increases 7-fold after the 14th day of pregnancy in mice. The peak expression of TIMP-1

correlates with the most invasive period of embryonic development. Thus, TIMP-1 is not a critical inhibitor of MMP during pregnancy. Since the activity of MMP is controlled by the physiological inhibitor TIMP-1 [7], and the concentration of MMP can strongly depend on the degree of their dilution in the blood, it is important to analyze not only the absolute concentrations of these enzymes, but also the ratio of enzyme/inhibitor concentrations in the blood [8]. Determining the peculiarities of the functioning and regulation of these enzymes in various diseases will allow us to improve the understanding of pathogenesis and to substantiate and implement new methods of treatment in practical medicine.

The aim of the study is to analyze the level of the matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9) and tissue inhibitor metalloprotease type 1 (TIMP-1) in the pregravid period and the first trimester of pregnancy in women with the hepatobiliary system (HBS) pathology and a history of miscarriage.

Research materials and methods. The content of serum MMP-9 was determined using a set of reagents “Human MMP-9 ELISA” (Bender MedSystems, Austria) and tissue inhibitor (TIMP-1) – “Human TIMP-1 ELISA” (Bender MedSystems, Austria) by enzyme-linked immunosorbent assay. Serum levels of MMP-9 and TIMP-1 were determined in 88 patients, including 8 women of the control group and 80 women with a burdened obstetric history of chronic HBS diseases (43 pregnant women and 37 women in the pregravid period). All women provided written informed consent to participate in the study. The study adhered to the principles of the World Medical Association’s Code of Ethics of the (Declaration of Helsinki).

Determination of the reference norm for metalloproteinase and tissue inhibitor was performed in 8 healthy women from the donors group (Table 1)

Table 1

Indicators of the reference norm of matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinases type 1 (ng/ml)

Indicator	Norm	Limits of fluctuations
TIMP-1, blood serum	880.5 ± 30.0	820–965
MMP-9, blood serum	116.0 ± 4.5	110–129

Research results and discussion. Metalloproteinases are involved in the development and regulation of the inflammatory response by regulating the migration of macrophages and lymphocytes, vascular permeability, and the activity of inflammatory mediators such as cytokines and chemokines. The role of extracellular proteinases is to activate and regulate tissue remodeling. The value of type 9 MMP in pregnancy is determined by the course of implantation, placentation, and also affects the invasive ability of the trophoblast in the endometrium [8, 9].

The level of serum MMP-9 in patients with impaired liver function during the first trimester of pregnancy was 2.17 times higher than in women with physiological pregnancy (control group (168.0 ± 7.8) ng/ml; $p < 0.001$). In case of threatened miscarriage, the level of proteolysis enzyme increased 1.37-fold compared to women in

Table 2

Levels of matrix metalloproteinase type 9 and its inhibitor of metalloproteinase type 1 in blood serum during gestosis in patients with a burdened premorbid background (M ± m)

Indicator	Control group	Pregnant women with a complicated obstetric anamnesis (n = 39)		p
		study group (n=20)	women with the risk of miscarriage (n = 19)	
MMP-9, ng/ml	168.0 ± 7.8	364.0 ± 21.0*	498.0 ± 16.8*	< 0.001
TIMP-1, ng/ml	832 ± 15	854.0 ± 14.3	723.0 ± 10.4*	< 0.001
MMP-9/TIMP-1	0.20 ± 0.08	0.43 ± 0.10	0.69 ± 0.09*	> 0.05

Note. * – a significant difference between the group of pregnant women with a burdened obstetric history and the control group p < 0.01.

the study group (p < 0.001) and even more compared to the index in physiological pregnancy (almost threefold; p < 0.001) (Table 2).

Thus, in pregnancy complicated by miscarriage, the content of the biochemical factor increases. The obtained results demonstrate an increase in MMP-9 activity in the initial stages of placentation. High secretion of the biochemical factor causes changes in the proteolytic activity of the trophoblast, which leads to violation of the structure and functioning of the uteroplacental complex [10].

The activity of tissue enzymes is regulated by their specific inhibitors – TIMP, which inhibit the activity of MMP. All the patients with a burdened premorbid background in the first trimester of pregnancy had increased level of TIMP-1 in the blood serum, which is a sign of extracellular collagen accumulation and a risk factor for the development of sclerotic changes in trophoblast tissues.

The level of TIMP-1 in the study group had a tendency to increase – (854.0 ± 14.3) ng/ml versus (832 ± 15) ng/ml; p = 0.29). It should be noted that in the group of women with a threat of pregnancy termination, the serum TIMP-1 level decreased 1.17 times compared to the study group (p < 0.001), and was also 1.14 times less than the control group (p < 0.001). Minimal values of TIMP-1 in the blood serum (less than 650 ng/ml) were detected in 8 (42.1%) patients, premature termination of pregnancy was diagnosed within 10–12 days. A decrease in TIMP-1 activity (less than 680 ng/ml) can be considered a prognostic factor for unfavorable pregnancy outcome in the early stages (first trimester). Therefore, an increase in the activity and content of MMP-9 against the background of a decrease in TIMP-1 disturbs the normal process of blastocyst invasion. It is important to analyze not only the absolute amount of MMP and the activity of its inhibitor, but also the ratio of enzyme/inhibitor concentration. The ratio of serum MMP-9/TIMP-1 in the study group doubled relative to the control group (0.43 ± 0.10 versus 0.20 ± 0.08; p = 0.08), in case of a threatened miscarriage – 3.45 times (p < 0.001). As a result, the detected increase in the concentration of serum proteolysis enzymes (MMP-9) and a decrease in their tissue inhibitor (TIMP-1) in patients with a burdened obstetric history in the presence of chronic HBS diseases at the early period of gestation indicate the activation of the processes of extracellular matrix destruction and allow predicting pregnancy complications, in particular miscarriage.

The patients with nonalcoholic steatohepatitis (NASH), during long-term follow up had progression of not only the inflammatory process, but also fibrosis, and this process occurs without clinical manifestations. MMP-9 is associ-

ated with chronic inflammatory diseases, tissue remodeling and repair, and cytokine processing. Overexpression of MMP-9 is observed in different pathological conditions characterized by excessive fibrosis (experimental biliary fibrosis, chronic pancreatitis, pulmonary fibrosis) [9].

The results of the study prove that the level of serum MMP-9 in the examined patients with chronic HBS pathology in the pregravid period 2.66 times significantly exceeded the value of the intercellular matrix in healthy individuals (with a normal value (116 ± 4.5) ng/ml, p < 0.001) and averaged (308.0 ± 19.4) ng/ml. The activity of TIMP-1 in the blood serum of patients in the study group increased on average 1.30 times (a normal value (880.5 ± 30.0) ng/ml; p < 0.001), which was equal to (1131.0 ± 37.2) ng/ml. Thus, the value of the ratio of MMP-9/TIMP-1 also increased and was 0.27 ± 0.06, i.e., twice as high as the norm (the norm of 0.13 ± 0.08; p = 0.17) (Fig. 1).

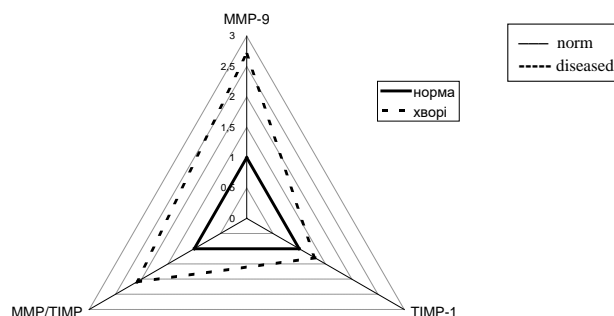


Fig. 1. Level of proteolysis enzyme and its inhibitor (MMP-9 and TIMP-1) in the blood serum of patients with chronic diseases of hepatobiliary system in the pregravid period

As a result, biochemical markers of liver fibrosis progression, such as the increase in tissue proteolysis enzymes and their inhibitors, were found in patients with chronic biliary diseases. Hence, MMP-9/TIMP-1 can be considered as a potential non-invasive marker for the diagnosis of liver fibrosis.

The analysis of biochemical proteolysis factor (MMP-9 and its tissue inhibitor TIMP-1) in the blood serum of patients with chronic biliary diseases was performed depending on the severity of the pathological process in the liver parenchyma (Table 3).

Minimal changes in serum MMP-9 were noted in liver steatosis, its content increased 1.38 times (p < 0.001) averaging (232.0 ± 8.2) ng/ml. The patients with clinical and instrumental signs of NASH had a significant increase in the content of MMP-9 (2.29 times; p < 0.001 compared to

Table 3

Concentration of matrix metalloproteinase type 9 and its inhibitor metalloproteinases type 1 in the blood serum of patients with diseases of the hepatobiliary system depending on the severity of the pathological process in the liver (M ± m)

Indicator	Norm	Examined patients with chronic HBS pathology (n = 39)	
		NASH, exacerbation stage (n = 20)	Liver steatosis (n = 19)
MMP-9, ng/ml	116.0 ± 4.5	384 ± 6.5	232 ± 8.2
TIMP-1, ng/ml	880 ± 30	1320 ± 29.7	941 ± 14.5
MMP-9/TIMP-1	0.13 ± 0.08	0.29 ± 0.05	0.25 ± 0.03

the norm) and was (1320.0 ± 29.7) ng/ml, which is associated with the presence of active inflammatory process in the liver and damage to endothelial permeability.

It should be noted that a correlation between the level of the pro-inflammatory cytokine TNF α and the level of MMP-9 was established ($r = +0.46$; $p < 0.05$). Taking into account that TNF α triggers the synthesis of MMP-9, it can be stated that with increase in its activity, MMP-9 is activated, which may indicate the progression of immunological disorders in the liver tissue and transition of steatosis to steatohepatitis [9, 10].

The activity of the endogenous proteolysis inhibitor TIMP-1 in liver steatosis increased 1.07 times compared to the norm ($p = 0.08$) and amounted to (941.0 ± 14.5) ng/ml. The multiplicity of TIMP-1 increase in the blood serum of patients with NASH was one and a half times higher than normal ($p < 0.001$). Therefore, an increase in TIMP-1 indicates an increase in the degree of fibrosis. It has been proven that TIMP activity depends on the microenvironment of healthy tissues.

The value of the MMP-9/TIMP-1 ratio increased regardless of the severity of the inflammatory and fibrotic process in the liver (see Table 3). The investigated index in the

examined patients with hepatic steatosis increased almost twice (at the norm 0.13 ± 0.08; $p = 0.17$), and in NASH – 2.23 times ($p = 0.10$), which was equal to 0.25 ± 0.03 and 0.29 ± 0.05, respectively.

Thus, the progression of the fibrosis process in the liver is associated with an imbalance in the MMP-TIMP system, which can lead to disruption of the structure of the extracellular matrix of the organ parenchyma.

Conclusions

1. Impaired metalloproteinase activity during pregnancy in women with miscarriage and chronic diseases of the hepatobiliary system in the history indicate their influence at the beginning of the placental process.

2. Activation of MMP-9 indicates the progression of immunological disorders in liver tissues and the transition of steatosis to steatohepatitis.

3. Imbalance in the MMP-TIMP system is associated with the progression of the fibrosis in the liver, which can lead to disruption of the structure of the extracellular matrix the organ parenchyma.

Conflict interests

The authors declare no conflict of interest.

BIBLIOGRAPHY

- Golianovsky OV, Zhuravliova LA, Savonik AO. The course of pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with the hepatobiliary diseases. *Perinatologiya i fiziologiya*. 2016; 3(67): 23–27 (in Ukrainian).
- Vorobeva II, Zhyvetska-Denisova AA, Tkachenko VB, Rudakova NV, Tolkach SN. Miscarriage: a current look at the problem (review of the literature). *Zdorovie zhenshchiny*. 2017; 3(119): 113 (in Ukrainian).
- Mikolasevic I, Filipec-Kanizaj T, Jakopcic I et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit*. 2018; (24): 4080–4090 (in English).
- Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(4): 933–945 (in English).
- Hay JE. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008; 47(3): 1067–1076 (in English).
- Joshi D, James A, Quaglia A, Westbrook RH, Heneghan MA. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010; 375(9714): 594–605 (in English).
- Grzela K, Litwiniuk M, Zagorska W, Grzela T. Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: the Role of Matrix Metalloproteinase-9. *Arch Immunol Ther Exp(Warsz)*. 2016; 64(1): 47–55 (in English).
- Harris LK, Smith SD, Keogh RJ et al. Trophoblast- and Vascular Smooth Muscle Cell-Derived MMP-12 Mediates Elastolysis during Uterine Spiral Artery Remodeling. *The American Journal of Pathology*. 2010; 177(4): 2103–15 (in English).
- Filippova OYu. Lipid metabolism features in patients with the combination of non-alcoholic steatohepatitis and its correction. *Svit medytsyny ta biologii*. 2019; 15; 4(70): 172–177 (in English).
- Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(2): 176–196 (in English).

Надійшла до редакції 07.12.2023

Прийнята до друку 22.12.2023

Електронна адреса для листування rozaliabichevska@gmail.com

Д. М. Щурко <https://orcid.org/0000-0002-0005-5306>

М. І. Щурко <https://orcid.org/0000-0002-4384-3206>

В. В. Малиук <https://orcid.org/0000-0002-2828-8857>

ПРОГНОСТИЧНІ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 618.3-06:618.333-007

Д. М. Щурко, М. І. Щурко, В. В. Малиук

ПРОГНОСТИЧНІ КЛІНІКО-ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ РИЗИКУ АНТЕНАТАЛЬНОЇ ЗАГИБЕЛІ ПЛОДА З ВРОДЖЕНИМИ ВАДАМИ РОЗВИТКУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Мета дослідження полягала у вивченні епідеміологічних особливостей частоти вроджених вад розвитку у плода й можливості профілактики антенатальної загибелі у вагітних південного регіону України. Ретроспективно було вивчено анамнестичні дані 120 вагітних, які народили дітей із вродженими вадами розвитку. За **результатами** дослідження з'ясовано, що до найбільш вагомих факторів антенатальної загибелі плода належать екстрагенітальна (захворювання серцево-судинної та венозної систем) і акушерська патологія (загроза переривання вагітності в ранні терміни). Оцінка функціонального стану фето-плацентарного комплексу свідчила про порушення гемодинаміки в системі плацентарно-плодового кровообігу. Зроблено **висновки**, що фактори ризику антенатальної загибелі плода за вроджених вад розвитку багатofакторні й залежать від регіону, нозологічної форми вроджених вад розвитку плода, материнських і плодових факторів.

Ключові слова: антенатальна загибель плода, фактори ризику, вроджені вади розвитку, плацентарна дисфункція.

UDC 618.3-06:618.333-007

D. M. Shchurko, M. I. Shchurko, V. V. Malyuk

PROGNOSTIC CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL RISK FACTORS OF ANTENATAL DEATH OF A FETUS WITH CONGENITAL MALFORMATIONS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Among the causes of perinatal losses, stillbirth, including those associated with congenital malformations of the fetus, remains an urgent medical and social poorly-studied problem. It is congenital defects of fetal development that occupy the main place in the structure of antenatal fetal death, which determines the importance of a comprehensive study and understanding of the mechanisms that cause fetal death.

Research goal. To study the epidemiological features of the frequency of congenital malformations in the fetus and prevention of antenatal death in pregnant women of the Southern region of Ukraine.

Research methods. A retrospective study was conducted based on the birth histories of 120 pregnant women who gave birth to children with congenital malformations. The control group consisted of 30 pregnant women who gave birth to healthy children. The anamnestic data of pregnant women, features of the course of pregnancy, features of the environment, results of instrumental methods for assessing the state of the fetus were studied. Determination of risk factors for antenatal fetal death was carried out using regression analysis.

Research results and discussion. According to research findings, it was found that extragenital (diseases of the cardiovascular and venous systems) and obstetric pathology (threat of early termination of pregnancy) are among the most important factors of antenatal fetal death. Assessment of the functional state of the feto-placental complex indicated hemodynamic disturbances in the placental-fetal blood flow system.

Conclusions. The risk factors of antenatal fetal death in congenital malformations are multifactorial and depend on the region, nosological form of congenital malformations, maternal and fetal factors. Proper pre-pregnancy training can help improve the demographic situation in Ukraine as a whole.

Key words: antenatal fetal death, risk factors, congenital malformations, placental dysfunction.

Вступ. Депопуляція, яка спостерігається нині в Україні, визначає актуальність проблеми зниження перинатальної смертності. Рівень і структура перинатальних втрат є одними з основних демографічних показників і визначають рівень акушерської та неонатальної допомоги в Україні [1].

Незважаючи на значний прогрес, досягнутий в антенатальній охороні плода, мертвородження залишається важливою, актуальною в соціальному плані та мало вивченою проблемою в акушерстві. Удосконалення перинатальної служби протягом останніх десятиліть привело до зниження ранньої неонатальної смертності,

однак антенатальні втрати залишаються достатньо високими і становлять до 52,6 % перинатальних втрат [2].

Офіційно у світі щорічно фіксується понад 3,2 млн випадків мертвородження, серед яких на частку антенатальної загибелі плода (АЗП) припадає 50 % [3]. У теперішніх умовах демографічної кризи в Україні основним завданням медичної служби України є збереження кожної вагітності та народження здорових дітей. АЗП сягає в нашій країні 7,54 %, вносить суттєвий вклад у структуру перинатальної смертності та не має тенденції до зниження [4, 5, 6]. Саме це спонукає до вивчення чинників АЗП та пошуку прогностичних і профілактичних заходів.

У 25–50 % випадків етіологія АЗП залишається нез'ясованою внаслідок недостатнього об'єму досліджень [7].

© Д. М. Щурко, М. І. Щурко, В. В. Малиук, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Етіологія АЗП надзвичайно різноманітна й не завжди може бути встановлена навіть на сучасному технологічному етапі розвитку медицини. Нерідко мають місце поєднання декількох етіологічних факторів, не мають клінічних проявів і вперше діагностуються тільки під час вагітності або післямортально [5].

У структурі антенатальних причин мертвородження основне місце займають вроджені вади розвитку (ВВР) плода, і їх частка щорічно збільшується [1, 8]. ВВР плода – велика і гетерогенна група вродженої патології, має сотні нозологічних форм, різноманітних як за етіологією, фенотипічними проявами, так і за прогнозом для життя. Саме ця група захворювань поки що мало піддається лікуванню і своєчасній діагностиці, а тому займає велику питому вагу в структурі антенатальних і постнатальних втрат [9].

Частота і структура АЗП з ВВР мають значні відмінності залежно від рівня економічного розвитку країни, національності, віку вагітних, статі плода й інших показників [9, 10].

В Україні ВВР плода також займають важливе місце у структурі АЗП, що обумовлює важливість всебічного дослідження цієї патології та розуміння можливих механізмів, які спричиняють загибель плода.

Мета дослідження. Вивчити епідеміологічні особливості частоти вроджених вад розвитку у плода й можливості профілактики АЗП у вагітних південного регіону України.

Методи дослідження. Ретроспективне дослідження було проведено за даними 120 історій пологів (ОГ), які народили дітей із ВВР плода в період 2012–2022 років в Одеському обласному перинатальному центрі. У 24 вагітних із цієї групи діагностовано АЗП. У решті 96 вагітних із ВВР плода діагностовано сумнівний стан плода. Контрольну групу (КГ) становили 30 вагітних, які народили здорових дітей. За цей час в пологовому будинку народилося 29 926 немовлят, з них у 4 189 (14,0 %) новонароджених виявлені ВВР плода. Усі вагітні були віком 18–40 років. Термін вагітності в обох групах – від 36 до 40 тижнів. У всіх вагітних основної та контрольної групи взята згода на обробку персональних даних. Дослідження схвалено Комісією з питань біоетики ОНМедУ (протокол № 34 від 08.02.2013) та виконано відповідно до вимог Гельсінської декларації.

Вивчали анамнестичні дані (екстрагенітальні захворювання) вагітних, особливості перебігу вагітності, особливості навколишнього середовища; проводили аналіз результатів інструментальних методів оцінки стану внутрішньоутробного плода (ультразвукового дослідження, кардіотокографії, доплерометрії та біофізичного профілю плода). Інші фактори ризику (вік вагітної, професія, шкідливі звички, професійні шкідливості) були визначені й опубліковані раніше [12].

Програма Sofastatistics 1.5.4 [11] використовувалася для статистичної обробки отриманих результатів. Визначення факторів ризику АЗП (екстрагенітальна патологія, ускладнення вагітності, патологія екстраембріональних структур, функціональний стан фето-плацентарного комплексу) проводили за допомогою розрахунку відношення шансів у когортному дослідженні.

Якщо показник відношення шансів (ВШ) дорівнював 1, то це означало, що ризик відсутній. Якщо ВШ перевищувало 1, то це означало, що ризик підвищений,

а ВШ менше за 1 вказувало на знижений ризик. Довірча ймовірність становила $p = 95\%$ довірчого інтервалу.

Результати дослідження та їх обговорення. Епідеміологічний аналіз (проводився на початку воєнних дій) ВВР показав регіональні особливості в південному регіоні України. Так, серед трьох областей, які входять до його складу (Одеська, Миколаївська і Херсонська області), за частотою ВВР лідерське місце займає Херсонська область. Випадки ВВР частіше спостерігалися в містах і селищах, що розташовані на узбережжях Чорного й Азовського морів, річок Південний Буг, Дніпро та Дністер. ВВР переважали у міських жителів порівняно із сільськими.

Проблема в загальному вигляді полягає в тому, що постійно зростаючий рівень забруднення довкілля призводить до незворотних процесів у природі, впливає на біоценози та здоров'я людей, що суттєво впливає на екологічну й економічну безпеку країни. Останнім часом усе більше проблем виникає через пряму залежність між рівнем захворюваності та якістю довкілля. Серед чинників, які створюють загрозу для здоров'я, – низька якість питної води, забруднена вода водоєм, викиди шкідливих речовин і техногенні аварії [13].

Аналіз частоти нозологічних структур ВВР показав, що перше місце в усіх областях займають ВВР серцево-судинної системи (ССС), при цьому найвищі показники спостерігаються в Одеській області (38,3 %). На другому місці ВВР – сечовидної системи (23,9 %) , питома вага яких в усіх областях майже на одному рівні. На третьому місці – ВВР кістко-м'язової системи (9,5 %) (рис. 1). Таким чином, у південному регіоні існують епідеміологічні регіональні особливості ВВР для кожної області.

Порівняльний аналіз загальносоматичного стану в групах показав, що до факторів ризику АЗП належить і екстрагенітальна патологія, яка спостерігалася у 38,9 % вагітних із ВВР плода, на відміну від групи контролю, де цей показник становив 24 %, $p < 0,05$. Провідне місце у факторах ризику займали захворювання венозної (ВШ = 3,22; 95 % ДІ 0,28–25,5; $p < 0,05$) і серцево-судинної систем (ВШ = 1,21; 95 % ДІ 0,97–2,73; $p < 0,05$) (табл. 1). За частотою інших екстрагенітальних захворювань достовірної різниці в групах не відмічалось.

Аналіз ускладнень вагітності показав, що найбільша ймовірність ризику АЗП спостерігається в разі передчасних пологів до терміну 37 тижнів (ВШ = 5,88; 95 % ДІ 1,62–16,4, $p < 0,05$) і вагітності, що супроводжується загрозою переривання в ранні терміни (ВШ = 3,7; 95 % ДІ 1,72–9,04; $p < 0,05$). За всіма іншими ускладненнями вагітності (ранній токсикоз, гострі респіраторні вірусні захворювання в ранні терміни вагітності, передчасний розрив навколоплідних оболонок) різниця в групах також була достовірною, але за ймовірністю АЗП їх вплив був значно меншим (табл. 2).

Серед факторів ризику АЗП у вагітних із ВВР плода важливе місце займає патологія екстраембріональних структур. У 64,2 % вагітних спостерігалось порушення функції плодових оболонок у вигляді багатоводдя (31,7 %) і маловоддя (32,5 %). У $41 \pm 2,44\%$ ($p < 0,05$) вагітних із ВВР плода діагностовано плацентарну дисфункцію (ПД).

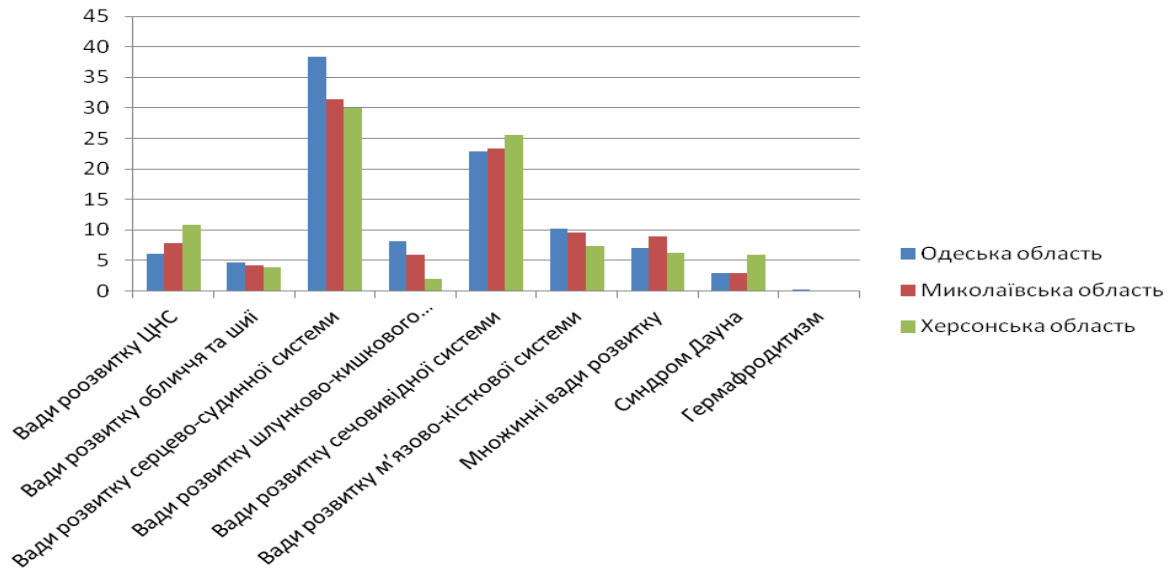


Рис. 1. Структура ВВР плода в південному регіоні (%)

Таблиця 1

Характеристика екстрагенітальної патології у вагітних із ВВР плода та в групі порівняння

Екстрагенітальна патологія	ОГ n = 120		КГ n = 30		ВШ	95 % ДІ
	абс.	%	абс.	%		
Захворювання ССС	35	29,2	7	23,3	1,21*	0,97–2,73
Захворювання нирок	6	5,0	2	6,67	0,73	0,11–14,7
Хвороби шлунково-кишково-печінкового комплексу	4	3,3	6	20	0,13	0,03–0,29
Обмінно-ендокринні захворювання	10	8,33	4	13,3	0,59	0,26–1,29
Хронічні захворювання респіраторної системи	2	1,7	3	10	0,15	0,03–0,85
Хвороби крові	27	22,5	8	26,7	0,79	0,5–1,24
Захворювання венозної системи	12	10,0	1	3,33	3,22*	0,28–25,5

Примітка: * – достовірна різниця, p < 0,05.

Таблиця 2

Особливості перебігу вагітності в жінок із ВВР плода та в групі порівняння

Ускладнення вагітності	ОГ n = 120		КГ n = 30		ВШ	95 % ДІ
	абс.	%	абс.	%		
Загроза переривання в ранні терміни вагітності	35	29,16 ± 4,76	3	10,0 ± 0,81	3,7*	1,72–9,04
Ранній токсикоз	17	14,2 ± 3,75	2	6,67 ± 0,5	2,34*	0,71–7,85
ГРЗ в ранні терміни вагітності	14	11,67 ± 3,46	3	10,0 ± 0,81	1,19*	0,48–2,95
Пологи до терміну 37 тижнів вагітності	31	25,8 ± 4,62*	2	6,67 ± 0,5	5,88*	1,62–16,4
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	17	14,2 ± 3,75*	2	6,67 ± 0,5	2,34*	0,71–7,85
Плацентарна дисфункція	49	41 ± 2,44*	2	6,67 ± 0,5	6,21 ± 0,77*	1,38–27,99
Багатоводдя	38	31,7 ± 2,84*	2	6,67 ± 0,5	6,49 ± 0,76*	1,47–28,65
Маловоддя	39	32,5 ± 4,87*	1	3,33 ± 0,11	13,96*	1,83–106,29

Примітка: * – достовірна різниця, p < 0,05.

Аналіз стану фето-плацентарного комплексу у вагітних із ВВР плода показав, що основні порушення кровоплину спостерігаються у плацентарно-плодовому комплексі. За даними кардіотокографії (КТГ), з'ясовано, що до факторів ризику належать патологічні варіанти базальної частоти (частота тахікардії – 46 ± 3,4 %, брадикардії – 34,8 ± 2,8 %), низька варіабельність серцевого ритму (сальсаторний тип – 27,4 ± 2,6 %, ундулюючий,

німий тип – 66,8 ± 3,5 %), ареагивний нестресовий тест (частота – 61,7 ± 4,38 %). Під час оцінювання складових біофізичного профілю плода (БПП) найбільш значущими прогностичними показниками стану плода виявилися відсутність реакції ЧСС плода на фізіологічні природні подразники (рух плода та скорочення матки): ареагивний нестресовий тест – 61,7 ± 4,38 % (ВШ = 14,48; 95 % ДІ 4,16–50,45; p < 0,05) та зменшення

Характеристика біофізичного профілю плода в жінок з ВВР плода та в групі порівняння

Ознаки БПП	ОГ n = 120		КГ n = 30		ВШ	95 % ДІ
	абс.	%	абс.	%		
Зменшення / відсутність рухів тіла плода	15	12,5 ± 3,5	1	3,3 ± 0,11	4,14*	0,53–32,69
Зниження тонуусу тіла плода	19	15,8 ± 3,9	1	3,3 ± 0,11	5,45*	0,7–42,5
Ареактивний нестресовий тест	74	61,7 ± 4,38	3	10,0 ± 0,81	14,48*	4,16–50,45
Зменшення / відсутність дихальних рухів	30	25,0 ± 4,5*	2	6,67 ± 0,5	4,67*	1,05–20,76
Маловоддя	39	32,5 ± 4,87*	1	3,33 ± 0,11	13,96*	1,83–106,29

Примітка: * – достовірна різниця, $p < 0,05$.

об'єму амніотичної рідини – $32,5 \pm 4,87$ % (ВШ = 13,96; 95 % ДІ 1,83–106,29; $p < 0,05$). Достовірна різниця виявлена також і в показниках загального тонуусу плода, дихальних рухів і рухів тіла плода (табл. 3).

Таким чином, антенатальна оцінка стану фето-плацентарного комплексу, за даними КТГ та БПП у вагітних із ВВР плода, відображає наявність порушень у системі матково-плацентарно-плодового кровообігу і свідчить про плацентарну дисфункцію та про ризик дистресу або антенатальної загибелі плода, що й спостерігалось у $41 \pm 2,44$ % ($p < 0,05$) жінок з основної групи.

За аналізом даних доплерометричного дослідження плодово-плацентарного кровообігу також достовірно частіше спостерігалися ознаки плацентарної дисфункції у вагітних з основної групи. Так, порушення кровообігу в артеріях пуповини, а саме високі показники індексу резистентності виявлені в $63,3 \pm 2,54$ % з ОГ і в $10,0 \pm 0,81$ % з КГ (ВШ = 15,55; 95 % ДІ 3,44–70,18; $p < 0,01$), підвищення систоло-діастолічного співвідношення – у $77,6 \pm 2,34$ % з ОГ і у $10,0 \pm 0,81$ % з КГ (ВШ = 31,0; 95 % ДІ 6,76–142,09; $p < 0,05$). Показник пульсаційного індексу в середньо-мозковій артерії був знижений у $40,81 \pm 1,43$ % та $6,67$ % відповідно до груп (ВШ = 13,57; 95 % ДІ 1,76–104,73; $p < 0,05$). Значні порушення кровообігу спостерігалися в разі ВВР плода з множинними ураженнями, ВВР серцево-судинної системи та ВВР легень.

Тобто порушення кровообігу безпосередньо в плацентарно-плодовому та плодовому комплексах не тільки підтверджує наявність плацентарної дисфункції, що супроводжує вагітність із ВВР плода, але й є прогностично важливим фактором ризику АЗП.

Поєднання ВВР плода із ПД ($41 \pm 2,44$ %), з одного боку, є певною мірою, закономірним процесом, але, з іншого боку, ПД спостерігається не в кожній вагітній з ВВР плода. Однак, за даними цього епідеміологічного дослідження, саме розвиток ПД обумовлює най-

більший ризик АЗП, а показники доплерометричного дослідження плацентарно-плодового кровообігу свідчать про ступінь важкості порушень і зниження компенсаторних можливостей у внутрішньоутробного плода, стан якого вже є сумнівним через ВВР. А порушення кровообігу в середньо-мозковій артерії у внутрішньоутробного плода є вже ознакою можливої децентралізації кровообігу та набряку мозку плода. Нульовий і реверсний кровоплин в артерії пуповини є прямою ознакою дистресу плода.

Висновки

1. Аналіз факторів ризику АЗП при ВВР плода показав його багатофакторність і залежність від регіону, материнських і плодових факторів і нозологічної форми ВВР плода.

2. До найбільш вагомим імовірних чинників, що можуть спричинити АЗП з ВВР, належать певна екстрагенітальна (захворювання серцево-судинної та венозної систем) та акушерська патологія (загроза переривання вагітності в ранні терміни та плацентарна дисфункція), які ускладнюють перебіг вагітності та прогноз пологів.

3. Дослідження гемодинаміки в системі плацентарно-плодового та плодового кровообігу, визначення біофізичного профілю внутрішньоутробного плода є надійним механізмом оцінки його стану, а ознаки порушення кровообігу є важливим прогностичним фактором ризику АЗП.

4. Результати дослідження підкреслюють важливість впровадження та постійного використання в практичній діяльності сучасних технологій спостереження за станом внутрішньоутробного плода.

5. Прогнозування та профілактика антенатальної загибелі плода з вродженими вадами розвитку є пріоритетним завданням у процесі прегравідарної підготовки жінок і ведення вагітності та може сприяти покращенню демографічної ситуації в Україні загалом.

ЛІТЕРАТУРА

- Znamenska T. K., Vorobiova O. V., Dubinina T. Y. (2017). Strategic directions of the reconstruction of the health protection system of newborn and children in Ukraine. *Noenatologia, chirurgia ta perinatalna medicina*. 2017; 7(4(26): 5–12 (in Ukrainian). URL: <https://doi.org/10.24061/2413-4260.VII.4.26.2017.1>.
- Lechan V. M., Ginsburg V. G. (2012). Perinatal mortality in Ukraine: achievements and problems. *Ukraina. Zdorovia nacii*. 2012; 1: 15–25 (in Ukrainian). URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Uzn_2012_1_4.
- National approaches to the implementation of the system of regionalization of perinatal care in Ukraine: practical guidelines. under the editorship R. O. Moiseyenko. *Ministry of Health of Ukraine*. 2012; 111 (in Ukrainian). URL: <https://dpspace.uzhnu.edu.ua/jspui/handle/lib/21115>.

4. Derzhavna sluzhby statystyky Ukrainy [State Statistics Service of Ukraine] [Internet]. [cited 2017 Oct 3]. Available from: <http://database.ukrcensus.gov.ua/PXWEB2007/> (in Ukrainian).
5. Omelchenko E. M., Polka O. O., Linchak O. V. et al. (2021). Congenital malformations among live births and their contribution to childhood disability. *Gigiena naselenich misc.* 71; 193–200 (in Ukrainian). URL: <https://doi.org/10.32402/hygiene2021.71.193>.
6. Chomenko V. A., Bezuglaya I. A., Mogilevkina I. A. (2012). Antenatal death of the fetus: what are the differences between such pregnancies? *Tavricheskiy medico-biologicheskiiy vesnik.* 2012; 15(2): 201–203 (in Russian). URL: <http://dspace.nbuv.gov.ua/bitstream/handle/123456789/44597/53-Khomenko.pdf?sequence=1>.
7. Chaiworapongza T, Romero R, Kusanivich O.P. [et al.]. Unexplained fetal death is associated concentrations of anti-angiogenic factors in amniotic fluid. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(8): 794–805. (in English). URL: <https://doi.org/10.3109/14767050903443467>.
8. Lawn J. E., Blencowe H, Waiswa P. et al. Stillbirths: rates, risk factors and acceleration towards 2030. *The Lancet.* 2016; 387: 587–603 (in English). URL: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)00837-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00837-5).
9. Marushko R. V., Dudina O. O. (2020). Modern aspects of perinatal mortality in Ukraine. *Ukrainian Journal of Perinatology and Pediatrics.* 2020; 2(82): 76–85 (in Ukrainian). URL: <https://doi.org/10.15574/PP.2020.82.76>.
10. Dobrovolska L. M., Lichchiv V. K., Taranovska J. J. Congenital malformations. *Velyka ukrainska encyklopedia.* 2023. (in Ukrainian). URL: <https://vue.gov.ua/Вроджені вади розвитку>.
11. Програма Sofastatistics 1.5.4. URL: <https://sourceforge.net/projects/sofastatistics>.
12. Shchurko D. M. (2022). Features of the clinical course of pregnancy and childbirth as risk factors of antenatal fetal death in pregnant women with defects of fetal development. *Actualni pytannia pediatrii, acusherstva ta ginecologii.* 2022; 2: 48–52 (in Ukrainian). URL: <https://doi.org/10.11603/24116-4944.2022.2.13450>.
13. Matus S. A., Levina G. M., Karpuk T. S. et al. Analytical report. "Basic study of the state and directions of development environmental policy of Ukraine and prospects for strengthening participation of civil society organizations in the development and implementation of policies, environmentally friendly" (period: 2018 – January 2019). 2019: 117 (in Ukrainian). URL: https://www.irf.ua/wp-content/uploads/2019/12/baseline-research_report_publishing-dec-2019.pdf.

Надійшла до редакції 15.08.2023

Прийнята до друку 26.12.2023

Електронна адреса для листування opida@ukr.net

О. О. Якименко <https://orcid.org/0000-0002-6062-8890>
К. С. Чернишова <https://orcid.org/0009-0001-5343-1184>
В. М. Бондар <https://orcid.org/0000-0002-0954-4923>

КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.12-008.331.1/9-056.257-053.81-08-036.8

О. О. Якименко, К. С. Чернишова, В. М. Бондар
КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЛІПІДНОГО ОБМІНУ В КОМПЛЕКСНОМУ ЛІКУВАННІ ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ПАЦІЄНТІВ МОЛОДОГО ВІКУ З НАДЛИШКОВОЮ МАСОЮ ТІЛА ТА ОЖИРІННЯМ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування в корекції супутніх порушень ліпідного обміну у молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією (АГ) та надлишковою масою тіла (НМТ) або ожирінням за допомогою комплексного використання дозованих контрольованих фізичних навантажень, дієти, збагаченої кальцієм, та медикаментозної корекції інсулінорезистентності метформіном. Було обстежено 123 пацієнтів віком від 18 до 44 років з есенціальною АГ, які були залежно від ІМТ розподілені на 3 групи. Ефективність лікування в корекції порушень ліпідного обміну була оцінена через 3, 6 та 12 міс. за рівнем ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ та КА. Отримані результати продемонстрували високодостовірну ефективність запропонованого лікувального комплексу в корекції порушень ліпідного обміну у менеджменті молодих гіпертензивних пацієнтів з НМТ та ожирінням, що покращує їх кардіоваскулярний прогноз.

Ключові слова: артеріальна гіпертензія, ожиріння, ліпідний обмін, ефективність лікування, метформін.

UDC 616.12-008.331.1/9-056.257-053.81-08-036.8

О. О. Yakymenko, K. S. Chernyshova, V. M. Bondar
CORRECTION OF LIPID METABOLISM DISORDERS IN THE COMPLEX TREATMENT OF YOUNG HYPERTENSIVE PATIENTS WITH OVERWEIGHT AND OBESITY

Odessa National Medical University, Odessa, Ukraine

The purpose of the research is to improve the effectiveness of treatment in the correction of concomitant disorders of lipid metabolism in young patients with arterial hypertension and overweight or obesity using the controlled physical activity, calcium-enriched diet and correction of insulin resistance by metformin. **Materials and methods.** 123 young patients, 18–44 years old, with essential arterial hypertension were examined and divided into 3 groups depending on the body mass index. The effectiveness of traditional antihypertensive and modified complex treatment in the correction of lipid metabolism disorders was assessed after 3, 6 and 12 months controlling the levels of total cholesterol, triglycerides, cholesterol of high-density lipoproteins, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins, non-high-density lipoproteins and coefficient of atherogenicity. **Results.** The obtained results demonstrated a highly significant difference in favor of the effectiveness of the proposed treatment complex in the correction of lipid metabolism concomitant disorders and complex management of young hypertensive patients with overweight and concomitant obesity compared to traditional antihypertensive therapy, that improves the cardiovascular prognosis of this category of patients.

Key words: arterial hypertension, obesity, lipid metabolism, effectiveness of treatment, metformin.

Актуальність

Артеріальна гіпертензія (АГ) є одним із найпоширеніших модифікованих факторів ризику серцево-судинних захворювань та смертності та вражає майже четверту частину населення світу. На сьогодні проблема високої поширеності АГ у пацієнтів молодого віку набуває нових обертів, що призводить до більш раннього розвитку серцево-судинних ускладнень (серцева недостатність, інфаркт, інсульт і т.д.) і, як наслідок, ранньої смертності вже в осіб середнього віку. Вік одного із восьми пацієнтів з АГ коливається в діапазоні від 20 до 40 років, що пов'язано як зі зміною способу життя, в т.ч. соціально-економічного характеру, так і з неактивним діагностичним та лікувальним підходом у осіб молодого віку [1; 2].

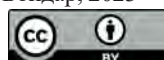
У молодий працездатний період здебільшого проблема підвищеного артеріального тиску (АТ) полягає у тривалому асимптомному періоді, транзиторному характері підвищення АТ, що ускладнює діагностику на ранніх етапах, низькій прихильності молодих пацієнтів до виконання необхідних діагностичних, лікувальних заходів та рекомендацій, недостатній медичній настороженості лікарів до АГ у молодому віці [3].

Сучасна тенденція до збільшення поширеності надлишкової маси тіла (НМТ) та ожиріння являє собою глобальну соціальну та медичну проблему. Відомо, що НМТ та ожиріння нерозривно пов'язані з підвищеним ризиком АГ. Крім того, поява НМТ або ожиріння все більш останнім часом спостерігається в молодому віці, що своєю чергою «обтяжує» перебіг АГ або ініціює її та в майбутньому збільшує ризик розвитку серцево-судинних ускладнень у більш пізньому віці.

Одним із важливих патогенетичних компонентів такого частого коморбідного поєднання, як АГ та ожиріння, є порушення метаболічного профілю, в т.ч. ліпід-

© О. О. Якименко, К. С. Чернишова, В. М. Бондар, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



ного обміну. На сьогодні багато досліджень виявили, що НМТ, ожиріння та дисліпідемія тісно пов'язані з АГ. Проведені дослідження продемонстрували, що чим вищий індекс маси тіла (ІМТ), тим вищий ризик розвитку АГ та дисліпідемії [4]. Супутні порушення ліпідного обміну суттєво негативно впливають як на наявний перебіг основного захворювання, так і на прогноз пацієнта, ступінь ураження органів-мішеней та його індивідуальний серцево-судинний ризик [5]. Тому виявлення та корекція супутніх порушень ліпідного обміну, особливо у пацієнтів молодого віку, є одним із важливих напрямів патогенетичного лікування та менеджменту гіпертензивних пацієнтів з ожирінням у прогностичному аспекті.

Антидіабетичний препарат метформін, який, окрім позитивного впливу на вуглеводний обмін шляхом зниження глюконеогенезу в печінці та збільшення опосередкованого інсуліном поглинання глюкози в м'язах та жировій тканині, за даними багатьох клінічних досліджень, продемонстрував численні плейотропні ефекти та більш широкий спектр у потенційній можливості зниження кардіоваскулярного ризику, наприклад, коригуючи дисліпідемію, ендотеліальну дисфункцію, сприяючи зниженню АТ та маси тіла. Накопичення клінічних даних показало, що застосування метформіну може знижувати рівень ХС ЛПНЩ, тригліцеридів, особливо у разі наявності супутнього ожиріння, але точний молекулярний механізм того, як метформін покращує гомеостаз холестерину, залишається до кінця неясним, припускаючи взаємну регуляцію метаболізму глюкози та холестерину і позитивний вплив метформіну на таку важливу ланку патогенезу, як інсулінорезистентність [6].

Останнім часом у питанні лікування молодих гіпертензивних пацієнтів усе більше уваги приділяється немедикаментозному складнику, а саме модифікації способу життя у вигляді регулярного фізичного навантаження та зміни харчових звичок.

Дані мета-аналізу 14 досліджень з участю пацієнтів віком від 18 до 40 років свідчать, що контрольовані програми фізичних навантажень покращують клінічний профіль офісного АТ у середньому на 4–5 мм рт. ст. [7]. Корекція дієти, яка здатна полегшити перебіг АГ та попереджувати підйоми АТ, може бути розглянута як початковий крок у лікуванні неускладненої АГ перед застосуванням медикаментозної терапії. Позитивний вплив дієти DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension), збагаченої фруктами, овочами, клітковиною та калієм, на рівень АТ у проведених дослідженнях був достатньо продемонстрований, проте дані про роль такого елемента, як кальцій, суперечливі [8]. Наявні дослідження, які показали, що пацієнти з АГ споживають менше кальцію, ніж пацієнти з нормальним АТ. Крім того, було описано, що збільшене споживання кальцію знижує рівень АТ, а адекватне споживання кальцію запобігає розвитку не лише остеопорозу, а й АГ [9].

Результати з вивчення впливу кальцію та молочних продуктів на ліпідний спектр крові та ризик серцево-судинних захворювань залишаються суперечливими, було продемонстровано або їх позитивний вплив (насамперед стосовно молочних продуктів зі звичайним або низьким вмістом жиру), або відсутність

такого зв'язку [10]. Мета-аналіз, проведений у PubMed, Scopus, Embase і Central, продемонстрував, що тривале споживання кальцію сприятливо впливає на рівень загального холестерину та його атерогенних фракцій [11]. Низка досліджень продемонструвала, що кисломолочні продукти та особливо йогурт, які є джерелами пробіотиків, здійснюють позитивний вплив на ліпідний спектр крові та інші метаболічні фактори ризику [12]. Однією з гіпотез для пояснення цих спостережень є те, що кальцій у молочних продуктах може впливати на всмоктування та метаболізм ліпідів у кишечнику [13].

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування молодих пацієнтів з артеріальною гіпертензією та надлишковою масою тіла або ожирінням в аспекті корекції порушень ліпідного обміну за допомогою комплексного використання контрольованих фізичних навантажень, дієтологічних та фармакологічних методів без застосування гіполіпідемічних медикаментозних препаратів.

Матеріали та методи дослідження

У проведеному дослідженні було обстежено 123 пацієнтів молодого віку від 18 до 44 років (середній вік – $32,81 \pm 0,58$ року) з есенціальною АГ, середня тривалість АГ – $5,04 \pm 1,2$ року, співвідношення чоловіки/жінки – 72/51. Залежно від індексу маси тіла (ІМТ) усі пацієнти були розподілені на 3 групи: група 1 – 41 пацієнт з АГ та нормальною масою тіла, середній вік – $32,02 \pm 1,1$ року, середній ІМТ – $23,0 \pm 0,2$ кг/м²; група 2 – 40 пацієнтів з АГ у поєднанні з надлишковою масою тіла (НМТ), середній вік – $32,55 \pm 0,9$ року, середній ІМТ – $27,5 \pm 0,2$ кг/м²; група 3 – 42 пацієнти з АГ у поєднанні з ожирінням, середній вік – $33,81 \pm 0,9$ року, середній ІМТ – $34,3 \pm 0,4$ кг/м².

Критеріями включення пацієнтів у дослідження була наявність есенціальної АГ (ESC/ESH 2018), молодий вік (відповідно до ВООЗ) – від 18 до 44 років, інформована згода на участь у дослідженні, готовність до регулярного використання сучасних дивайсів для реєстрації фізичної активності. Критерії виключення: відсутність критеріїв включення; вторинна АГ; підтвержене ендокринне ожиріння; наявність СН ФК III-IV; маніфестна ендокринна патологія, окрім ЦД; вагітність та період годування груддю; документована онкологічна патологія; психічні розлади; пацієнти, які перенесли серцево-судинні події (ІМ, інсульт, ТІА) менш ніж за 6 міс. до початку дослідження; гострі інфекційні захворювання; асоціальні особи; некомпенсована ниркова та печінкова недостатність.

Згода на участь у дослідженні була підтверджена двостороннім підписанням форми інформованої угоди. Дослідження проводилося з дотриманням заходів безпеки для життя та здоров'я, правозахисних та морально-етичних норм відповідно до принципів Гельсінської декларації прав людини та Наказу МОЗ України № 693 від 01.10.2015, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (ETS-164) від 04.04.1997.

Верифікацію діагнозу АГ, визначення стадії та ступеня АГ проводили згідно з уніфікованим клінічним протоколом надання медичної допомоги (Артеріальна гіпертензія) наказу МОЗ України № 384 від 24.05.2012 р., рекомендацій ESH/ESC, 2018 р. [14].

Верифікацію НМТ та ожиріння проводили згідно з класифікацією ІМТ (WHO, 1997) та рекомендаціями European Association for the Study of Obesity (EASO), 2019 [15].

Показники ліпідного обміну визначали ферментативно-колометричним методом та включали: загальний холестерин (ЗХС, ммоль/л), тригліцериди (ТГ, ммоль/л), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ, ммоль/л), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ, ммоль/л), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ, ммоль/л), холестерин не-ліпопротеїдів високої щільності (ХС не-ЛПВЩ), коефіцієнт атерогенності (КА).

Для оцінки ефективності комплексного лікування в аспекті корекції ліпідного обміну групи 1, 2, 3 були рандомізовані залежно від застосованої терапії на 2 підгрупи (А і Б) кожна. Підгрупи А кожної досліджуваної групи (1А, 2А, 3А) отримували стандартне антигіпертензивне лікування (САГЛ), згідно з рекомендаціями ESC з менеджменту АГ 2018 [15]. Підгрупи Б кожної досліджуваної групи (1Б, 2Б, 3Б) отримували модифіковане комбіноване лікування: на тлі стандартних антигіпертензивних препаратів були призначені дозоване контрольоване фізичне навантаження з його обов'язковою реєстрацією, модифікована дієта DASH зі збільшеним споживанням кальцієвмісних продуктів та у разі наявності інсулінорезистентності (ІР) згідно з індексом НОМА більше 2,77 – метформін.

Фізичне навантаження з обов'язковою реєстрацією було призначено у вигляді контрольованої дозованої фізичної ходьби з використанням реєструючих дивайсів та фіксацією кількості кроків щоденно. Режим фізичної активності полягав у ходьбі середньої інтенсивності зі швидкістю 4 км/год, по 5000 кроків двічі на день (сумарно 10000 кроків/день), під контролем індикаторів задовільної переносимості фізичного навантаження: ЧСС не більше 130 уд./хв. та відсутність активних скарг (головний біль, головокружіння, біль у ділянці серця, нудота, виражена задишка).

Одним із важливих елементів запропонованого лікування була модифікована дієта DASH зі збільшеним споживанням кальцієвмісних продуктів: добове споживання кальцію – 1200 мг/добу. Для контролю середньої добової кількості спожитого кальцію пацієнти заповнювали в онлайн-режимі опитувальник («Calcium Calculator»), запропонований International Osteoporosis Foundation.

Метформін був призначений у разі наявності ІР, дозування проводилось залежно від ІМТ за такою схемою: за нормальної маси тіла – 500 мг на добу; за НМТ – 750 мг на добу; за ожиріння – 1000 мг на добу. Наявність ІР була встановлена у разі значення НОМА-ІР більше 2,77. В обстежених пацієнтів ІР була виявлена у 7 (17,1%) пацієнтів 1-ї групи, у 18 (45%) пацієнтів 2-ї групи, у 28 (66,7%) пацієнтів 3-ї групи. В процесі лікування дозування метформіну залишалось незмінним. Ефективність проведеного лікування була оцінена через 3, 6 та 12 міс.

Комп'ютерна база отриманих результатів дослідження була створена у системі Microsoft Office Excel, статистичний аналіз отриманих даних було проведено

з використанням пакета статистичних програм Statistica 10.0. Кількісні параметри були представлені у вигляді середнього значення (М) та середньої помилки (m). Для оцінки достовірності відмінностей кількісних параметрів між групами використовували непараметричні U-критерій Манна-Уїтні та критерій Вілкоксона. Статистично достовірною вважалась різниця між групами при $p < 0,05$.

Результати та їх обговорення

У проведеному дослідженні основними завданнями було виявлення впливу запропонованого модифікованого комплексного лікування на профіль офісного АТ, ІМТ та індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР у гіпертензивних пацієнтів молодого віку та оцінка можливості корекції супутніх порушень ліпідного обміну у цій категорії пацієнтів.

У процесі лікування в усіх обстежених групах було виявлено достовірне зниження офісного АТ через 3, 6 і 12 міс. лікування, при цьому ступінь зниження був достовірно вищий у підгрупах з модифікованим комплексним лікуванням. Так, через 3, 6 та 12 міс. у підгрупі 1Б офісний САТ знизився на $11,43 \pm 1,95\%$, $11,86 \pm 1,84\%$ та $13,41 \pm 1,96\%$ відповідно ($P_{3\text{міс.}}^{1Б} = 0,003$, $P_{6\text{міс.}}^{1Б} = 0,003$, $P_{12\text{міс.}}^{1Б} = 0,001$). У підгрупі 2Б через 3, 6, та 12 міс. середнє значення офісного САТ знизилось на $12,67 \pm 1,9\%$, $15,34 \pm 2,1\%$ та $16,78 \pm 2,3\%$ відповідно ($P_{3\text{міс.}}^{2Б} = 0,001$, $P_{6\text{міс.}}^{2Б} = 0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{2Б} = 0,000$). В підгрупі 3Б були досягнуті достовірно кращі результати: показник офісного САТ через 3 міс. знизився на $16,47 \pm 2,1\%$, через 6 міс. – на $17,36 \pm 2,2\%$ та через 12 міс. – на $18,35 \pm 1,8\%$ ($P_{3\text{міс.}}^{3Б} = 0,000$, $P_{6\text{міс.}}^{3Б} = 0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{3Б} = 0,000$). На фоні проведеного лікування середній показник офісного ДАТ достовірно знижувався на всіх етапах лікування у пацієнтів, які отримували модифіковане комплексне лікування, причому зі збільшенням маси тіла ефективність запропонованого лікування була вищою. Так, у підгрупі 1Б офісний ДАТ знизився достовірно ($P_{3\text{міс.}}^{1Б} = 0,005$, $P_{6\text{міс.}}^{1Б} = 0,003$, $P_{12\text{міс.}}^{1Б} = 0,001$) через 3 міс. – на $11,24 \pm 1,89\%$, через 6 міс. – на $12,35 \pm 2,04\%$ та через 12 міс. – на $14,26 \pm 2,1\%$. У підгрупі 2Б такий показник знизився через 3, 6, та 12 міс. на $13,4 \pm 1,7\%$, $14,11 \pm 2,1\%$ та $15,08 \pm 1,9\%$ відповідно ($P_{3\text{міс.}}^{2Б} = 0,005$, $P_{6\text{міс.}}^{2Б} = 0,003$, $P_{12\text{міс.}}^{2Б} = 0,001$). В підгрупі 3Б було досягнуто найкращих результатів у відношенні офісного ДАТ, його середнє значення через 3 міс. модифікованого лікування знизилось на $14,53 \pm 1,6\%$, через 6 міс. – на $15,37 \pm 1,9\%$, через 12 міс. – на $17,45 \pm 2,1\%$ ($P_{3\text{міс.}}^{3Б} = 0,000$, $P_{6\text{міс.}}^{3Б} = 0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{3Б} = 0,000$).

ІМТ практично не змінився в групах традиційного лікування і достовірно суттєво знизився в підгрупах модифікованого комплексного лікування в 1-ій та 2-ій групах через 6 та 12 міс. терапії: в 1-ій групі – на $9,57 \pm 1,51\%$ та $10,7 \pm 1,67\%$ відповідно ($P_{6\text{міс.}}^{1Б} = 0,013$, $P_{12\text{міс.}}^{1Б} = 0,009$), в 2-ій групі – на $15,4 \pm 1,89\%$ та $22,3 \pm 2,4\%$ відповідно ($P_{6\text{міс.}}^{2Б} = 0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{2Б} = 0,000$). В 3-ій групі достовірно зниження середнього значення ІМТ спостерігалось уже через 3 міс. від початку модифікованого комплексного лікування – на $7,48 \pm 1,35\%$, через 6 міс. – на $21,51 \pm 2,3\%$, через 12 міс. – на $31,1 \pm 2,56\%$ відповідно ($P_{3\text{міс.}}^{3Б} = 0,019$, $P_{6\text{міс.}}^{3Б} = 0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{3Б} = 0,000$). Отримані результати свідчать про достовірний позитивний вплив

додаткової метаболічно-коригуючої та контрольованої немедикаментозної терапії на зниження МТ у гіпертензивних пацієнтів молодого віку, при цьому у разі супутнього ожиріння результати можна отримати вже через 3 міс. після початку лікування.

Аналогічно індекс інсулінорезистентності НОМА-IR недостовірно змінювався в підгрупах САГЛ та суттєво достовірно зменшився в підгрупах комплексного модифікованого лікування. Так, середнє значення індексу НОМА-IR через 3 міс. модифікованого комплексного лікування достовірно знизився ($P_{3\text{міс.}}^{2B}=0,001$, $P_{3\text{міс.}}^{3B}=0,002$) у підгрупах 2B та 3B: на $13,6\pm 1,81\%$ та на $9,72\pm 1,6\%$. Через 6 та 12 міс. модифікованого лікування в підгрупі 1B індекс НОМА-IR знизився на $11,62\pm 1,93\%$ та $16,73\pm 2,12\%$ відповідно, в підгрупі 2B – на $21,86\pm 1,9\%$ та $23,4\pm 2,34\%$ відповідно, в підгрупі 3B – на $13,45\pm 2,1\%$ та $21,41\pm 2,3\%$ відповідно ($P_{6\text{міс.}}^{1B}=0,001$, $P_{6\text{міс.}}^{2B}=0,000$, $P_{6\text{міс.}}^{3B}=0,000$; $P_{12\text{міс.}}^{1B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{2B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{3B}=0,000$). На 12 міс. лікування ІР (індекс НОМА>2,77) зберігалась у 1-й групі у 1 (2,4 %) пацієнта, в 2-й групі – у 7 (17,5%) пацієнтів, у 3-й групі – у 9 (21,4%) пацієнтів ($p<0,01$). Тобто наявність додаткової метаболічної немедикаментозної та медикаментозної корекції високдостовірно знижує ризик розвитку ІР, базуючись на показнику індексу НОМА-IR, та достовірно знижує прояви вже наявної резистентності до інсуліну у молодих пацієнтів як з ізольованою АГ, так і у разі супутньої надлишкової маси тіла НМТ та ожиріння.

З метою оцінки впливу комплексного модифікованого лікування на ліпідний обмін у кожній групі молодих гіпертензивних пацієнтів з нормальною масою тіла, НМТ та ожирінням вивчали рівні ЗХС, ТГ, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС не-ЛПВЩ, КА через 3, 6 та 12 міс від початку лікування (табл. 1, 2, 3).

Через 3 міс. після стандартного лікування в групах 1А, 2А, 3А рівень ЗХС знизився (Δ , %) недостовірно: на $0,47\pm 0,87\%$, $0,67\pm 1,02\%$ та $1,5\pm 0,56\%$ відповідно ($P_{3\text{міс.}}^{1A}=0,604$, $P_{3\text{міс.}}^{2A}=0,245$, $P_{3\text{міс.}}^{3A}=0,54$). Така ж тенденція спостерігалась через 6 та 12 міс. стандартного антигіпертензивного лікування (САГЛ), тобто зниження середнього показника ЗХС був недостовірним ($p>0,05$). Після запропонованого комплексного модифікованого лікування в групах 1B та 3B достовірне зниження ЗХС ($P_{3\text{міс.}}^{1B}=0,044$, $P_{3\text{міс.}}^{3B}=0,045$) спостерігалось уже через 3 міс. від початку лікування: з $4,51\pm 0,12$ ммоль/л до $4,32\pm 0,11$ ммоль/л та з $4,87\pm 0,18$ ммоль/л до $4,61\pm 0,12$ ммоль/л відповідно. В групі 2B зниження середнього значення ЗХС було недостовірним ($P_{3\text{міс.}}^{2B}=0,054$). Після 6 міс. модифікованого лікування у всіх групах 1B, 2B та 3B зниження такого показника було високо достовірним ($P_{6\text{міс.}}^{1B}=0,001$, $P_{6\text{міс.}}^{2B}=0,003$, $P_{6\text{міс.}}^{3B}=0,002$), та найкращих результатів було досягнуто після 12 міс. запропонованого комплексного модифікованого лікування. Так, у групі 1B середній рівень ЗХС знизився на $11,0\pm 1,2\%$, у групі 2B – на $9\pm 1,17\%$ та в групі 3B – на $15\pm 1,98\%$ ($P_{12\text{міс.}}^{1B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{2B}=0,001$, $P_{12\text{міс.}}^{3B}=0,000$).

Середній показник ТГ достовірних змін зазнав тільки в групах пацієнтів з надлишковою масою тіла та ожирінням у разі застосування комплексного модифікованого лікування: вже після 3 міс. лікування в групі 3 з ожирінням спостерігалось зниження ТГ на $7,3\pm 2,4\%$ та з покращеним результатом через 6 та 12 міс. – на

$9,82\pm 2,9\%$ та $18,9\pm 2,8\%$ порівняно з початковим рівнем ТГ до лікування ($P_{3\text{міс.}}^{3B}=0,041$, $P_{6\text{міс.}}^{3B}=0,003$, $P_{12\text{міс.}}^{3B}=0,000$). При цьому на кожному етапі (через 3, 6, 12 міс. після лікування) спостерігалась достовірна різниця між традиційним та модифікованим лікуванням ($p_3=0,024$, $p_6=0,009$, $p_{12}=0,019$). В групі 2 достовірне зниження рівня ТГ спостерігалось через 6 та 12 міс. модифікованого комплексного лікування: на $5,83\pm 3,89\%$ та $13,7\pm 3,2\%$ відповідно ($P_{6\text{міс.}}^{2B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{2B}=0,000$). Порівняно із САГЛ достовірна різниця була відзначена через 12 міс терапії ($p_{12}=0,042$). Аналізуючи показники 1-ої групи, достовірного зниження рівня ТГ не спостерігалось ні в групі САГЛ ($P_{3\text{міс.}}^{1A}=0,704$, $P_{6\text{міс.}}^{1A}=0,602$, $P_{12\text{міс.}}^{1A}=0,523$), ні в групі модифікованого лікування ($P_{3\text{міс.}}^{1B}=0,668$, $P_{6\text{міс.}}^{1B}=0,867$, $P_{12\text{міс.}}^{1B}=0,067$).

Середній рівень ХС ЛПВЩ у 1-й групі після САГЛ змінювався недостовірно через 3, 6 та 12 міс. лікування ($P_{3\text{міс.}}^{1A}=0,345$, $P_{6\text{міс.}}^{1A}=0,064$, $P_{12\text{міс.}}^{1A}=0,054$). Така ж тенденція спостерігалась у 2-й та 3-й групах, а саме в підгрупах 2А та 3А, тобто достовірного підвищення ХС ЛПВЩ не відзначалось ($p>0,05$). У пацієнтів 1-ої групи після запропонованого модифікованого комплексного лікування достовірне підвищення такого показника спостерігалось через 6 та 12 міс. лікування ($P_{6\text{міс.}}^{1B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{1B}=0,000$): на $14,99\pm 0,02\%$ та $19,7\pm 0,03\%$ відповідно з достовірною різницею порівняно із САГЛ ($p_6=0,000$, $p_{12}=0,000$). Підгрупа 2B мала достовірні вищі показники ХС ЛПВЩ через 6 та 12 міс. лікування ($P_{6\text{міс.}}^{2B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{2B}=0,000$). Найкращі результати були досягнуті в групі 3 із застосуванням модифікованого комплексного лікування. Вже після 3 міс. від початку терапії спостерігалось достовірне ($P_{3\text{міс.}}^{3B}=0,005$) підвищення ХС ЛПВЩ на $11,7\pm 2,1\%$, через 6 міс. – на $21,8\pm 3,6\%$, через 12 міс. – на $32,1\pm 3,2\%$ ($P_{6\text{міс.}}^{3B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{3B}=0,000$). Результати після САГЛ відрізнялись з високою достовірністю порівняно з модифікованим лікуванням ($p_3=0,006$, $p_6=0,000$, $p_{12}=0,000$).

Достовірна позитивна динаміка середнього показника ХС ЛПНЩ після проведеного лікування була продемонстрована в підгрупах модифікованої терапії: в групах гіпертензивних пацієнтів з нормальною МТ та ожирінням (1B та 3B) достовірне зниження ХС ЛПНЩ відзначалося вже на 3 міс. лікування зі значним покращенням результату через 6 та 12 міс. Так, у підгрупі 1B такий показник знизився з $1,84\pm 0,1$ ммоль/л до лікування до $1,62\pm 0,09$ ммоль/л через 3 міс., до $1,32\pm 0,08$ ммоль/л – через 6 міс., до $1,28\pm 0,08$ ммоль/л – через 12 міс. ($P_{3\text{міс.}}^{1B}=0,001$, $P_{6\text{міс.}}^{1B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{1B}=0,000$). У підгрупі 3B ХС ЛПНЩ через 3 міс. знизився на $10,6\pm 2,3\%$, через 6 міс. – на $19,24\pm 3,4\%$, через 12 міс. – на $29,5\pm 2,9\%$ ($P_{3\text{міс.}}^{3B}=0,001$, $P_{6\text{міс.}}^{3B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{3B}=0,000$). У групах 1 та 3 на всіх етапах лікування спостерігалась достовірна різниця результатів між САГЛ та модифікованим комплексним лікуванням ($p<0,01$). У підгрупі 2B достовірно позитивних результатів вдалось досягнути тільки через 12 міс. лікування: зниження ХС ЛПНЩ з $1,81\pm 0,07$ ммоль/л до $1,63\pm 0,08$ ммоль/л ($P_{12\text{міс.}}^{2B}=0,012$) з достовірною різницею порівняно з традиційним лікуванням ($p=0,015$).

Середній показник ХС ЛПДНЩ через 3 міс. лікування, як традиційного, так і модифікованого, не зазнав достовірних змін майже у всіх групах, окрім підгрупи

пацієнтів з ожирінням 3Б ($P_{3\text{міс.}}^{3B}=0,004$). Через 6 міс. лікування достовірне зниження такого показника спостерігалось тільки в підгрупах 2Б та 3Б: на $5,88\pm 3,9\%$ та $9,85\pm 2,95\%$ відповідно ($P_{6\text{міс.}}^{2B}=0,044$, $P_{6\text{міс.}}^{3B}=0,002$). Найкращих результатів вдалось досягнути через 12 міс. у всіх трьох підгрупах модифікованого лікування (1Б, 2Б, 3Б): зниження на $7,5\pm 2,1\%$ у підгрупі 1Б, на $16,5\pm 2,7\%$ – у підгрупі 2Б та на $23,4\pm 3,1\%$ – у підгрупі 3Б ($P_{12\text{міс.}}^{1B}=0,001$, $P_{12\text{міс.}}^{2B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{3B}=0,000$) з достовірною різницею порівняно з підгрупами САГЛ ($p<0,05$).

Оцінюючи динаміку комплексного параметру ХС не-ЛПВЩ, який включає всі атерогенні фракції ліпопротеїдів, достовірне його зниження спостерігалось уже через 3 міс. модифікованого лікування – в підгрупах 1Б та 3Б, за винятком підгрупи 2Б ($P_{3\text{міс.}}^{2B}=0,065$). Через 6 міс. модифікованого лікування результати були покращені: в 1-ій групі середній показник достовірно знизився на $15,77\pm 0,3\%$, в 2-ій – на $6,1\pm 1,3\%$, в 3-ій – на $16,1\pm 2,53\%$, ($P_{6\text{міс.}}^{1B}=0,000$, $P_{6\text{міс.}}^{2B}=0,023$, $P_{6\text{міс.}}^{3B}=0,000$). Максимально ж найкращих результатів було досягнуто через 12 міс. модифікованого комплексного лікування (рис. 1) в підгрупах 1Б, 2Б, 3Б: зниження середнього значення ХС не-ЛПВЩ на $21,5\pm 1,2\%$, $9,9\pm 1,1\%$ та на $24,6\pm 0,14\%$ відповідно, з високодостовірною різницею між групами ($P_{12\text{міс.}}^{1B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{2B}=0,002$, $P_{12\text{міс.}}^{3B}=0,000$). В підгрупах традиційного лікування спостерігалась тенденція до зниження цього показника, але в жодній підгрупі САГЛ не було відзначено достовірного зниження на жодному етапі лікування: через 3 міс. – $P_{3\text{міс.}}^{1A}=0,098$, $P_{3\text{міс.}}^{2A}=0,278$, $P_{3\text{міс.}}^{3A}=0,112$, через 6 міс. – $P_{6\text{міс.}}^{1A}=0,073$, $P_{6\text{міс.}}^{2A}=0,117$, $P_{6\text{міс.}}^{3A}=0,066$, через 12 міс. – $P_{12\text{міс.}}^{1A}=0,071$, $P_{12\text{міс.}}^{2A}=0,109$, $P_{12\text{міс.}}^{3A}=0,059$. Порівнюючи результат лікування в кожній групі окремо між традиційним та модифікованим лікуванням, була продемонстрована достовірна різниця, що зростала із тривалістю лікування. Оцінювання та аналіз цього комплексного показника ХС не-ЛПВЩ як на долікувальному етапі, так і в процесі терапії має більш прогностичну значущість у гіпертензивних пацієнтів, особливо із НМТ та ожирінням, навіть за відсутності активної статинотерапії.

КА після проведеної терапії зазнав значних змін на всіх етапах лікування (через 3, 6 та 12 міс.). Винятком стали підгрупи, в яких було проведено САГЛ, достовірне зниження такого показника спостерігалось тільки

в 1-ій групі після 6 та 12 міс. лікування: на $6,19\pm 2,55\%$ та $6,02\pm 0,18\%$ відповідно ($P_{6\text{міс.}}^{1A}=0,008$, $P_{12\text{міс.}}^{1A}=0,012$). В підгрупах запропонованого комплексного модифікованого лікування достовірне ($p\leq 0,001$) зниження середнього показника КА спостерігалось уже через 3 міс. від початку лікування та найкращих результатів було досягнуто через 12 міс. Так, через 12 міс. лікування в групі 2Б середній показник КА знизився на $26,77\pm 2,8\%$, в групі 3Б – на $38,53\pm 3,4\%$ з високодостовірною різницею як порівняно з традиційним лікуванням ($p=0,000$), так і порівняно з показниками до лікування ($P_{12\text{міс.}}^{2B}=0,000$, $P_{12\text{міс.}}^{3B}=0,000$).

Таким чином, запропонована модифікована комплексна терапія показала високу ефективність у корекції ліпідних порушень, особливо в групах молодих гіпертензивних пацієнтів з ожирінням та НМТ. Ця позитивна динаміка відстежувалась на тлі більш якісного контролю АТ у рамках нормотензії, зниження маси тіла та зниження індексу ІР. Позитивна динаміка в покращенні ліпідного обміну відзначалась як на 3 міс., так і на 6 міс. лікування та найліпші результати були досягнуті через 12 міс. лікування: позитивний вплив запропонованої терапії проявлявся в достовірному зменшенні вмісту ЗХС у пацієнтів із супутнім ожирінням – на $15,1\pm 1,98\%$, ($p=0,000$), та рівня атерогенних ліпопротеїдів – ХС не-ЛПВЩ – на $24,6\pm 0,14\%$, ($p=0,000$), при цьому рівень ХС ЛПВЩ збільшився на $32,1\pm 3,2\%$, що має суттєве прогностичне значення для ступеня кардіоваскулярного ризику молодих гіпертензивних пацієнтів з НМТ та ожирінням.

Висновки

Запропонована методика комплексного лікування з використанням дозованих контрольованих фізичних навантажень, модифікованої дієти зі збільшеним вмістом кальцію, медикаментозної антигіпертензивної терапії та корекції інсулінорезистентності за допомогою метформіну на тлі більш якісного контролю АТ у рамках нормотензії, зниження маси тіла за наявності надлишкової ваги та ожиріння та корекції наявної інсулінорезистентності у молодих гіпертензивних пацієнтів показала додаткову високу достовірну ефективність у корекції ліпідних порушень, особливо у разі супутнього ожиріння та надлишкової маси тіла, без використання класичних ліпідзнижувачих препаратів, що має суттєве значення в первинній профілактиці серцево-судинних ускладнень у цій категорії пацієнтів.

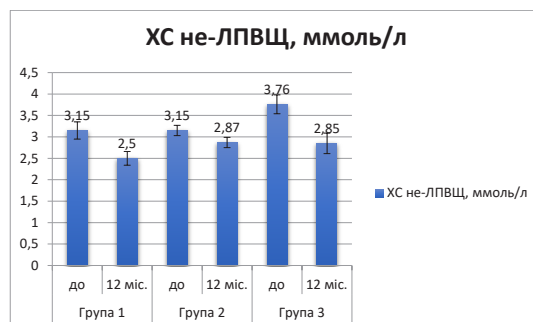


Рис. 1. Динаміка показника ХС не-ЛПВЩ через 12 міс. модифікованого комплексного лікування в обстежених групах

Вплив комплексного лікування на показники ліпідного обміну у гіпертензивних пацієнтів молодого віку з нормальною масою тіла через 3, 6 та 12 міс., M±m

		Група 1 (n=41)						
		Підгрупа А (n=21)	Р	Δ, %	Підгрупа Б (n=20)	Р	Δ, %	Р _Δ
ЗХС, ммоль/л	До лік.	4,27±0,1	0,604	-0,47±0,9	4,51±0,12	0,044	-4,3±0,9	0,031
	3 міс.	4,25±0,1			4,32±0,11			
	6 міс.	4,23±0,1	0,465	-0,53±0,92	4,21±0,07	0,001	-6,2±1,2	0,002
	12 міс.	4,26±0,1	0,57	-0,32±0,77	4,1±0,09	0,000	-11±1,2	0,001
ТГ, ммоль/л	До лік.	1,13±0,1	0,704	1,43±4,9	1,31±0,06	0,668	-2,4±4,1	0,734
	3 міс.	1,14±0,1			1,28±0,05			
	6 міс.	1,15±0,2	0,602	2,52±5,6	1,29±0,04	0,867	-1,6±4,2	0,686
	12 міс.	1,12±0,1	0,523	-1,3±3,7	1,25±0,05	0,067	-4,3±3,9	0,078
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лік.	1,39±0,1	0,345	1,6±0,02	1,37±0,06	0,097	3,7±0,02	0,109
	3 міс.	1,41±0,2			1,42±0,04			
	6 міс.	1,44±0,1	0,064	4,37±0,01	1,59±0,03	0,000	14,9±0,1	0,000
	12 міс.	1,46±0,2	0,054	4,59±0,03	1,64±0,04	0,000	19,7±0,1	0,000
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До лік.	1,76±0,1	0,145	-2,5±1,6	1,84±0,1	0,001	-11,6±1,8	0,001
	3 міс.	1,72±0,1			1,62±0,09			
	6 міс.	1,64±0,1	0,046	-5,74±3,2	1,32±0,08	0,000	-27,6±2,4	0,000
	12 міс.	1,61±0,5	0,044	-6,45±3,03	1,28±0,08	0,000	-31,2±2,9	0,000
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	До лік.	0,51±0,04	0,532	-1,2±3,4	0,59±0,03	0,632	1,1±2,5	0,478
	3 міс.	0,5±0,03			0,6±0,02			
	6 міс.	0,52±0,03	0,614	0,68±5,1	0,58±0,02	0,837	-0,94±3,3	0,54
	12 міс.	0,53±0,4	0,473	2,9±3,5	0,49±0,02	0,001	-7,5±2,1	0,046
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	До лік.	2,88±0,13	0,098	-2,02±0,12	3,15±0,15	0,005	-8,9±1,1	0,023
	3 міс.	2,8±0,11			2,89±0,1			
	6 міс.	2,79±0,1	0,073	-2,15±0,02	2,62±0,09	0,000	-15,77±0,3	0,000
	12 міс.	2,78±0,13	0,071	-2,32±0,1	2,5±0,08	0,000	-21,5±1,2	0,000
КА	До лік.	2,2±0,18			2,47±0,23			
	3 міс.	2,1±0,15	0,113	-3,7±0,16	1,94±0,12	0,000	-19,5±0,11	0,000
	6 міс.	2,01±0,13	0,008	-6,19±2,55	1,67±0,09	0,000	-27,9±2,75	0,000
	12 міс.	2,03±0,14	0,012	-6,02±0,18	1,61±0,08	0,000	-32,72±1,98	0,000

Примітки: 1. Р – достовірність відмінностей показників у кожній підгрупі до та після лікування; 2. Δ, % – середнє значення різниці показника до та після лікування; 3. р_Δ – достовірність відмінностей Δ, % між підгрупами традиційного та модифікованого лікування.

Таблиця 2

Вплив комплексного лікування на показники ліпідного обміну у гіпертензивних пацієнтів молодого віку з надлишковою масою тіла через 3, 6 та 12 міс., M±m

		Група 2 (n=40)						
		Підгрупа А (n=20)	Р	Δ, %	Підгрупа Б (n=20)	Р	Δ, %	Р _Δ
ЗХС, ммоль/л	До лік.	4,57±0,11	0,245	-0,67±1,02	4,49±0,09	0,054	-2,3±1,12	0,066
	3 міс.	4,52±0,12			4,40±0,08			
	6 міс.	4,50±0,07	0,101	-0,87±1,25	4,36±0,05	0,003	-5,52±1,61	0,028
	12 міс.	4,42±1,04	0,436	-0,98±1,14	4,2±0,06	0,001	-9±1,17	0,002
ТГ, ммоль/л	До лік.	1,33±0,08	0,267	1,7±2,99	1,34±0,08	0,056	-4,3±3,13	0,12
	3 міс.	1,34±0,07			1,27±0,04			
	6 міс.	1,31±0,05	0,092	-1,88±3,13	1,21±0,03	0,000	-5,83±3,89	0,102
	12 міс.	1,29±0,06	0,104	-3,4±3,1	1,16±0,04	0,000	-13,7±3,2	0,042
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лік.	1,32±0,06	0,245	1,5±1,1	1,34±0,07	0,109	1,9±0,06	0,286
	3 міс.	1,34±0,08			1,36±0,05			
	6 міс.	1,35±0,06	0,126	2,55±1,5	1,54±0,04	0,000	13,85±3,1	0,003
	12 міс.	1,4±0,07	0,089	5,1±1,6	1,58±0,05	0,000	18,9±2,3	0,000
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	До лік.	1,92±0,07	0,578	1,56±1,1	1,81±0,07	0,209	-2,5±1,9	0,365
	3 міс.	1,93±0,08			1,79±0,06			
	6 міс.	1,9±0,08	0,601	-1,3±1,6	1,73±0,09	0,197	-4,1±3,1	0,208
	12 міс.	1,86±0,09	0,109	-3,5±1,3	1,63±0,08	0,012	-10,7±2,1	0,015

		Група 2 (n=40)						
		ПідгрупаА (n=20)	P	Δ, %	ПідгрупаБ (n=20)	P	Δ, %	P _Δ
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	До лік.	0,61±0,04	0,502	-1,7±2,9	0,62±0,04	0,078	-4,5±2,7	0,23
	3 міс.	0,6±0,03			0,59±0,03			
	6 міс.	0,59±0,02	0,723	-1,45±3,2	0,55±0,01	0,044	-5,88±3,9	0,105
	12 міс.	0,58±0,03	0,104	-3,9±2,8	0,51±0,02	0,000	-16,5±2,7	0,001
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	До лік.	3,25±0,14	0,278	-1,02±0,6	3,15±0,13	0,065	-4,5±1,1	0,056
	3 міс.	3,24±0,12			3,02±0,12			
	6 міс.	3,22±0,13	0,117	-1,72 ± 0,5	2,94±0,11	0,023	-6,1±1,3	0,003
	12 міс.	3,2±0,14	0,109	-1,89±0,9	2,87±0,12	0,001	-9,9±1,1	0,002
КА	До лік.	2,65±0,23	0,134	-3,1±2,4	2,57±0,25	0,001	-14,5±2,1	0,002
	3 міс.	2,35±0,17			2,09±0,15			
	6 міс.	2,03±0,14	0,093	-4,1±1,9	1,61±0,08	0,000	-18,37±3,9	0,001
	12 міс.	2,11±0,16	0,065	-3,9±2,1	1,52±0,09	0,000	-26,77±2,8	0,000

Примітки: 1. P – достовірність відмінностей показників у кожній підгрупі до та після лікування; 2. Δ, % – середнє значення різниці показника до та після лікування; 3. P_Δ – достовірність відмінностей Δ, % між підгрупами традиційного та модифікованого лікування.

Таблиця 3

Вплив комплексного лікування на показники ліпідного обміну у гіпертензивних пацієнтів молодого віку з ожирінням через 3, 6 та 12 міс., M±m

		Група 3 (n=42)						
		ПідгрупаА (n=21)	P	Δ, %	ПідгрупаБ (n=21)	P	Δ, %	P _Δ
ЗХС, ммоль/л	До лік.	4,88±0,1	0,54	-1,5±0,56	4,87±0,18	0,045	-5,6±1,1	0,043
	3 міс.	4,8±0,1			4,61±0,12			
	6 міс.	4,76±0,09	0,061	-2,37±0,67	4,49±0,1	0,002	-6,65±1,91	0,021
	12 міс.	4,75±0,1	0,053	-2,41±0,88	4,19±0,11	0,000	-15±1,98	0,000
ТГ, ммоль/л	До лік.	1,46±0,09	0,64	-0,32±2,1	1,47±0,11	0,041	-7,3±2,4	0,024
	3 міс.	1,45±0,08			1,35±0,07			
	6 міс.	1,43±0,07	0,52	-0,51±2,9	1,26±0,07	0,003	-9,82±2,9	0,009
	12 міс.	1,41±0,06	0,078	-4,1±2,8	1,19±0,06	0,000	-18,9±2,8	0,019
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	До лік.	1,18±0,06	0,115	2,5±1,03	1,11±0,1	0,005	11,7±2,1	0,006
	3 міс.	1,21±0,06			1,24±0,05			
	6 міс.	1,24±0,06	0,062	4,34±1,07	1,42±0,06	0,000	21,8±3,6	0,001
	12 міс.	1,25±0,07	0,053	4,58±1,1	1,48±0,05	0,000	32,1±3,2	0,000
ХС ЛПНЦ, ммоль/л	До лік.	2,23±0,08	0,16	-4,5±2,5	2,3±0,15	0,001	-10,6±2,3	0,004
	3 міс.	2,12±0,07			2,07±0,11			
	6 міс.	2,07±0,07	0,055	-6,57±2,1	1,81±0,1	0,000	-19,24±3,4	0,008
	12 міс.	2,08±0,08	0,061	-6,11±2,6	1,65±0,09	0,000	-29,5±2,9	0,000
ХС ЛПДНЦ, ммоль/л	До лік.	0,67±0,04	0,374	-2,6±2,3	0,66±0,05	0,004	-9,2±2,5	0,01
	3 міс.	0,65±0,04			0,6±0,04			
	6 міс.	0,65±0,03	0,476	-1,5±2,8	0,57±0,03	0,002	-9,85±2,95	0,08
	12 міс.	0,64±0,03	0,209	-4,5±2,3	0,5±0,03	0,000	-23,4±3,1	0,000
ХС не-ЛПВЩ, ммоль/л	До лік.	3,7±0,14	0,112	-2,4±0,1	3,76±0,24	0,001	-12,3±1,98	0,003
	3 міс.	3,61±0,13			3,3±0,15			
	6 міс.	3,51±0,12	0,066	-3,5±0,09	3,07±0,13	0,000	-16,1±2,53	0,001
	12 міс.	3,49±0,13	0,059	-4,9±0,13	2,85±0,14	0,000	-24,6±0,14	0,000
КА	До лік.	3,44±0,3	0,231	-2,1±0,9	3,91±0,48	0,000	-17,4±2,5	0,001
	3 міс.	3,37±0,24			3,23±0,23			
	6 міс.	3,23±0,23	0,059	-7,7±1,7	2,29±0,17	0,000	-33,18±4,6	0,000
	12 міс.	3,25±0,2	0,063	-6,5±1,8	2,05±0,14	0,000	-38,53±3,4	0,000

Примітки: 1. P – достовірність відмінностей показників у кожній підгрупі до та після лікування; 2. Δ, % – середнє значення різниці показника до та після лікування; 3. P_Δ – достовірність відмінностей Δ, % між підгрупами традиційного та модифікованого лікування.

ЛІТЕРАТУРА

1. Hinton TC, Adams ZH, Baker RP et al. Investigation and Treatment of High Blood Pressure in Young People: Too Much Medicine or Appropriate Risk Reduction? *Hypertension*. 2020 Jan; 75(1): 16–22. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.119.13820.
2. Yano Y, Reis JP, Colangelo LA et al. Association of Blood Pressure Classification in Young Adults Using the 2017 American College of Cardiology/American Heart Association Blood Pressure Guideline With Cardiovascular Events Later in Life. *JAMA*. 2018 Nov 6; 320(17): 1774–1782. DOI: 10.1001/jama.2018.13551.
3. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol*. 2020 Apr; 16(4): 223–237. DOI: 10.1038/s41581-019-0244-2.
4. Tang N, Ma J, Tao R et al. The effects of the interaction between BMI and dyslipidemia on hypertension in adults. *Sci Rep*. 2022 Jan 18; 12(1): 927. DOI: 10.1038/s41598-022-04968-8.
5. Elías-López D, Vargas-Vázquez A, Mehta R et al. Natural course of metabolically healthy phenotype and risk of developing Cardiometabolic diseases: a three years follow-up study. *BMC Endocr Disord*. 2021 Apr 28; 21(1): 85. DOI: 10.1186/s12902-021-00754-1.
6. Flory J, Lipska K. Metformin in 2019. *JAMA*. 2019; 321: 1926–1927.
7. Williamson W, Foster C, Reid H et al. Will exercise advice be sufficient for treatment of young adults with prehypertension and hypertension? A systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2016; 68: 78–87. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.116.07431.
8. Appel LJ. The effects of dietary factors on blood pressure. *Cardiol. Clin.*, 35 (2017), pp. 197–212. DOI: 10.1016/j.ccl.2016.12.002.
9. Nakamura H, Tsujiguchi H, Hara A et al. Dietary calcium intake and hypertension: importance of serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D. *Nutrients*, 11 (2019), p. 911. DOI: 10.3390/nu11040911.
10. Fontecha J, Calvo MV, Juarez M, Gil A, Martinez-Vizcaino V. Milk and dairy product consumption and cardiovascular diseases: An overview of systematic reviews and meta-analyses. *Adv. Nutr.* 2019; 10: S164–S189. DOI: 10.1093/advances/nmy099.
11. Seyedeh-Masomeh DR, Saeed G, Masoumeh A & Shiva F. The effect of calcium supplement intake on lipid profile: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled clinical trials, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 2022. 62: 8, 2093–2102. DOI: 10.1080/10408398.2020.1850414.
12. Astrup A, Geiker NRW, Magkos F. Effects of full-fat and fermented dairy products on cardiometabolic disease: Food is more than the sum of its parts. *Adv. Nutr.* 2019; 10: 924S–930S. DOI: 10.1093/advances/nmz069.
13. Mulet-Cabero AI, Wilde PJ. Role of calcium on lipid digestion and serum lipids: A review. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 2021; 20: 1–14. DOI: 10.1080/10408398.2021.1954873.
14. Williams B, Mancia G, Spiering W et al. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33): 3021–3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339.
15. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D et al. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts*. 2019; 12(2): 131–136. DOI: 10.1159/000497124.

Надійшла до редакції 15.12.2023 р.

Прийнята до друку 26.12.2023 р.

Електронна адреса для листування k.chernyshova.md@gmail.com

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

УДК 616.125-008.313.2-085.846/089.819.1-036.87
DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-14>

Ю. І. Карпенко <https://orcid.org/0000-0001-5511-2446>
М. С. Майстренко <https://orcid.org/0009-0002-8403-965X>

РОЛЬ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ: ОСНОВИ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 616.125-008.313.2-085.846/089.819.1-036.87

Ю. І. Карпенко, М. С. Майстренко

РОЛЬ СТРУКТУРНОГО РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ ФІБРИЛЯЦІЇ ПЕРЕДСЕРДЬ: ОСНОВИ ВІЗУАЛІЗАЦІЇ ДЛЯ ПРОГНОЗУВАННЯ РЕЦИДИВУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Фібриляція передсердь (ФП) – аритмія, яка характеризується суправентрикулярним порушенням ритму, з хаотичною електричною активністю передсердь, прогресування якої пов'язане з підвищеним ризиком розвитку інсульту та серцевої недостатності, несприятливо впливає на якість життя та прогноз, підвищує рівень госпіталізації та смертності. Радіочастотна абляція ФП є найбільш ефективним методом лікування пацієнтів з порушенням ритму.

Найважливіший предиктор прогресування та рецидивів ФП – це структурне та електромеханічне ремоделювання передсердь, яке виникає завдяки самій аритмії, сприяє її прогресуванню, розвивається тахі-індукована кардіоміопатія.

Підвищений автоматизм і тригерна активність, які виникають у передсердях при структурному ремоделюванні, можуть спричинити труднощі у підтримці синусового ритму після абляції.

Найбільш поширеним методом оцінки фіброзного структурного ремоделювання ЛП є дво- (2D) або тривимірний (3D) ехокардіографія (ЕхоКГ) з вимірюванням розміру та об'єму лівого передсердя (ОЛП) чи його функції, а також ступеня деформації завдяки спекл-трекінг Ехо-КГ. Використання сукупності показників скоротливої функції міокарду відкриває перспективи персоналізованого вивчення компенсаторних можливостей серця та вибору лікувальної тактики.

Таким чином, можемо зробити висновки, що вираженість фіброзу ЛП асоційована з розмірами, функціональними можливостями камер серця та відіграє важливу роль в розвитку рецидивів ФП. Ехокардіографія є одним з основних неінвазивних методів дослідження для виявлення наявності атріомегалії, оцінки ступеня фіброзу та для вирішення питання щодо подальшого вибору тактики лікування ФП.

Ключові слова: фібриляція передсердь, рецидиви, ехокардіографія, ліве передсердя.

UDC 616.125-008.313.2-085.846/089.819.1-036.87

Yu. I. Karpenko, M. S. Maistrenko

THE ROLE OF CARDIAC STRUCTURAL REMODELING UNDER ATRIAL FIBRILLATION: IMAGING BASICS FOR PREDICTING RECURRENCE (LITERATURE REVIEW)

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Atrial fibrillation (AF) is arrhythmia characterized by supraventricular rhythm disturbance, with chaotic electrical activity of the atria, the progression of which is associated with an increased risk of stroke and heart failure. It adversely affects the quality of life and prognosis and increases the level of hospitalization and mortality. Radiofrequency ablation of AF is the most effective method of treating patients with arrhythmias.

The most important predictor of progression and recurrence of AF is the structural and electromechanical remodeling of the atria, which occurs due to the arrhythmia itself, contributes to its progression, and develops tachy-induced cardiomyopathy.

The increased automaticity and trigger activity that occurs in the atria during structural remodeling can cause difficulties in maintaining sinus rhythm after ablation.

The most common method for assessing fibrous structural remodeling of the left ventricle is two- (2D) or three-dimensional (3D) echocardiography (EchoCG), involving measuring the size and volume of the left atrium (LV) or its function, as well as the degree of deformation via speckle tracking Echo-CG. The use of a set of indicators of the contractile function of the myocardium opens up the prospects of a personalized study of the compensatory capabilities of the heart and the choice of treatment tactics.

Thus, we can conclude that the severity of AF fibrosis is associated with the size and functionality of the heart chambers and plays an important role in the development of AF recurrences. Echocardiography is one of the main non-invasive research methods for detecting the presence of atriomegaly, assessing the degree of fibrosis, and settling the issue of the further choice of AF treatment tactics.

Key words: atrial fibrillation, recurrences, echocardiography, left atrium.

© Ю. І. Карпенко, М. С. Майстренко, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Вступ. Фібриляція передсердь (ФП) є найпоширенішою аритмією в США, Європі та в інших країнах. ФП асоціюється зі значною захворюваністю та смертністю, включаючи збільшення ризиків інсульту в 4-5 разів

та 3-кратний ризик виникнення серцевої недостатності [8, 21, 44].

Механізм виникнення ФП до кінця не вивчений, але, відповідно до трикутника аритмогенезу Кумеля, наявність деяких тригерних факторів, аритмогенного субстрату і моделюючого фактору є зрозумілими [21, 44]. Також до факторів, які можуть спричинити появу ФП, належать вегетативна нервова система, ішемія [16, 45] і гормони [3, 4, 41].

Катетерна абляція виникла як ефективна терапія для пацієнтів із симптоматично вираженою аритмією і уже впродовж багатьох років відіграє ключову роль у лікуванні ФП [37, 42]. Ремоделювання передсердь, зокрема структурне, може впливати на ризик розвитку рецидивів ФП після абляції.

Останніми роками все більше уваги дослідників приділяється можливості вивчення додаткових методів дослідження камер серця для виявлення можливих ускладнень та рецидивів після лікування ФП.

Тому, використовуючи неінвазивну оцінку величини структурного ремоделювання передсердь, можна покращити відбір пацієнтів для абляції ФП. Ми розглянемо роль ремоделювання передсердь у рецидивах ФП після катетерної абляції з точки зору використання сучасних методів зображення для оцінки структурної зміни в передсердях [5, 25].

Виявлення структурного ремоделювання передсердь для передбачення рецидивів ФП.

ФП виникає внаслідок безперервного ремоделювання лівого передсердя, що включає електричні та структурні перетворення, змінений метаболізм та вегетативні зміни. Ці зміни насамперед пов'язані з аритмією, вторинно пов'язані з віком, прогресуванням основного захворювання серця, а також із генетичними факторами [40, 44].

З початку виникнення ФП передсердний субстрат модифікується завдяки електричному ремоделюванню, з укороченням рефрактерності передсердь та уповільненням швидкості проведення імпульсу [23]. Потім підтримка ФП залучається завдяки структурним змінам. Електричне ремоделювання характеризується зменшенням тривалості потенціалу дії та збільшенням ризику відстроченої постдеполяризації. У контрасті структурні зміни в міокарді включають загибель клітин, проліферацію фіброblastів і надлишок продукції позаклітинного матрикса, що призводить до фіброзу. Фіброзні ураження можуть перешкоджати поширенню електричного струму, сприяючи повторному входу імпульсу [20, 26].

Взаємодії фіброblast-кардіоміоцити сприяють реентрі та формуванню ектопічного імпульсу. Таким чином, фіброз призводить до прогресування ФП до постійних форм, а також і сама аритмія може сприяти структурній перебудові, створюючи довготривалий позитивний зворотній зв'язок, що сприяє розвитку постійних форм ФП [26]. Деякі автори продемонстрували, що пацієнти із серцевою недостатністю і без попередньої передсердної аритмії мають значне ремоделювання передсердь, що характеризується анатомічними та структурними змінами, включаючи збільшення розмірів передсердь, зони низької напруги та рубцювання, аномалії провід-

ності, із затримкою та блокаду провідності, а також підвищену рефрактерність [40].

Хронічний фіброз передсердь та їх рубцювання змінюють внутрішньопередсердну провідність і збільшують ефективні рефрактерні періоди в камерах серця. Змінена провідність і бар'єри, створені рубцем, можуть формувати критичні ланцюги для внутрішньопередсердного реентрі, що сприяє збереженню ФП. Дійсно, структурна зміна передсердь із фіброзом може бути важливішою, ніж електричне ремоделювання, у підтримці ФП [20, 38].

Розширення передсердь тісно пов'язане з фіброзом, було показано, що розмір передсердя є важливим фактором ризику розвитку персистуючої ФП [26]. Таким чином, дилатація камер серця і фіброз є двома основними процесами, які беруть участь у структурних змінах у передсердях [11].

Катетерна абляція (КА) легеневих вен (ЛВ) стала важливою та все більш ефективною стратегією лікування ФП, особливо пароксизмальної форми [43, 47]. Попередні дослідження показали, що від 65% до 85% пацієнтів були «звільнені» від розвитку повторної ФП після абляції, проте від 30% до 40% пацієнтів потребує >1 процедури [31].

Поява рецидиву аритмії після катетерної абляції залежить від різних факторів, таких як діаметр лівого передсердя (ДЛП) або об'єм ЛП (ОЛП), фракція викиду (ФВ) лівого шлуночка (ЛШ) і рубцювання ЛП. [9] Попереднє структурне ремоделювання ЛП є сильним та незалежним предиктором рецидиву ФП після катетерної абляції, тому що структурні зміни міокарду ЛП були ідентифіковані як аритмогенний субстрат рецидиву аритмії [13].

Усі ці фактори, які впливають на рецидиви ФП, пов'язані з дилатацією ЛП, і тісний зв'язок між збільшенням розмірів лівого передсердя та рецидивом ФП був зрозумілий на основі кількох концепцій [40]. По-перше, збільшення ЛП шляхом структурного ремоделювання збільшує автоматичну та тригерну активність у волокнах передсердь, що може викликати рецидив ФП після абляції [18].

По-друге, базуючись на гіпотезі множинних повторних хвиль входу, ФП можна легше індукувати і підтримувати зі збільшеним ЛП. По-третє, розширене ЛП може збільшити труднощі досягнення стабільності катетера і, отже, вимагає більше енергії і триваліше ураження патологічної зони до повної абляції ФП [46]. Недостатня міра даного лікування вже існуючої зони рубцювання ЛП, із супутнім збільшенням камери серця, призводить до повторного з'єднання між ЛП та легeneвими венами (ЛВ) після абляції [24]. Таким чином, рецидив ФП може бути спричинений більш масштабним структурним ремоделюванням або менш обширною катетерною абляцією.

Деякі автори продемонстрували, що масштабне структурне ремоделювання ЛП з утворенням рубця призводить до виникнення рецидиву ФП не через процедурну невдачу, а через нездатність досягти кінцевої точки ізоляції легеневих вен [46]. Виявляючи пацієнтів з обширним ремоделюванням ЛП перед абляцією, лікарі можуть передбачити високу ймовірність невда-

лої процедури. Виходячи з цього висновку, надалі є можливість змінити терапію в цій обраній групі пацієнтів, щоб збільшити успіх у лікуванні [14].

Пацієнти зі структурним ремоделюванням ЛП вимагають більш рутинного детального картування рубця з видаленням усіх потенційних перешийків, які могли б спричинити внутрішньопередсердний повторний вхід хвиль, щоб звести рецидив до мінімуму. Мета повної свободи від антиаритмічної терапії також може бути переглянута в цій групі, і комбінована абляція з довготривалим медикаментозним лікуванням розглядається як найбільш ефективний підхід терапії [6, 28].

Деякі автори досліджували хворих із поєднаною пароксизмальною та постійною ФП, яким було проведено тривимірне (3-D) картування та окружна ізоляція ЛВ і лінійна абляція ЛП, з наступною абляцією на основі електрограми ЛП та правого передсердя (ПП) (комплексна фракціонована електрограма передсердь). Їх результати показали, що збільшений діаметр ЛП і наявність ектопії в ПП не з легеневих вен може передбачити пізній рецидив протягом тривалого періоду спостереження [49]. Незважаючи на те, що ЛВ є основним місцем ектопічних скорочень, які ініціюють аритмію, ізоляція легеневих вен і субстрату ЛП залишаються ключовими для абляції ФП.

Іншими авторами продемонстровано, що джерела швидкої активації передсердь під час ФП, пов'язаної з розтягуванням, були розташовані в області ЛВ, а рівень їх просторово-часової організації корелював із тиском. Високий тиск у місцях з'єднання легеневих вен та легенева гіпертензія може відігравати важливу роль у рецидиві ФП [35]. Більше того, інші дослідження показали, що тиск в обох передсердях був значно підвищений при ранній і тяжкій серцевій недостатності, і ремоделювання обох передсердь сприяло розвитку аритмії та легеневої гіпертонії [33]. Усі попередні результати вказують на те, що виникнення ФП викликають структурні та електричні ремоделювання в обох передсердях, і, як наслідок, ступінь ремоделювання ЛП та ПП впливає на рецидив ФП після абляції [48].

Оцінка ремоделювання камер серця для прогнозування рецидивів ФП.

Структурне ремоделювання передсердь оцінюється завдяки збільшенню об'єму передсердь та фіброзу міокарда. У деяких дослідженнях було доказано, що, як частий наслідок ФП, збільшення ЛП, викликане структурним ремоделюванням, пов'язане з повторною ФП не тільки після абляції, але й після спонтанної, хімічної чи електричної кардіоверсії [26]. Також відомо, що фіброз передсердь призводить до появи та стійкості ФП через структурні зміни в субстраті ЛП з електричним ремоделюванням. Неінвазивна оцінка фіброзного структурного ремоделювання допомагає передбачити результат абляції ФП [39].

Ехокардіографія

Ехокардіографія (ЕхоКГ) широко використовується для вимірювання розміру ЛП (рис. 1), оскільки вона дозволяє створювати зображення в режимі реального часу.

У деяких дослідженнях повідомлялося, що діаметр ЛП (ДЛП) >45 мм, визначений за допомогою ехокардіографії, може бути предиктором рецидиву ФП про-

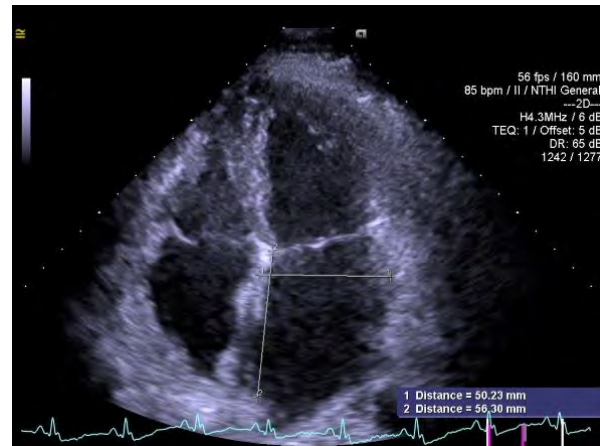


Рис. 1. Ехокардіографія (верхівковий, чотири камерний доступ). Визначено розміри ЛП

тягом 2,4 років після ізоляції ЛВ у досліджених пацієнтів із пароксизмальною та хронічною ФП [22]. Інші автори також досліджували фактори ризику рецидиву ФП у пацієнтів із комбінованою ФП (з пароксизмальною, стійкою та з постійною формами), яким проведено ізоляцію легеневих вен, і протягом 6 місяців показали, використовуючи двовимірну (2-D) ЧСЕхоКГ, що діаметр ЛП >45 мм та наявність артеріальної гіпертензії (АГ) в анамнезі були незалежними предикторами рецидивів ФП. Вони використовували місячний період дослідження пацієнтів під час наступного спостереження, оскільки пізній рецидив ФП відрізняється від раннього після абляції [32].

Використовуючи 2-D трансторакальну ехокардіографію (ТТЕхо-КГ) в М-режимі у пацієнтів лише з пароксизмальною ФП, дослідники показали, що пацієнти з помірним (40-50 мм) і сильним розширенням ЛП (>50 мм) мали у 1,30 та 2,14 рази відповідно збільшення ймовірності рецидиву ФП після ізоляції антрального відділу легеневої вени протягом середнього періоду спостереження порівняно з пацієнтами, у яких нормальний діаметр ЛП (≤ 40 мм) [46].

Ці дослідження довели велике значення проведення ехокардіографії для вимірювання розміру ЛП у пацієнтів з ФП.

І навпаки, інші автори продемонстрували, що діаметр ЛП ≥ 49 мм, визначений з використанням 3-х камерної чрезнабдохідної ЕхоКГ, ніж при визначенні в М-режимі трансторакальної Ехо-КГ, і навпаки, об'єм ЛП (ОЛП) ≥ 99 мл, виміряний за модифікованим правилом Симпсона при ТТЕхоКГ, є більш потужними предикторами рецидиву ФП після повторної ізоляції ЛВ у пацієнтів з комбінованою ФП [36].

У деяких дослідженнях оцінювали об'єм ЛП як предиктор рецидиву ФП після ізоляції легеневих вен протягом 6-тимісячного періоду спостереження. Об'єм ЛП вимірювали за допомогою 2-D ЧСЕхоКГ, але оцінювали двопланові методи площі-довжини з апікального 4- і 2-камерного доступу ТТЕхо-КГ у пацієнтів з пароксизмальною та персистуючою ФП. Автори показали, що об'єм ЛП >34 мл/м² до площі тіла мав чутливість 70% і специфічність 91% для прогнозування рецидиву ФП, але значення ОЛП було меншим

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

порівняно з даними попереднього дослідження, де було визначено ОЛП ≥ 99 мл при ЧСЕхо-КГ [10, 24].

Дослідження показали, що 2-D ТТЕхо-КГ недооцінює об'єм ЛП порівняно з іншими методами дослідження. Таким чином, ці виміри мають низьку відтворюваність через різні положення та орієнтації площини зображення. Тому останні досягнення в технології 3-D ехокардіографії можуть дозволити виміряти об'єм лівого передсердя точніше [7]. Натомість 2-D ехокардіографія може просто і легко виміряти діаметр ЛП, що може стандартизувати значення дилатації ЛП як рекомендації щодо відбору пацієнтів для абляції ФП [12].

За допомогою методів візуалізації досліджено значення функції ЛП як маркера структурного ремоделювання, оскільки дисфункція ЛП призводить до збільшення розмірів ЛП у пацієнтів з ФП. Однак важко точно діагностувати ступінь дисфункції ЛП, оскільки рух стінки передсердя менший порівняно з лівим шлуночком [17]. Максимальний потік випорожнення вухка ЛП (ВЛП), оцінений за допомогою ЧСЕхоКГ, має попереднє підтвердження як індикатор функції ЛП [15]. Деякі дослідження показали, що пік випорожнення ВЛП < 20 см/с пов'язаний з підвищенням ризику рецидиву ФП, тоді як значення > 30 см/с може передбачити успіх кардіоверсії [50].

Останнім часом внутрішньосерцева ехокардіографія, виконана під час катетерної абляції, використовується для отримання в режимі онлайн анатомічної інформації про ліве передсердя та легеневі вени, оцінки потенціалу гемодинамічної функції та моніторингу гострих ускладнень, таких як випіт в перикард, та оклюзія ЛВ [34].

Завдяки використанню інтракардіальної ехокардіографії у пацієнтів з персистою формою ФП, показано швидкість лише 19 см/с у пацієнтів із рецидивом ФП проти 29 см/с у пацієнтів без рецидиву з 1 місяця до 6 місяців після ізоляції легеневих вен. Ці результати вказують на те, що швидкість потоку < 20 см/с ВЛП за даними доплер-ЕхоКГ є маркером рецидиву ФП [15, 34, 50].

Інший метод дослідження – спекл-трекінг Ехо-КГ – останнім часом стає більш відомим і дає можливість провести аналіз деформації серцевого м'яза для оцінки його скоротливої можливості [1]. Також визначення даного параметру може бути використано для виявлення безсимптомного перебігу захворювання, яке спричинено різними етіологічними факторами, а також для прогнозування несприятливих серцево-судинних явищ [19].

Зображення, отримані на основі ультразвуку, 2-D, спекл-трекінг, дозволяють проводити неінвазивну оцінку деформаційних властивостей міокарду ЛП під час сер-

цевого циклу; було показано, що аналіз зображень 2-D спекл-трекінгу ЛП корелює з масштабом структурного ремоделювання ЛП у пацієнтів з ФП (рис. 2) [2].

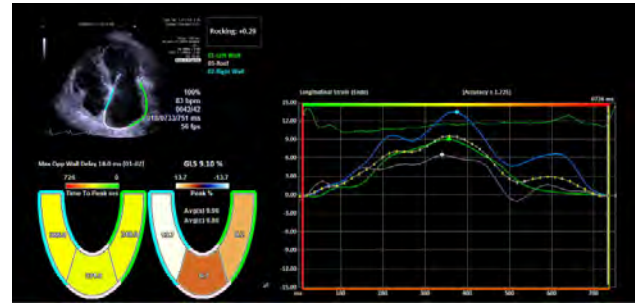


Рис. 2. Speckle tracking лівого передсердя. Ліва частина малюнку (чотири камерний верхівковий доступ) зображує ліве передсердя (ЛП) з кольоровою зоною інтересу. Права частина малюнку: графік strain лівого передсердя

У попередніх дослідженнях повідомлялось, що деформація ЛП, оцінена за допомогою 2-D зображень із відстеженням спекл-трекінгу, прогнозує рецидив ФП у пацієнтів, яким була проведена кардіоверсія або процедура абляції [30].

Деякі автори продемонстрували, що у категорії пацієнтів з пароксизмальною та стійкою формами ФП, яким проведена ізоляція ЛВ, оцінка загальної деформації ЛП за допомогою двовимірного відстеження спекл-трекінгу ідентифікує пацієнтів з високим рівнем ризику рецидиву ФП (чутливість $> 85\%$ і специфічність $> 90,5\%$) [27].

Інші дослідження також показали, що деформація ЛП, визначена з використанням 2-D speckle tracking ЛП, корелює з вираженістю фіброзу ЛП, вимірною за допомогою магнітно-резонансної томографії (МРТ) у пацієнтів з ФП [29].

Ці унікальні дані, отримані за допомогою доплерівської, або 2-D ехокардіографії, чи спекл-трекінг-візуалізації, були зареєстровані як предиктори рецидиву фібриляції передсердь.

Висновки. Ремоделювання передсердь, особливо структурне, відіграє важливу роль у рецидиві ФП. Неінвазивні методи візуалізації, такі як 2-D, 3-D ехокардіографії, спекл-трекінг, є важливими інструментами для оцінки розмірів та функції камер серця, для виявлення наявності фіброзу передсердь, а також покращення та вибору тактики лікування залежно від форми та тривалості аритмії.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abduch MC, Alencar AM, Mathias Jr W, et al. Cardiac mechanics evaluated by speckle tracking echocardiography. *Arq Bras Cardiol.* 2014;102(4):403–12. doi: 10.5935/abc.20140041.
2. Aparina OP, Stukalova OV, Parkhomenko DV, et al. Structural and Functional Properties of the Left Atrium in Healthy Volunteers and Patients With Atrial Fibrillation: Data of Magnetic Resonance Imaging. *Kardiologiya.* 2018;57(9):5-13. doi: 10.18087/cardio.2017.9.10029.
3. Asad Z, Abbas M, Javed I, Korantzopoulos P, Stavrakis S. Obesity is associated with incident atrial fibrillation independent of gender: a meta-analysis. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2018;29(5):725-732. doi: 10.1111/jce.13458.
4. Baumgartner C, da Costa BR, Collet TH, et al. Thyroid Studies Collaboration. Thyroid function within the normal range, subclinical hypothyroidism, and the risk of atrial fibrillation. *Circulation.* 2017;136 (22):2100-2116. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028753.
5. Bax JJ, Marsan NA, Delgado V. Non-invasive imaging in atrial fibrillation: focus on prognosis and catheter ablation. *Heart.* 2015;101(2):94-100. doi: 10.1136/heartjnl-2013-305150.

6. Blomstrom-Lundqvist C, Gizurarson S, Schwieler J, et al. Effect of catheter ablation vs antiarrhythmic medication on quality of life in patients with atrial fibrillation: the CAPTAF randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(11):1059-1068. doi: 10.1001/jama.2019.0335.
7. Bossard M, Knecht S, Aeschbacher S, et al. Conventional versus 3-D Echocardiography to Predict Arrhythmia Recurrence After Atrial Fibrillation Ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2017;28(6):651-658. doi: 10.1111/jce.13202.
8. Ceornodolea AD, Bal R, Severens JL. Epidemiology and management of atrial fibrillation and stroke: review of data from four European countries. *Stroke Res Treat*. 2017;2017:8593207. doi: 10.1155/2017/8593207.
9. Chen F, Sun Q, Li H, et al. Value of dual Doppler echocardiography for prediction of atrial fibrillation recurrence after radiofrequency catheter ablation. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):257. doi: 10.1186/s12872-019-1233-x.
10. Costa FM, Ferreira AM, Oliveira S, et al. Left atrial volume is more important than the type of atrial fibrillation in predicting the long-term success of catheter ablation. *Int J Cardiol*. 2015;184:56-61. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.01.060.
11. Çötelci C, Hazırolan T, Aytemir K, et al. Evaluation of atrial fibrosis in atrial fibrillation patients with three different methods. *Turk J Med Sci*. 2022;52(1):175-187. doi: 10.3906/sag-2103-194.
12. Donal E, Lip GY, Galderisi M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016;17(4):355-83. doi: 10.1093/ehjci/jev354.
13. Fornengo C, Antolini M, Frea S, et al. Prediction of atrial fibrillation recurrence after cardioversion in patients with left-atrial dilation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):335-41. doi: 10.1093/ehjci/jeu193.
14. Hakalahti A, Biancari F, Nielsen JC, Raatikainen MJ. Radiofrequency ablation vs. antiarrhythmic drug therapy as first line treatment of symptomatic atrial fibrillation: systematic review and meta-analysis. *Europace*. 2015;17(3):370-378. doi: 10.1093/europace/euu376.
15. He Y, Zhang B, Zhu F, Hu Z, Zhong J, Zhu W. Transesophageal echocardiography measures left atrial appendage volume and function and predicts recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Echocardiography*. 2018;35(7):985-990. doi: 10.1111/echo.13856.
16. Hobbelt AH, Siland JE, Geelhoed B, et al. Clinical, biomarker, and genetic predictors of specific types of atrial fibrillation in a community-based cohort: data of the PREVEND study. *Europace*. 2017;19(2):226-232. doi: 10.1093/europace/euw016.
17. Hongning Y, Ruiqin X, Jing W, et al. Assessment of left atrial function and dyssynchrony by real time three-dimensional echocardiography predicts recurrence of paroxysmal atrial fibrillation after radiofrequency ablation. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2018;22(10):3151-3159. doi: 10.26355/eurrev_201805_15075.
18. Hori Y, Nakahara S, Fukuda R, et al. Atrial reverse remodeling represented by the atrial conduction time in persistent atrial fibrillation patients after catheter ablation: its impact on predicting late atrial fibrillation recurrence. *J Cardiol*. 2020;75(5):521-528. doi: 10.1016/j.jcc.2019.09.018.
19. Kalam K, Otahal P, Marwick TH. Prognostic implications of global LV dysfunction: a systematic review and meta-analysis of global longitudinal strain and ejection fraction. *Heart*. 2014;100(21):1673-80. doi: 10.1136/heartjnl-2014-305538.
20. Karantoumanis I, Doundoulakis I, Zafeiropoulos S, et al. Atrial conduction time associated predictors of recurrent atrial fibrillation. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(4):1267-1277. doi: 10.1007/s10554-020-02113-y.
21. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*. 2016;37(38):2893-2962. doi: 10.1093/eurheartj/ehw210.
22. Knecht S, Pradella M, Reichlin T, et al. Left atrial anatomy, atrial fibrillation burden, and P-wave duration-relationships and predictors for single-procedure success after pulmonary vein isolation. *Europace*. 2018;20(2):271-278. doi: 10.1093/europace/euw376.
23. Kosiuk J, Dinov B, Kornej J, et al. Prospective, multicenter validation of a clinical risk score for left atrial arrhythmogenic substrate based on voltage analysis: DR-FLASH score. *Heart Rhythm*. 2015;12(11):2207-2212. doi: 10.1016/j.hrthm.2015.07.003.
24. Kranert M, Shchetynska-Marinova T, Liebe V, et al. Recurrence of Atrial Fibrillation in Dependence of Left Atrial Volume Index. *In Vivo*. 2020;34(2):889-896. doi: 10.21873/invivo.11854.
25. Liżewska-Springer A, Dąbrowska-Kugacka A, Lewicka E, Drelich L, Królak T, Raczak G. Echocardiographic predictors of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation: A literature review. *Cardiol J*. 2020;27(6):848-856. doi: 10.5603/CJ.a2018.0067.
26. Ma J, Chen Q, Ma S. Left atrial fibrosis in atrial fibrillation: Mechanisms, clinical evaluation and management. *J Cell Mol Med*. 2021;25(6):2764-2775. doi: 10.1111/jcmm.16350.
27. Ma XX, Boldt LH, Zhang YL, et al. Clinical Relevance of Left Atrial Strain to Predict Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation: A Meta-Analysis *Echocardiography*. 2016;33(5):724-33. doi: 10.1111/echo.13184.
28. Mark DB, Anstrom KJ, Sheng S, et al. Effect of catheter ablation vs medical therapy on quality of life among patients with atrial fibrillation: the CABANA randomized clinical trial. *JAMA*. 2019;321(13):1275-1285. doi: 10.1001/jama.2019.0692.
29. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. *JAMA*. 2014;311(5):498-506. doi: 10.1001/jama.2014.3.
30. Mochizuki A, Yuda S, Fujito T, et al. Left atrial strain assessed by three-dimensional speckle tracking echocardiography predicts atrial fibrillation recurrence after catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation. *J Echocardiogr*. 2017;15(2):79-87. doi: 10.1007/s12574-017-0329-5.
31. Mohanty S, Della Rocca DJ, Gianni C, et al. Predictors of recurrent atrial fibrillation following catheter ablation. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2021;19(3):237-246. doi: 10.1080/14779072.2021.1892490.
32. Montserrat S, Gabrielli L, Borrás R, et al. Left atrial size and function by three-dimensional echocardiography to predict arrhythmia recurrence after first and repeated ablation of atrial fibrillation. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(5):515-22. doi: 10.1093/ehjci/jet194.

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

33. Mourik MJ, Arita VA, Lyon A, et al. Association between comorbidities and left and right atrial dysfunction in patients with paroxysmal atrial fibrillation: Analysis of AF-RISK. *Int J Cardiol.* 2022;360:29-35. doi: 10.1016/j.ijcard.2022.05.044.
34. Nakashima T, Kawasaki M, Toyoshi H, et al. Impact of the pulmonary vein orifice area assessed using intracardiac echocardiography on the outcome of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2018;51(2):133-142. doi: 10.1007/s10840-018-0324-4.
35. Nery PB, Belliveau D, Nair GM, et al. Relationship between pulmonary vein reconnection and atrial fibrillation recurrence: a systematic review and meta-analysis. *JACC: Clin Electrophysiol.* 2016;2:474-483. doi: 10.1016/j.jacep.2016.02.003.
36. Njoku A, Kannabhiran M, Arora R, et al. Left atrial volume predicts atrial fibrillation recurrence after radiofrequency ablation: a meta-analysis. *Europace.* 2018;20(1):33-42. doi: 10.1093/europace/eux013.
37. Nyong J, Amit G, Adler AJ, et al. Efficacy and safety of ablation for people with nonparoxysmal atrial fibrillation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;11(11):CD012088. doi: 10.1002/14651858.CD012088.pub2.
38. Qiu D, Peng L, Ghista DN, Wong KK. Left Atrial Remodeling Mechanisms Associated with Atrial Fibrillation. *Cardiovasc Eng Technol.* 2021;12(3):361-372. doi: 10.1007/s13239-021-00527-w.
39. Quah JX, Dharmapalani D, Tiver K, et al. Atrial fibrosis and substrate based characterization in atrial fibrillation: Time to move forwards. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2021;32(4):1147-1160. doi: 10.1111/jce.14987.
40. Raymond-Paquin A, Nattel S, Wakili R, Tadros R. Mechanisms and clinical significance of arrhythmia-induced cardiomyopathy. *Can J Cardiol.* 2018;34(11):1449-1460. doi: 10.1016/j.cjca.2018.07.475.
41. Reil JC, Tauchnitz M, Tian Q, et al. Hyperaldosteronism induces left atrial systolic and diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2016;311:H1014-H1023. doi:10.1152/ajpheart.00261.2016.
42. Sgreccia D, Manicardi M, Malavasi VL, et al. Comparing Outcomes in Asymptomatic and Symptomatic Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of 81,462 Patients. *J Clin Med.* 2021;10(17): 3979. doi: 10.3390/jcm10173979.
43. Shi LZ, Heng R, Liu SM, Leng FY. Effect of catheter ablation versus antiarrhythmic drugs on atrial fibrillation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Exp Ther Med.* 2015;10(2):816-822. doi: 10.3892/etm.2015.2545.
44. Staerk L, Sherer JA, Ko D, Benjamin EJ, Helm RH. Atrial fibrillation: epidemiology, pathophysiology, and clinical outcomes. *Circ Res.* 2017; 120(9):1501-1517. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.309732.
45. Svensson T, Kitlinski M, Engstrom G, Melander O. Psychological stress and risk of incident atrial fibrillation in men and women with known atrial fibrillation genetic risk scores. *Sci Rep.* 2017;7:42613. doi: 10.1038/srep42613.
46. Ukita K, Egami Y, Kawamura A, et al. Impact of radiofrequency catheter ablation for atrial fibrillation in patients with left atrial enlargement. *Heart Vessels.* 2022;37(11):1899-1905. doi: 10.1007/s00380-022-02094-z.
47. Walfridsson H, Walfridsson U, Nielsen JC, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation: results on health-related quality of life and symptom burden. The MANTRA-PAF trial. *Europace.* 2015;17(2):215-221. doi: 10.1093/europace/euu342.
48. Wen SN, Liu N, Bai R, et al. Right atrial diameter and outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol.* 2017;49(2):157-164. doi: 10.1007/s10840-017-0258-2.
49. Williams SE, O'Neill L, Roney CH, et al. Left atrial effective conducting size predicts atrial fibrillation vulnerability in persistent but not paroxysmal atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2019;30(9):1416-1427. DOI: 10.1111/jce.13990.
50. Yang Y, Liu B, Ji W, Ding J, Tao S, Lian F. Comparison of left atrial and left atrial appendage mechanics in the recurrence of atrial fibrillation after radiofrequency catheter ablation. *Echocardiography.* 2023;40(10):1048-1057. doi: 10.1111/echo.15670.

Надійшла до редакції 03.11.2023 р.

Прийнята до друку 22.12.2023 р.

Електронна адреса для листування mashavenera14@gmail.com

УДК 632.938+615.2+611.013+57.085

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-15>Ф. В. Гладких <https://orcid.org/0000-0001-7924-4048>**БЕЗКЛІТИННІ БІОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ: ФОКУС НА КОНДИЦІОНОВАНІ СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН**

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна
 Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва
 Національної академії медичних наук України», Харків, Україна
 Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

УДК 632.938+615.2+611.013+57.085

Ф. В. Гладких

БЕЗКЛІТИННІ БІОЛОГІЧНІ ЗАСОБИ: ФОКУС НА КОНДИЦІОНОВАНІ СЕРЕДОВИЩА МЕЗЕНХІМАЛЬНИХ СТОВБУРОВИХ КЛІТИН

Харківський національний університет імені В. Н. Каразіна, Харків, Україна
 Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології імені С. П. Григор'єва Національної академії медичних наук
 України», Харків, Україна

Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

Огляд присвячено узагальненню сучасних відомостей про кондиціоновані середовища мезенхімальних стовбурових клітин (КС-МСК), як інноваційний безклітинний біологічний засіб. Термін «кондиціоноване середовище» належить до рідкої фази середовища клітинної культури, збагаченої секретом культивованих клітин. Характеристики КС-МСК різняться залежно від власне джерела вихідних МСК (кістковий мозок, жирова тканина, плацента та ін.), газових умов культивування – нормоксія (O_2 20,0–21,0 %) або гіпоксія (0,5–1,0–1,5–2,0 % O_2), тривалості культивування (від 16–24–48–72 годин до 3–5 днів) та ін. Культуральне середовище в культурі *in vitro* являє собою мікрооточення в умовах *in vivo* та може визначати долю клітин і, таким чином, їхні паракринні властивості. Застосування КС-МСК має переваги над власне МСК за рахунок відсутності імуногенності. Натепер у світі зареєстровано 14 клінічних досліджень щодо ефективності кондиціонованих середовищ.

Ключові слова: безклітинні біологічні засоби, кондиціоноване середовище, позаклітинні везикули, екзосоми, культивацийне середовище.

UDC 632.938+615.2+611.013+57.085

F. V. Hladkykh

CELL-FREE BIOLOGICS: FOCUS ON MESENCHYMAL STEM CELL CONDITIONED MEDIA

V. N. Karazin Kharkiv National University, Kharkiv, Ukraine
 State Organization "Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine",
 Kharkiv, Ukraine

Institute for Problems of Cryobiology and Cryomedicine of the National Academy of Sciences of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Introduction. The term "conditioned medium" refers to the liquid phase of the cell culture medium enriched with the secretome of the cultured tissue. The culture medium enriched with the secretome from mesenchymal stem cells (MSCs) during their growth was named MSC conditioned medium (MSC-CM).

Objective. Summarize the current information on the conditioned medium of mesenchymal stem cells as an innovative cell-free biological tool according to open source data.

Methods. Publications were selected based on PubMed, Clinical Key Elsevier, Cochrane Library, eBook Business Collection, and Google Scholar databases, which covered information on the use of MSC-CM as innovative cell-free biological agents.

Results. The paradigm shift regarding the mode of action of MSCs contributed to the formation of the concept of cellular secretion, both as a whole concept and as separate fractions, and to a new class of biological therapeutic agents. In recent years, the secret of MSCs has been repeating the path of clinical application of donor cells. MSC secretome is a mixture of biologically active vesicles and individual lipids, proteins and nucleic acids dissolved in the liquid phase. The characteristics of MSC-CM vary depending on the actual source of initial MSCs, gas conditions of cultivation – normoxia or hypoxia, duration of cultivation, etc. The culture medium in *in vitro* culture represents the microenvironment *in vivo* and can determine cell fate and thus paracrine properties.

Conclusions. The use of MSC-CM has advantages over MSC itself due to the lack of immunogenicity, which allows minimizing inter-donor variability and avoiding the need to perform additional procedures in patients for collecting cells.

Key words: cell-free biological agents, conditioned medium, extracellular vesicles, exosomes, culture medium.

Вступ. Серед різних популяцій стовбурових клітин мезенхімальні стовбурові клітини (МСК) є найбільш перспективним ресурсом для клітинної терапії, зокрема, запальних та дегенеративних захворювань

через їхній потенціал диференціації за кількома лініями, імуномодуючі властивості та проангіогенні характеристики [1]. Варто зазначити, що термін «мезенхімальні стовбурові клітини» у представленому огляді застосовується синонімічно до номенклатури «мезенхімальні стромальні клітини», хоча Caplan A.I. закликає змінити назву МСК на «medicinal signaling cells», оскільки функція МСК *in vivo* є секреторною

© Ф. В. Гладких, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



та переважно функціональною в місцях пошкодження, ураження та/або запалення, тобто *in situ* [2].

Класично МСК визначають як прикріплені, негемопоеичні клітини, які експресують поверхневі маркери CD90, CD105 і CD73 та не мають експресії CD14, CD34 і CD45. Здатність відносно швидко генерувати клінічно значущу кількість чітко визначених МСК з невеликих клінічних зразків, можливе введення без необхідності підбору гаплотипів клітин призвели до широкого зацікавлення щодо їх клінічного використання [3]. Станом на 30.09.2023 р., за даними міжнародного реєстру ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), у світі зафіксовано 263 клінічні дослідження, об'єктом вивчення у яких виступають властивості МСК та їх похідні. Активно накопичуються дані про застосування МСК при різних захворюваннях. Деякі дослідження повідомляли про позитивні ефекти терапії стовбуровими клітинами при дегенеративних захворюваннях та показали, що стовбурові клітини викликають відновлення тканин завдяки своїй здатності виділяти трофічні фактори, а не тільки через їхню здатність диференціюватися в необхідні клітини [4].

Однак існує кілька перешкод для безпечної алогенної трансплантації МСК. По-перше, алогенні МСК експресують молекули МНС I класу (*major histocompatibility complex – головний комплекс гістосумісності*) та не є повністю не поміченими для імунної системи реципієнта. Таким чином, після трансплантації МСК можуть викликати алогенні імунні відповіді та спровокувати загострення поточного захворювання [5]. Крім того, МСК сприятливі для інфекцій, спричинених цитомегаловірусом та вірусом простого герпесу, і, відповідно, алотрансплантації МСК несуть ризик передачі вірусу реципієнтам [1].

Різноманітні дослідження секретованих факторів, отриманих зі стовбурових клітин, показали, що зазначені фактори від МСК самі по собі, без самої стовбурової клітини, можуть спричинити відновлення тканин у різних станах, які передбачають пошкодження тканин/органів [6]. За даними McGuire G. та співав., до 80% регенеративного потенціалу МСК, спочатку віднесеного до трансплантованих клітин, належить паракринним секретованим клітинним факторам [7]. Вищенаведені відомості слугували підґрунтям для розробки нового підходу до біологічної терапії на основі МСК, яка б не містила самі клітини.

До **безклітинних біологічних засобів**, отриманих із клітин, належать екстракти клітин, отримані шляхом руйнування власне клітин, та продукти, які утворюють живі клітини, вивільняючи їх у позаклітинне середовище. Наразі найпоширенішими **методиками отримання екстракту клітин** є: (1) метод ультразвукової обробки, (2) хімічний лізис у поєднанні з методом ультразвукової обробки, (3) осмос у поєднанні з методом ультразвукової обробки, (4) циклічне заморожування та розморожування (температурна обробка) та (5) осмос у поєднанні з методом циклів заморожування/відтавання [8]. Так, для отримання **кріоекстракту клітин** культивовані чи нативні клітини ресуспендують у 0,9 % фізіологічному розчині до концентрації 10^7 клітин/100 мкл та проводять 3 цикли заморожування (-80°C) та відтавання (37°C) для лізису клітин. Після центрифугування при 17000 g протягом 30 хв при 4°C

супернатант (визначений як клітинний екстракт) зберігають при -80°C до використання [9, 10, 11].

Набір паракринних факторів (розчинні білки, нуклеїнові кислоти (ДНК, РНК та мікроРНК), ліпіди та позаклітинні (екстрацелюлярні) везикули), що виділяється живими клітинами у позаклітинний простір, називають **секретомом** [12, 13]. Результати, отримані у низці досліджень, продемонстрували, що секретом, отриманий з МСК, має терапевтичні ефекти, подібні до тих, що спостерігаються після трансплантації МСК [1, 6].

Складники секретому МСК можна розділити на: (1) фактори росту, (2) прозапальні та протизапальні цитокіни та (3) інші цитокіни [6]. Серед **факторів росту** у кондиціонованому середовищі МСК (КС-МСК) ідентифіковано фактор росту ендотелію судин (*vascular endothelial-derived growth factor (GF) – VEGF*), тромбоцитів (*platelet-derived-PGF*), епідермальний (*epidermal-EGF*), інсуліноподібний I та II типів (*insulin like – IGF 1/2*), гепатоцитів (*hepatocyte – HGF*), фібробластів 2 (*fibroblast – FGF 2*), кератиноцитів/фактор росту фібробластів 7 (*keratinocyte – KGF /fibroblast – FGF 7*), тромбоцитарних ендотеліальних клітин (*platelet-derived endothelial cell – PD-ECGF*), гепаринзв'язуючий епідермальний (*heparin-binding epidermal – HB-EGF*), плацентарний (*placenta – PGF*), нейронний (*neural – NGF*), нейротрофічний фактор мозку (*brain-derived neurotrophic factor – BDNF*) та ін.

Фактори регуляції запалення, виявлені у КС-МСК, доцільно поділити на прозапальні – трансформуючий фактор росту (*transforming – TGF-β 1*) та інтерлейкіни (IL): IL-6, IL-10, IL-27, IL-17E, IL-13, IL-12p70, а також антагоніст рецептора IL-1 (IL-1ra). До протизапальних цитокінів варто віднести IL-8/CXCL-8 (*C-X-C motif chemokine ligand 8*), IL-9 та IL-1b. [6, 12]. Крім того, у КС-МСК ідентифіковано наявність й інших цитокінів – це лептин, ангіогенін, гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (*granulocyte colony-stimulating factor*), гранулоцитарно-макрофагальний фактор (*granulocyte macrophage-stimulating factor*), макрофагальний фактор (*macrophage-stimulating factor*), фракталкін, хемотаксичний білок моноцитів, серпін Е-1, ендостатин/колаген XVIII, тромбоспондини 1/2, тканинний інгібітор металопротеїнази-1 та ін. Слід зазначити, що КС-МСК можна отримати з різних типів клітин за різних умов культивування, що може регулювати рівень та функцію секреторних факторів. Оцінка КС-МСК з різних джерел продемонструвала відмінності у їхньому складі [12].

Термін **«кондиціоноване середовище»** належить до рідкої фази середовища клітинної культури, збагаченої секретомом культивованих клітин [14]. Культуральне середовище, збагачене секретомом від МСК під час їх росту, отримало назву **кондиціоноване середовище МСК (КС-МСК)** [15].

Мета – узагальнити сучасні відомості про кондиціоновані середовища мезенхімальних стовбурових клітин як інноваційний безклітинний біологічний засіб, спираючись на дані з відкритих джерел інформації.

Методи. Підбір публікацій виконано за базами даних PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>), Clinical Key Elsevier (<https://www.clinicalkey.com/>), Cochrane Library (<https://www.cochranelibrary.com/>),

eBook Business Collection (<https://www.ebsco.com/>) та Google Scholar (<https://scholar.google.com/>), у яких висвітлювались відомості про кондиціоновані середовища мезенхімальних стовбурових клітин як інноваційний безклітинний біологічний засіб. На першому етапі проводили пошук літературних джерел за ключовими словами: кондиціоноване середовище, мезенхімальні стовбурові клітини, безклітинні біологічні засоби. На другому етапі вивчались резюме статей та виключались публікації, які не відповідали критеріям дослідження. На третьому етапі вивчали повні тексти відібраних статей на відповідність критеріям включення до списку літератури та релевантність досліджень.

Результати дослідження та їх обговорення. Найпоширеніші джерела стромальних клітин наведені на рис. 1: МСК кісткового мозку (2), МСК синовіальної оболонки (1), МСК жирової тканини (3), МСК плаценти (4), амніону (5), пуповини (6), пуповинної крові (7), substantia gelatinosa funiculi umbilicalis (желеподібна речовина, яка оточує пупкові артерії та вену в пуповині; *Wharton's jelly – Вартонові драгли*) (8), стромальні клітини пульпи зуба (9), а також клітини строми молочних зубів людини (10, див. рис. 1).

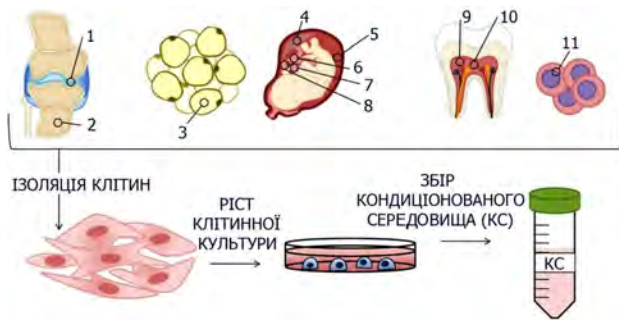


Рис. 1. Найпоширеніші джерела клітин та отримання кондиціонованого середовища (адаптовано за [16])

Тривалий час вважалось постулатом, що міжклітинна комунікація відбувається виключно через прямий контакт між клітинами або через вивільнення розчинних молекул, які передають сигнал шляхом зв'язування з відповідним рецептором на клітині-мішені та/або через поглинання цією клітиною [17, 18]. Останнім часом увага дослідників все більше зосереджується на меха-

нізмі міжклітинного зв'язку, який включає міжклітинне перенесення **екстрацелюлярних везикул (ЕВ)** [19]. ЕВ – це оточені мембраною структури, які вивільняються більшістю типів клітин та характеризуються певним набором білків, ліпідів та нуклеїнових кислот [20].

Нині добре відомо, що клітина здатна вивільняти три підтипи ЕВ, а саме екзосоми, ектосоми (мікроевезикули) та апоптичні тільця, які виділяються клітиною у позаклітинний простір (рис. 1). Екзосоми вивільняються шляхом екзоцитозу, тоді як ектосоми виділяються шляхом брунькування плазматичної мембрани. Апоптичні тільця вивільняються відмираючими клітинами на пізніх стадіях апоптозу та містять ядерний матеріал, клітинні органели і вміст мембрани [18]. Апоптичні тільця, як правило, викликають протизапальну або толерогенну відповідь, коли їх поглинають сусідні клітини [21].

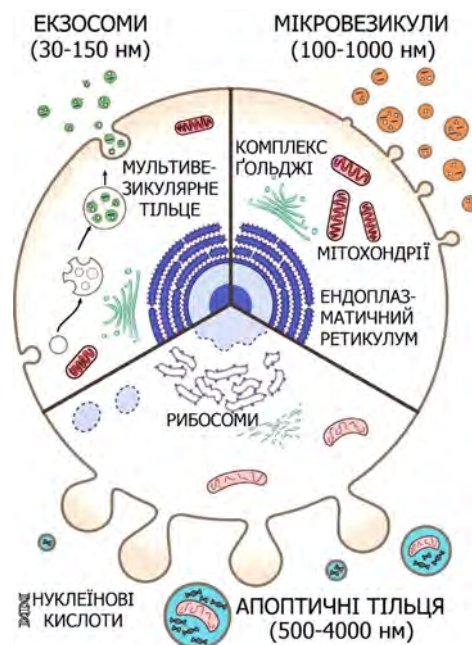


Рис. 2. Біогенез різних форм екстрацелюлярних везикул з еукаріотичної клітини (адаптовано за [22])

Термін «екзосома» спочатку використовувався для везикул розміром від 40 до 1000 нм, які вивільняються різними культивованими клітинами [23], проте піз-

Таблиця 1

Характеристика складу екстрацелюлярних везикул [25]

Компоненти	Екстрацелюлярні (позаклітинні) везикули (ЕВ)		
	Екзосоми	Ектосоми (мікроевезикули)	Апоптичні тільця
Білки	CD63, CD81, CD9, анексини, білки теплового шоку, Alix, Tsg101, клатрин, кавеоліни, інтегрини, TfRs	Інтегрини, флотилліни, селектини, CD40, металопротеїнази	Гістони
Ліпіди	Лізобісфосфатидна кислота, холестерин, церамід, сфінгомелін і низька концентрація фосфатидилсерину	Висока кількість холестерину, сфінгомеліну, церамиду, висока концентрація фосфатидилсерину	Висока концентрація фосфатидилсерину
Нуклеїнові кислоти	мРНК і мікроРНК	мРНК і мікроРНК	мРНК, мікроРНК, фрагменти ДНК

ніше цій термін було прийнято для везикул розміром 30–150 нм, що вивільняються під час диференціювання ретикулоцитів як наслідок злиття мультивезикулярної ендосоми з плазматичною мембраною [24].

ЕВ складаються з різних молекул, включаючи білки, ліпіди та нуклеїнові кислоти (табл. 1). Секретовані білки беруть участь у міжклітинній комунікації та відіграють роль у клітинній сигналізації, диференціації, клітинній адгезії, ангиогенезі та апоптозі.

Зміна парадигми щодо способу дії МСК сприяла становленню уявлення про клітинний секретом, як у вигляді цілісного поняття, так і у вигляді окремих його фракцій (розчинних та везикулярних субкомпонентів), як нового класу біологічних терапевтичних засобів. Справді, останні кілька років відмічається входження секретому МСК до низки клінічних випробувань переважно в галузі регенеративної медицини, що повторює шлях клінічного застосування донорських клітин [26].

КС-МСК продемонстрував співставну з ефектом власне МСК терапевтичну дію на різні захворювання [12], включаючи інфаркт міокарда [27], інсульт [28], травми спинного мозку [29], травми головного мозку [30], гострі та хронічні рани [31], ураження печінки [32], ураження нирок [33], ураження пародонта [34], дефекти кісток [35], пошкодження опорно-рухового апарату [36], захворювання шкіри [37], чоловіче безпліддя [38], артрит [39] та розсіяний склероз [40]. Станом на 30.09.2023 р., за даними міжнародного реєстру ClinicalTrials.gov (<https://clinicaltrials.gov/>), у світі зареєстровано 14 клінічних досліджень, присвячених КС (табл. 2).

Багатообіцяючий потенціал КС-МСК як інноваційного безклітинного терапевтичного засобу підкріплено низкою переваг порівняно з використанням стовбурових клітин: зокрема, КС-МСК має більший термін придатності та не вимагає складновідтворюваних умов зберігання (табл. 3) [12, 41].

Нині існують різні методи отримання КС, які можуть впливати на типи та рівні факторів росту, зібрані цими методами. Характеристики КС-МСК різнитимуться залежно від власне джерела вихідних МСК (кістковий мозок, жирова тканина, плацента та ін.), газових умов культивування – нормоксія (O_2 20,0–21,0 %) або гіпоксія (0,5–1,0–1,5–2,0 % O_2) [45, 46], тривалості культивування (від 16–24–48–72 годин до 3–5 днів [47, 48] та ін.). У разі використання базового середовища коротка тривалість культивування може залишити певні сироваткові фактори росту, які не споживаються клітинами та можуть підвищити рівень фактора росту або, навпаки, пригнічувати секрецію фактора росту клітинами. Можливість присутності залишкового фактора росту в середовищі можна побачити в дослідженні, яке показало, що середовище без клітин містило рівень TGF- β 1 $2,49 \pm 2,39$ пг/мл [49].

Чи не найважливіше значення має власне культуральне середовище. Культуральне середовище в культурі *in vitro* являє собою мікрооточення в умовах *in vivo* та може визначати долю клітин і, таким чином,

клітинну секрецію. Деякі дослідження використовували фетальну сироватку великої рогатої худоби, тоді як інші дослідження використовували середовище без сироватки. Таким чином, той самий тип клітин може секретувати різний рівень факторів росту, коли їх культивували в різному середовищі, наприклад, середовище Ігла модифіковане Дульбекко (*Dulbecco's Modified Eagle Medium – DMEM*) та його модифікації (*Dulbecco's Modified Eagle Medium/Nutrient Mixture F-12 – DMEM/F12*), α модифіковане поживне середовище Ігла (*Minimum Essential Medium Eagle – α MEM*), середовище 199 (*Medium 199*), базальне середовище ендотелію (*Endothelial Basal Medium – EBM2*), середовище для росту ендотеліальних клітин (*Endothelial Cell Growth Medium-2 – EGM-2*) та ін. [6].

Найчастіше КС-МСК отримують у моношаровій культурі, але в деяких дослідженнях використовувалися сфероїдні культури. Культури сфероїдів потребують спеціального поводження та обладнання, але дають більше клітин порівняно зі звичайними моношаровими культурами, а отже, більше секретованих факторів [49, 50]. Крім того, клітини, розташовані в центрі сфероїда, можуть перебувати у відносно гіпоксичному стані порівняно з клітинами на поверхні, таким чином додатково збільшуючи вихід певного фактора росту [6].

Натепер дослідниками запропоновано цілу низку протоколів отримання КС-МСК, які варіюють за використаним культуральним середовищем та умовами культивування. Не менш важливим є подальша стандартизація отриманого КС-МСК для подальших доклінічних та клінічних досліджень. Прикладом стандартизації КС-МСК є кількісне визначення білків (наприклад, галектин-1 (умовно 6 пг/мл) та ін.) шляхом імуноферментного аналізу [51]. Галектини-1/9 являють собою сімейство білків, які поділяють характерні амінокислотні послідовності та спорідненість до β -галактозидних цукрів [3]. Gieseke F. та співав. [52] показали, що галектин-1 відіграє важливу роль в імуномодулюючій здатності МСК.

Зважаючи на широкий терапевтичний потенціал КС-МСК, Giannasi C. та співав. рекомендують не зосереджуватися на окремих компонентах, а скоріше націлитися на отримання загального уявлення про велику складність зазначеного багатообіцяючого безклітинного терапевтичного засобу, ефективність якого залежить саме від наявності безлічі біологічно активних факторів різної природи [26].

Висновки. Секретом мезенхімальних стовбурових/стромальних клітин являє собою розчинену у рідкій фазі суміш біологічно активних везикул та окремих ліпідів, білків та нуклеїнових кислот. Застосування КС-МСК має переваги над власне МСК за рахунок відсутності імуногенності, що дозволяє мінімізувати міждонорську варіабельність та уникнути необхідності виконання додаткових процедур у пацієнтів для збору клітин. Натепер у світі зареєстровано 14 клінічних досліджень щодо ефективності КС.

Таблиця 2

Характеристика клінічних досліджень ефективності кондиціонованих середовищ (за даними ClinicalTrials.gov станом на 30.09.2023 р.)

№ з/п	Номер дослідження	Назва клінічного дослідження	Назва установи (регіон, країна)	Термін дослідження	Кількість залучених пацієнтів	Вік, років	Стать
1	NCT04889963	Регенерація травмованої задньої хрестоподібної зв'язки з використанням гіпоксічно-кондиціонованих аlogenних жирових мезенхімальних стовбурових клітин та кондиціонованого середовища	Sholahuddin Rhatomy, Sleman, Yogyakarta, Indonesia	01.01.2021–30.06.2021	16	2 міс. – 6 міс.	чол.
2	NCT04314687	Стовбурові клітини та кондиціоноване середовище для лікування церебрального паралічу	Indonesian National Brain Center, Jakarta, Indonesia	13.10.2021–25.12.2021	78	6 міс. – 3 роки	чол./жін.
3	NCT04134676	Терапевтичний потенціал кондиціонованого середовища стовбуровими клітинами на хронічних виразкових ранах	1. Mayarada Hospital, Tangerang, Banten, Indonesia 2. Indra Clinic, Tangerang, Banten, Indonesia 3. Sukma Clinic, Tangerang, Banten, Indonesia	01.06.2019–10.06.2020	38	18–80 років	чол./жін.
4	NCT04314661	Терапія мезенхімальними стовбуровими клітинами та терапія кондиціонованим середовищем для лікування остеоартриту	Gatot Soebroto Hospital, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, Indonesia	30.08.2020–08.12.2024	20	55–70 років	чол./жін.
5	NCT04326959	Імплантація мезенхімальних стовбурових клітин, кондиціонованого середовища або триамцинолону ацетоніду для келоїду	не вказано	01.09.2020–01.12.2020	24	18–55 років	чол./жін.
6	NCT04234750	Плейотропні ефекти похідних мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні донорських ділянок	People's Liberation Army Central Air Force Hospital, Datong, Shanxi, China	17.10.2019–30.06.2021	20	6–60 років	чол./жін.
7	NCT04235296	Плейотропні ефекти кондиціонованого середовища з мезенхімальних стовбурових клітин у лікуванні опікової рани	PLA Central Theater Air Force Hospital, Datong, Shanxi, China	17.11.2019–30.06.2021	30	6–60 років	чол./жін.
8	NCT05008588	Комбінована терапія кондиціонованим середовищем та мезенхімальними стовбуровими клітинами пуповини при гострому інфаркті та інсулеті	1. Gatot Soebroto Hospital, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, Indonesia 2. PT Prodia StemCell Indonesia, Jakarta, Indonesia	30.05.2022–12.2023	15	25–60 років	чол./жін.
9	NCT05296863	Кондиціоноване середовище з жирових стовбурових клітин як новий підхід до відновлення росту волосся при чоловічій андрогенетичній alopecії	Universitas Indonesia, Jakarta Pusat, Jakarta, Indonesia	11.10.2021–03.12.2021	37	25–58 років	чол.
10	NCT05579665	Ефективність плазми, збагаченої тромбоцитами, кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин пуповини та галуронові кислоти для лікування остеоартриту колінного суглоба	Mohammad Hoesin Central General Hospital Palembang, Palembang, South Sumatera, Indonesia	02.10.2022–31.05.2023	45	30–60 років	чол./жін.
11	NCT05909488	Роль кондиціонованого середовища мезенхімальних стовбурових клітин пуповини та стовбурових клітин пуповини в інгібуванні втрати зору при пігментному ретиніті фази I/II	RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, DI Yogyakarta, Indonesia	01.09.2023–01.12.2025	30	18–65 років	чол./жін.
12	NCT05887804	Порівняння об'єму келоїду та зменшення симптомів при застосуванні мезенхімальних стовбурових клітин пуповини, їх кондиціонованого середовища та триамцинолону ацетоніду у лікуванні келоїду: рандомізоване контрольоване дослідження	RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, Indonesia	01.10.2021–09.06.2022	24	18–55 років	чол./жін.
13	NCT05939817	Вплив ін'єкції мезенхімальних стовбурових клітин пуповини, їх кондиціонованого середовища та триамцинолону ацетоніду на співвідношення колагену типу I/3 та рівень інтерлейкіну-10 у келоїді: рандомізоване контрольоване дослідження	RSPAD Gatot Soebroto, Jakarta Pusat, DKI Jakarta, Indonesia	01.10.2021–09.06.2022	24	18–55 років	чол./жін.
14	NCT04223622	Вплив секретому стромальних клітин жирового походження на остеохондральні експланти людини	IRCCS Istituto Ortopedico Galeazzi, Milano, MI, Italy	12.04.2021–12.2022	24	18+ років	чол./жін.

Переваги та недоліки КС порівняно з трансплантацією клітин [16, 41, 42, 43, 44]

Переваги	Недоліки
1. зниження ризику реакції «трансплантат проти господаря»; 2. швидке та дешеве виробництво: обсяг КС з однієї культури; 3. зручне зберігання та транспортування: не потребує застосування кріопротекторів; 4. процедура введення не вимагає стерильних умов: підвищення зручності використання; 5. менш інвазивне введення: не вимагає хірургічного втручання; 6. подовжений термін зберігання за рахунок відсутності клітин; 7. готові біопрепарати як лікарські засоби для регенеративної медицини; 8. менший ризик пухлиноутворення завдяки безклітинному складу.	1. недостатня вичерпність відомостей щодо складу та механізму дії факторів; 2. необхідність оптимізації виробництва з метою стандартизації складу КС; 3. висока мінливість залежно від культури клітин, типу, пасажу, стану культури та методів обробки КС; 4. недостатність клінічних досліджень; 5. алергічні реакції на композиції культурального середовища.

ЛІТЕРАТУРА

- Harrell CR, Fellabaum C, Jovicic N, Djonov V, Arsenijevic N, Volarevic V. Molecular Mechanisms Responsible for Therapeutic Potential of Mesenchymal Stem Cell-Derived Secretome. *Cells*. 2019;8(5):467. <https://doi.org/10.3390/cells8050467>
- Caplan AI. Mesenchymal Stem Cells: Time to Change the Name! *Stem Cells Transl Med*. 2017;6(6):1445-1451. <https://doi.org/10.1002/sctm.17-0051>
- Madrigal M, Rao KS, Riordan NH. A review of therapeutic effects of mesenchymal stem cell secretions and induction of secretory modification by different culture methods. *J Transl Med*. 2014;12:260. <https://doi.org/10.1186/s12967-014-0260-8>
- Yang D, Wang W, Li L, Peng Y, Chen P, Huang H, Guo Y, Xia X, Wang Y, et al. The relative contribution of paracrine effect versus direct differentiation on adipose-derived stem cell transplantation mediated cardiac repair. *PLoS One*. 2013;8(3):e59020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059020>
- Gazdic M, Volarevic V, Arsenijevic N, Stojkovic M. Mesenchymal stem cells: a friend or foe in immune-mediated diseases. *Stem Cell Rev Rep*. 2015;11(2):280-7. <https://doi.org/10.1007/s12015-014-9583-3>
- Pawitan JA. Prospect of stem cell conditioned medium in regenerative medicine. *Biomed Res Int*. 2014;2014:965849. <https://doi.org/10.1155/2014/965849>
- Maguire G. Stem cell therapy without the cells. *Commun Integr Biol*. 2013;6(6):e26631. <https://doi.org/10.4161/cib.26631>
- Su X, Upadhyay A, Tran SD, Lin Z. Cell-Free Therapies: The Use of Cell Extracts to Mitigate Irradiation-Injured Salivary Glands. *Biology (Basel)*. 2023;12(2):305. <https://doi.org/10.3390/biology12020305>
- Su X, Liu Y, ElKashty O, Seuntjens J, Yamada KM, Tran SD. Human Bone Marrow Cell Extracts Mitigate Radiation Injury to Salivary Gland. *J Dent Res*. 2022;101(13):1645-1653. <https://doi.org/10.1177/00220345221112332>
- Su X, Liu Y, ElKashty O, Seuntjens J, Yamada KM, Tran SD. Human Bone Marrow Cell Extracts Mitigate Radiation Injury to Salivary Gland. *J Dent Res*. 2022;101(13):1645-1653. <https://doi.org/10.1177/00220345221112332>
- Tran SD, Liu Y, Xia D, Maria OM, Khalili S, Wang RW, Quan VH, Hu S, et al. Paracrine effects of bone marrow soup restore organ function, regeneration, and repair in salivary glands damaged by irradiation. *PLoS One*. 2013;8(4):e61632. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0061632>
- Ra K, Park SC, Lee BC. Female Reproductive Aging and Oxidative Stress: Mesenchymal Stem Cell Conditioned Medium as a Promising Antioxidant. *Int J Mol Sci*. 2023;24(5):5053. <https://doi.org/10.3390/ijms24055053>
- Andrzejewska A, Lukomska B, Janowski M. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells: From Roots to Boost. *Stem Cells*. 2019;37(7):855-864. <https://doi.org/10.1002/stem.3016>
- Solursh M, Meier S. A conditioned medium (CM) factor produced by chondrocytes that promotes their own differentiation. *Dev Biol*. 1973;30(2):279-89. [https://doi.org/10.1016/0012-1606\(73\)90089-4](https://doi.org/10.1016/0012-1606(73)90089-4)
- Kim H.O., Choi S.-M., Kim H.-S. Mesenchymal stem cell-derived secretome and microvesicles as a cell-free therapeutics for neurodegenerative disorders. *Tissue Eng. Regen. Med*. 2013;10:93-101. <https://doi.org/10.1007/s13770-013-0010-7>
- Rosochowicz MA, Lach MS, Richter M, Suchorska WM, Trzeciak T. Conditioned Medium - Is it an Undervalued Lab Waste with the Potential for Osteoarthritis Management? *Stem Cell Rev Rep*. 2023;19(5):1185-1213. <https://doi.org/10.1007/s12015-023-10517-1>
- Gunawardena TNA, Rahman MT, Abdullah BJJ, Kasim NHA. Conditioned media derived from mesenchymal stem cell cultures: The next generation for regenerative medicine. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*. 2019;13(4):569-586. <https://doi.org/10.1002/TERM.2806>
- Kalra H, Drummen GP, Mathivanan S. Focus on Extracellular Vesicles: Introducing the Next Small Big Thing. *Int J Mol Sci*. 2016;17(2):170. <https://doi.org/10.3390/ijms17020170>
- Raposo G, Stoorvogel W. Extracellular vesicles: exosomes, microvesicles, and friends. *J Cell Biol*. 2013;200(4):373-83. <https://doi.org/10.1083/jcb.201211138>
- Koniusz S, Andrzejewska A, Muraca M, Srivastava AK, Janowski M, Lukomska B. Extracellular Vesicles in Physiology, Pathology, and Therapy of the Immune and Central Nervous System, with Focus on Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Tools. *Front Cell Neurosci*. 2016;10:109. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00109>

21. Lai FW, Lichty BD, Bowdish DM. Microvesicles: ubiquitous contributors to infection and immunity. *J Leukoc Biol.* 2015;97(2):237-45. <https://doi.org/10.1189/jlb.3RU0513-292RR>
22. Mohan A, Agarwal S, Clauss M, Britt NS, Dhillon NK. Extracellular vesicles: novel communicators in lung diseases. *Respir Res.* 2020;21(1):175. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-01423-y>
23. Trams EG, Lauter CJ, Salem N Jr, Heine U. Exfoliation of membrane ecto-enzymes in the form of micro-vesicles. *Biochim Biophys Acta.* 1981;645(1):63-70. [https://doi.org/10.1016/0005-2736\(81\)90512-5](https://doi.org/10.1016/0005-2736(81)90512-5)
24. Harding C, Heuser J, Stahl P. Endocytosis and intracellular processing of transferrin and colloidal gold-transferrin in rat reticulocytes: demonstration of a pathway for receptor shedding. *Eur J Cell Biol.* 1984;35(2):256-63
25. Koniusz S, Andrzejewska A, Muraca M, Srivastava AK, Janowski M, Lukomska B. Extracellular Vesicles in Physiology, Pathology, and Therapy of the Immune and Central Nervous System, with Focus on Extracellular Vesicles Derived from Mesenchymal Stem Cells as Therapeutic Tools. *Front Cell Neurosci.* 2016;10:109. <https://doi.org/10.3389/fncel.2016.00109>
26. Giannasi C, Niada S, Della Morte E, Casati S, Orioli M, Gualerzi A, Brini AT. Towards Secretome Standardization: Identifying Key Ingredients of MSC-Derived Therapeutic Cocktail. *Stem Cells Int.* 2021;2021:3086122. <https://doi.org/10.1155/2021/3086122>
27. Yang D., Wang W., Li L., Peng Y., Chen P., Huang H., Guo Y., Xia X., et al. The relative contribution of paracrine effect versus direct differentiation on adipose-derived stem cell transplantation mediated cardiac repair. *PLoS ONE.* 2013;8:e59020. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0059020>
28. Bakondi B., Shimada I.S., Perry A., Munoz J.R., Ylostalo J., Howard A.B., Gregory C.A., Spees J.L. CD133 identifies a human bone marrow stem/progenitor cell sub-population with a repertoire of secreted factors that protect against stroke. *Mol. Ther.* 2009;17:1938-1947. <https://doi.org/10.1038/mt.2009.185>
29. Cantinieaux D., Quertainmont R., Blacher S., Rossi L., Wanet T., Noel A., Brook G., Schoenen J., Franzen R. Conditioned medium from bone marrow-derived mesenchymal stem cells improves recovery after spinal cord injury in rats: An original strategy to avoid cell transplantation. *PLoS ONE.* 2013;8:e69515. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0069515>
30. Chang C.P., Chio C.C., Cheong C.U., Chao C.M., Cheng B.C., Lin M.T. Hypoxic preconditioning enhances the therapeutic potential of the secretome from cultured human mesenchymal stem cells in experimental traumatic brain injury. *Clin. Sci.* 2013;124:165-176. <https://doi.org/10.1042/CS20120226>
31. Mishra P.J., Mishra P.J., Banerjee D. Cell-free derivatives from mesenchymal stem cells are effective in wound therapy. *World J. Stem Cells.* 2012;4:35-43. <https://doi.org/10.4252/wjsc.v4.i5.35>
32. Du Z., Wei C., Cheng K., Han B., Yan J., Zhang M., Peng C., Liu Y. Mesenchymal stem cell-conditioned medium reduces liver injury and enhances regeneration in reduced-size rat liver transplantation. *J. Surg. Res.* 2013;183:907-915. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2013.02.009>
33. Koppen A., Joles J.A., van Balkom B.W., Lim S.K., de Kleijn D., Giles R.H., Verhaar M.C. Human embryonic mesenchymal stem cell-derived conditioned medium rescues kidney function in rats with established chronic kidney disease. *PLoS ONE.* 2012;7:e38746. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0038746>
34. Kawai T., Katagiri W., Osugi M., Sugimura Y., Hibi H., Ueda M. Secretomes from bone marrow-derived mesenchymal stromal cells enhance periodontal tissue regeneration. *Cytherapy.* 2015;17:369-381. <https://doi.org/10.1016/j.jcyt.2014.11.009>
35. Osugi M., Katagiri W., Yoshimi R., Inukai T., Hibi H., Ueda M. Conditioned media from mesenchymal stem cells enhanced bone regeneration in rat calvarial bone defects. *Tissue Eng. Part A.* 2012;18:1479-1489. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2011.0325>
36. Veronesi F., Borsari V., Sartori M., Orciani M., Mattioli-Belmonte M., Fini M. The use of cell conditioned medium for musculoskeletal tissue regeneration. *J. Cell. Physiol.* 2018;233:4423-4442. <https://doi.org/10.1002/jcp.26291>
37. Montero-Vilchez T., Sierra-Sanchez A., Sanchez-Diaz M., Quinones-Vico M.I., Sanabria-de-la-Torre R., Martinez-Lopez A., Arias-Santiago S. Mesenchymal Stromal Cell-Conditioned Medium for Skin Diseases: A Systematic Review. *Front. Cell Dev. Biol.* 2021;9:654210. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.654210>
38. Sagaradze G.D., Basalova N.A., Kirpatovsky V.I., Ohobotov D.A., Grigorieva O.A., Balabanyan V.Y., Kamalov A.A., Efimenko A.Y. Application of rat cryptorchidism model for the evaluation of mesenchymal stromal cell secretome regenerative potential. *Biomed. Pharmacother.* 2019;109:1428-1436. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.10.174>
39. Kay A.G., Long G., Tyler G., Stefan A., Broadfoot S.J., Piccinini A.M., Middleton J., Kehoe O. Mesenchymal Stem Cell-Conditioned Medium Reduces Disease Severity and Immune Responses in Inflammatory Arthritis. *Sci. Rep.* 2017;7:18019. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18144-w>
40. Dahbour S., Jamali F., Alhattab D., Al-Radaideh A., Ababneh O., Al-Ryalat N., Al-Bdour M., Hourani B., Msallam M., Rasheed M., et al. Mesenchymal stem cells and conditioned media in the treatment of multiple sclerosis patients: Clinical, ophthalmological and radiological assessments of safety and efficacy. *CNS Neurosci. Ther.* 2017;23:866-874. <https://doi.org/10.1111/cns.12759>
41. Gunawardena TNA, Rahman MT, Abdullah BJJ, Abu Kasim NH. Conditioned media derived from mesenchymal stem cell cultures: The next generation for regenerative medicine. *J Tissue Eng Regen Med.* 2019;13(4):569-586. <https://doi.org/10.1002/term.2806>
42. Maguire G. Stem cell therapy without the cells. *Commun Integr Biol.* 2013;6(6):e26631. <https://doi.org/10.4161/cib.26631>
43. Chuang TJ, Lin KC, Chio CC, Wang CC, Chang CP, Kuo JR. Effects of secretome obtained from normoxia-preconditioned human mesenchymal stem cells in traumatic brain injury rats. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery.* 2012;73(5):1161-1167. <https://doi.org/10.1097/TA.0B013E318265D128>
44. Marlina, M., Armenia, A., Rahmadian, R., Aviani, J. K., Sholihah, I. A., Kusuma, H. S. W., Widowati, W. Conditioned Medium of IGF1-Induced Synovial Membrane Mesenchymal Stem Cells Increases Chondrogenic and Chondroprotective Markers in Chondrocyte Inflammation. *Bioscience Reports,* 2021;41(7),BSR20202038. <https://doi.org/10.1042/BSR20202038>

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

45. Chuang T. J., Lin K. C., Chio C. C., Wang C. C., Chang C. P., Kuo J. R. Effects of secretome obtained from normoxia-preconditioned human mesenchymal stem cells in traumatic brain injury rats. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2012;73(5):1161–1167. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318265d128>
46. Chang C., Chio C., Cheong C., Chao C., Cheng B., Lin M. Hypoxic preconditioning enhances the therapeutic potential of the secretome from cultured human mesenchymal stem cells in experimental traumatic brain injury. *Clinical Science*. 2013;124(3):165–176. <https://doi.org/10.1042/CS20120226>
47. Inoue T., Sugiyama M., Hattori H., Wakita H., Wakabayashi T., Ueda M. Stem cells from human exfoliated deciduous tooth-derived conditioned medium enhance recovery of focal cerebral ischemia in rats. *Tissue Engineering A*. 2013;19(1-2):24–29. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2011.0385>
48. Ho J. C. Y., Lai W., Li M., Au K., Yip M., Wong N. L. Y., Ng E. S. K., Lam F. F. Y., et al. Reversal of endothelial progenitor cell dysfunction in patients with type 2 diabetes using a conditioned medium of human embryonic stem cell-derived endothelial cells. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. 2012;28(5):462–473. <https://doi.org/10.1002/dmrr.2304>
49. Cho Y. J., Song H. S., Bhang S., Lee S., Kang B. G., Lee J. C., An J., Cha C. I., et al. Therapeutic effects of human adipose stem cell-conditioned medium on stroke. *Journal of Neuroscience Research*. 2012;90(9):1794–1802. <https://doi.org/10.1002/jnr.23063>
50. Bhang S. H., Lee S., Shin J. Y., Lee T. J., Jang H. K., Kim B. S. Efficacious and clinically relevant conditioned-medium of human adipose-derived stem cells for therapeutic angiogenesis. *Molecular Therapy*. 2014;22(4):862.
51. Golubinskaya P.A., Sarycheva M.V., Dolzhikov A.A., Bondarev V.P., Stefanova M.S., Soldatov V.O., Nadezhdin S.V., Korokin M.V., et al. Application of multipotent mesenchymal stem cell secretome in the treatment of adjuvant arthritis and contact-allergic dermatitis in animal models. *Pharmacy & Pharmacology*. 2020;8(6):416-425. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2020-8-6-416-425>
52. Gieseke F, Böhringer J, Bussolari R, Dominici M, Handgretinger R, Müller I. Human multipotent mesenchymal stromal cells use galectin-1 to inhibit immune effector cells. *Blood*. 2010;116(19):3770–3779. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-02-270777>

Надійшла до редакції 30.10.2023 р.

Прийнята до друку 20.12.2023 р.

Електронна адреса для листування fedir.hladkykh@gmail.com

UDC 617.52-089.844-048.78

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-16>

D. L. Feinendegen^{1,2} <https://orcid.org/0000-0002-8508-5036>

*S. Y. Feinendegen*³

*V. V. Grubnik*² <https://orcid.org/0000-0003-4389-908X>

VERSATILITY AND REFINEMENTS OF V/Y PERFORATOR FLAPS FOR FACIAL RECONSTRUCTION

¹Institute Feinendegen of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Zurich, Switzerland

²Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

³Institute of Ethics, History and Theory of Medicine, LMU Munich, Munich, Germany

UDC 617.52-089.844-048.78

D. L. Feinendegen^{1,2}, *S. Y. Feinendegen*³, *V. V. Grubnik*²

VERSATILITY AND REFINEMENTS OF V/Y PERFORATOR FLAPS FOR FACIAL RECONSTRUCTION

¹*Institute Feinendegen of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery, Zurich, Switzerland*

²*Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine*

³*Institute of Ethics, History and Theory of Medicine, LMU Munich, Munich, Germany*

Background. Y perforator flaps for facial reconstruction have gained great popularity in the last years. The advantages compared to randomized local flaps are the marked increased arc of rotation and transfer length as well as less lymphatic congestion. The paper aims to show the field of application in facial reconstruction and has the purpose to serve as a continuing education.

Methods. With 6 clinical case presentations the versatility and some refinements of V/Y perforator flaps for facial reconstruction are presented. The general principle of the operative procedure is explained in detail.

Results. Beside the well-known treatment options for the different facial areas with different perforator containing layers a novel myocutaneous forehead flap is introduced for reconstruction of a supraorbital defect.

Conclusion. During the last years, V/Y perforator flaps have become an important tool for functional and aesthetical sufficient facial reconstruction. And it has proven its right of existence in facial plastic surgery.

Key words: facial reconstruction, facial blood supply, V/Y flap, perforator flaps.

УДК 617.52-089.844-048.78

Д. Л. Фінендеген^{1,2}, *С. І. Фінендеген*³, *В. В. Грубнік*²

Універсальність та вдосконаленість перфораційних V/Y клаптів для реконструкції обличчя

¹*Інститут пластичної, реконструктивної та естетичної хірургії Фінендеген, Цюрих, Швейцарія*

²*Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна*

³*Інститут етики, історії та теорії медицини, Мюнхенський університет Людвіга-Максиміліана, Мюнхен, Німеччина*

Довідка. В останні роки великої популярності набули V/Y перфораційні клапті для реконструкції обличчя. В порівнянні з рандомізованими локальними клаптями, їх перевагами є помітно збільшена дуга обертання і довжина перенесення, а також менший лімфатичний застої. Ціль статті показати область застосування відповідних клаптів у реконструкції обличчя та зробити внесок у царину безперервної освіти.

Методи. На прикладі 6 клінічних випадків показано універсальність і вдосконаленість V/Y перфораційних клаптів для реконструкції обличчя. Детально пояснюється загальний принцип оперативного втручання.

Результати. Окрім розповсюджених видів терапії ділянок обличчя з використання різних перфораційних клаптів, для реконструкції супраорбітального дефекту впроваджено новий м'язово-шкірний лобний клапоть.

Висновки. Останнім часом V/Y перфораційні клапті стали важливим інструментом для функціональної та естетичної реконструкції обличчя та довели своє право на існування в пластичній хірургії обличчя.

Ключові слова: реконструкція обличчя, лицева артерія, V/Y клапті, перфораційні клапті.

Introduction

Soft tissue defects along the face after tumor resection, trauma or infection, which cannot be closed primarily, are always a challenge for the reconstructive surgeon. For satisfying aesthetic and functional results, it is necessary to use surrounding skin with similar semblance, which precisely restores and imitates missing parts with its contour.

There is a great variety of local flaps in the armamentarium to treat such defects, like transposition flaps, bilobed flaps,

rotation flaps or distant flaps like the forehead flap [1–4]. In recent years, “perforator flaps” have gained popularity. Because of the dense vascularity in the face perforator flaps are very useful tools for aesthetical and functional sufficient soft tissue reconstruction in the face. They have been widely accepted and proven to have significant advantages compared to local flaps with random vascularization [5–17].

Perforators are the vessels originating from branches of axially running arteries arising from the depth and perforating the underlying fascia and/or muscle and finally reaching the subcutaneous layer and skin (Fig. 1).

All areas of skin are more or less nourished by perforator vessels and can be found adjacent to the defect.

© D. L. Feinendegen, S. Y. Feinendegen, V. V. Grubnik, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



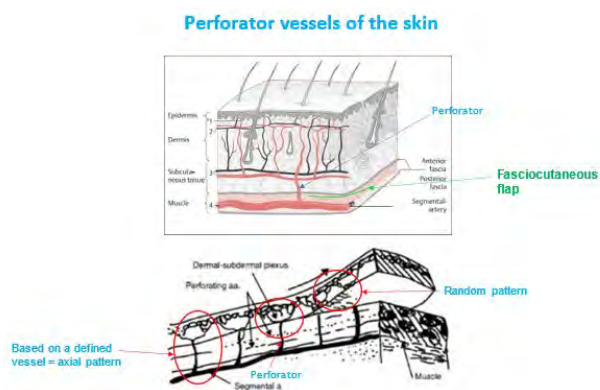


Fig. 1.

The schematic drawings demonstrate the vessels distribution with the perforators arising from the muscles climbing up into the skin layers. As an example, the dissecting layer of the “fasciocutaneous” perforator flap is marked (green line)

Because of the dense vascularity in all fascial tissue layers one can assume that even in a pure subcutaneous or fasciocutaneous pedicle of several centimeter length that more or less perforators are included guaranteeing the flap survival. Quite often one can see them during dissection shimmering through.

When planning such a way of reconstruction the surgeon must be able to close the secondary defect which will emerge after transfer of the perforator flap. Thus, one has to plan the whole procedure in kind of a two-tiered approach. Adjacent to the area from where the perforator flap originates, sufficient movable skin must be available to be able to close the secondary defect (Fig. 2).



Fig. 2.

After dissection of the myo-fascial pedicle containing the perforator vessels (lateral branches of the nasal artery) the V/Y alar perforator flap can be shifted cranially (red arrow) to cover the defect along the lateral nasal tip. The secondary defect is closed by advancement of the neighboring skin (blue arrow)

Having been introduced by Blasius in 1848, the V/Y flap has gained popularity in closing soft tissue defects at all parts of the body by sliding a subcutaneous random pattern flap from tissue adjacent to the defect [18, 19]. The advantage of this technique is that color and texture perfectly match because adjacent soft tissue is used. Another advantage of this design is the ability to close the secondary defect primarily. A disadvantage is the very limited arc of rotation and mobility depending on the laxity of the underlying subcutaneous tissue. But by dissecting the pedicle nourishing the body of the V from one of its lateral edges, the arc of rotation can be maximally increased. Depending on the required arc of rotation more or less centimeters of pedicle length can be dissected to enable the sufficient reconstruction. This has been presented by Niranjani et al [5] and Yildirim et al. [8] who could show a wide arc of rotation and mobility of V/Y for the repair of defects in different areas of the body.

Methods

With 6 clinical case presentations the versatility and some refinements of V/Y perforator flaps for facial reconstruction are presented. 5 patients suffered from basal cell carcinomas and 1 patient from a squamous cell carcinoma. The medical data from all patients are shown in table 1. All patients have been operated and followed up by the main author (Fig. 3–9).

Operative technique

After carefully cleansing and disinfection of the whole facial skin the tumor margin and the design of the perforator flap, adjacent to the resulting defect, is drawn considering the aesthetical units and the skin tension lines. The main body of the flap is marked like a “V” and after flap transfer and inlay it looks like a “Y”. Therefore, it is called V/Y flap. The top of the V-body lies adjacent to the defect. The pedicle of the flap, arising from one of the lateral edges of the V is also marked. The required length of the pedicle to reach the defect area should be estimated carefully. As an example, figure 2 presents the planning of the V/Y alar perforator flap for nasal reconstruction (Fig. 2).

The skin margins of the flap are incised. The part which is located at the edge of the underlying pedicle is just cut to the subdermal layer and not deeper! The opposite side is cut down to the tissue of the perforator containing layer PCL (including the vessels and lymphatics). In the cheeks the PCL is the SMAS (superficial musculoaponeurotic system; fasciocutaneous flap), (Fig. 6–8), along the nose it is the myofascial layer (myofasciocutaneous flap), (Figures 3–5) and along the forehead it is the forehead

Table 1

Medical data of the patients

Patient	1: Fig 4	2: Fig 5	3: Fig 6	4: Fig 7	5: Fig 8	6: Fig 9
Gender/Age	Female/73	Male/83	Male/72	Male/79	Male/78	Male/84
Kind of tumour	BCC	BCC	BCC	BCC	BCC	SCC
Location of tumour	Upper alar of the nose	Nasal tip	Lower half of the alar of the nose	Ear lobe	Cheek	forehead
Medical risk factors	none	High RR, smoker, ASS 100	Smoker	Diabetes Mellitus Typ 1	High RR, thyroid hypofunction	Former radiotherapy of the right temporal area; high RR, blood thinning c Marcoumar

Abbreviations: BCC = basal cell carcinoma; SCC = squamous cell carcinoma; RR = blood pressure; Ass 100 = Aspirin cardio; c = with

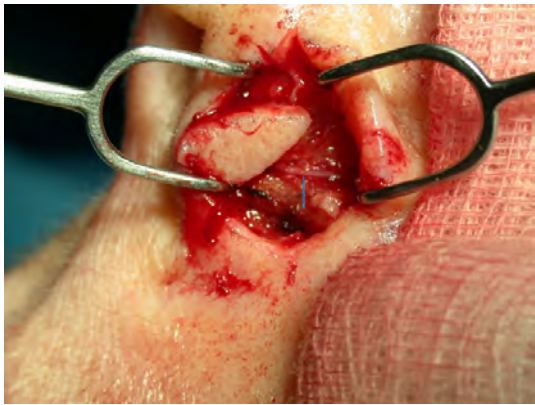


Fig. 3.

A V/Y alar perforator flap for reconstruction of the alar of the nose. The blue arrow marks one of the perforator vessels



Fig. 4 A/B.

Figure 4 presents the reconstruction of the left alar of the nose with a V/Y alar perforator flap in a 73-year-old female after resection of a basal cell carcinoma. The inset of a V/Y alar perforator flap. Both of the tips of the V are integrated into the suture line to “break off” the final scar (Figure 4 A) and therefore improve the final scar as is shown in figure 4 B

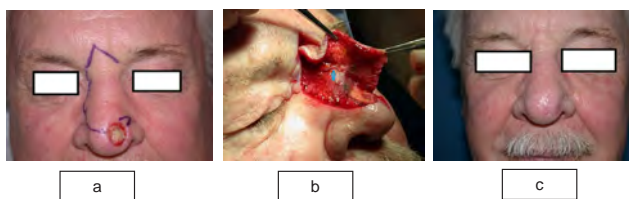


Fig. 5 A-C.

Figure 5 A shows the planning of the nasal tip reconstruction with a combination of a V/Y and rotation myofasciocutaneous perforator flap after removal of a basal cell carcinoma in a 83-year-old patient. After flap dissection the flap is rotated into the defect. In figure 5 B the perforator vessel is marked with a blue arrow. Figure 5 C presents the final outcome 6 months later with preservation of the nasal symmetry

muscle (musculocutaneous flap), (Fig. 9). The PCL along the opposite side is cut to the next facial layer which is at the cheek the fascia of the mimic muscles/parotid

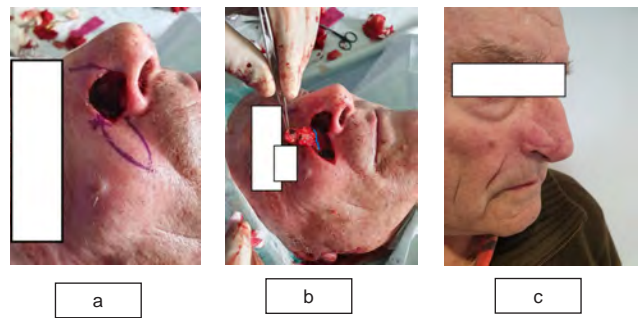


Fig. 6 A-C.

72 years old male with a big defect along the right ala of the nose after removal of a basal cell carcinoma (Figure 6 A). Reconstruction with a fasciocutaneous V/Y flap (based on the adjacent SMAS) from the right nasolabial fold. The blue line indicates the basis of the pedicle (Figure 6 B). The flap is shifted 180° into the ala of the nose. Figure 6 C presents the final result 6 months postop

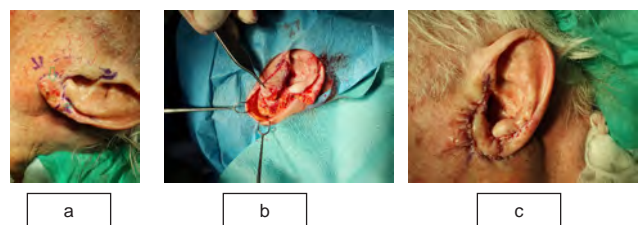


Fig. 7 A-C.

Figure 7 A presents a basal cell carcinoma involving the whole left earlobe from a 79-year-old male. A fasciocutaneous V/Y flap from preauricular (based on the adjacent SMAS, green arrow marks the shift of the flap) is combined with an advancement flap from the lower helical rim to close the resulting defect (green arrow and the red lines indicate the course of the perforator vessels which run inside the SMAS). In figure 7 B the flaps have been dissected and figure 7 C presents the final suture lines

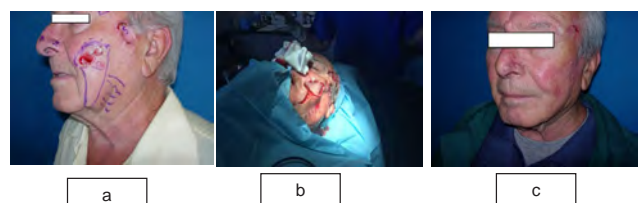


Fig. 8.

In figure 8 A a 78-year-old male is shown with an extensive recurrency of a basal cell carcinoma at the left cheek. Marking of the fasciocutaneous V/Y perforator flap (the nourishing vessels which run inside the SMAS, blue lines). After flap dissection and transfer (Figure 8 B) and the final result 5 months later (Figure 8 C)

fascia; along the nose the perichondrium or periosteum and along the forehead the periosteum. Dissection is then performed strictly in the subdermal layer to free the outer

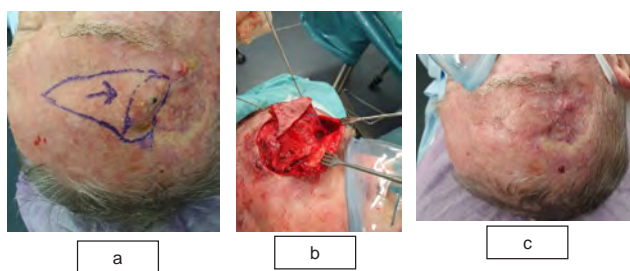


Fig. 9.

A 84-year-old patient with an extensive squamous cell carcinoma at the right supraorbital region. The right temporal area had been treated before with radiotherapy and therefore was not available for flap planning (Figure 9 A). A V/Y musculocutaneous flap (perforators run inside the frontal muscle) from the right forehead is the choice of treatment. The frontal muscle has been freed over the orbital crest saving the supraorbital neurovascular bundle, blue arrow indicates the supraorbital artery (Figure 9 B). Figure 9 C presents the final result 6 months later

After complete dissection of the pedicle, the body of the V can be shifted up to 90° (Figure 6) or even more, without tension towards and into the adjacent defect. Wound closure is done by some single knot subcuticular sutures Biosyn 5-0 and then single knot and/or running final intracutaneous or cutaneous sutures Prolene 6-0. For better scar development the two peaks of the V are integrated into the wound closure to “break up” the concomitant scar and therefore improving its final quality (Fig. 4 A, B)

Dressing is applied with Fusidic acid/Betamethasone cream (Fucicort Cream, Leo Pharma, GmbH, Germany), a combination of antibiotic and a corticosteroid applied with a cotton wool plaster. The cutaneous stitches are removed one week postop, the suture lines are covered by adhesive strips (Steri-Strips®, 3M, MN, USA) for another week.

All patients were followed-up by the surgeon the first day and the first week, the third and the sixth week and then the third and the sixth month or later after surgery. The patients were instructed to use a sun blocker for the operated skin continuously over 6 months and if some lymphatic congestion might appear to frequently apply pressure during the first 3 weeks after the operation.

Discussion

In the 1990s perforator flaps were introduced which represented a further advancement in flap surgery. These flaps are supplied by small vessels (previously thought too small to sustain a flap) that typically arise from a named blood supply and penetrate muscle, muscle septum, or both to supply the overlying tissue (Fig. 1).

The perforators run either in the layer of the SMAS (cheeks), myo-fascial layer (nose) or inside the muscles of the face (forehead). Due to the extremely dense vascularity along the soft tissue layers of the face a multitude of perforator vessels nourishing the overlying skin can be found.

The facial skin is mainly vascularised by 3 branches of the external carotid artery: the facial artery (FA), the superficial temporal artery (STA) and the transverse facial artery (TFA) which is a branch of the STA [20, 21].

The concept of angiosomes of the head and neck have been well illustrated by Manchot in 1889 [23], Salmon in

1936 [24] and Cormack and Lamberty in 1986 [25]. Further important anatomical studies with insights for clinical applications also have been published [26, 29]. One of the main findings is that variations of the facial artery as well as variations of the arterial skin territories in the face are rare. As has been already proven by Salmon the FA vascularizes the inferior third of the nose, the lips and the chin, the STA supplies the temporal area, and a part of the frontal area, TFA nourishes the cheek, and the ophthalmic artery vascularizes the median part of the frontal area, the lids, and the upper two-thirds of the nose. These findings might be an important information for example in reconstructive cases and flap planning where former radiotherapy might have diminished blood supply in the correspondent area.

After Blasius 1948 has introduced the concept of the V/Y flap based on a random vascularization along a subcutaneous pedicle it gained great popularity. A big advantage of this technique is the ability to restore lost skin with tissue from the direct neighborhood resembling the same characteristics and qualities. When planning a V/Y perforator flap the surgeon must focus its attention on the flap location, considering the skin tension lines and the availability of sufficient amount of movable skin along the lower part of the V to close the secondary defect by simple skin advancement. This means another big advantage.

But a big disadvantage of the V/Y flap simple based on a random vascularized subcutaneous pedicle was the diminished arc of rotation and just little length for flap transposition. With incorporation of an axial pattern vascularity into the body of the V by dissection of adjacent local tissue including more or less perforator vessels, first described by Nirjanjan 2000 and Yildirim 2007, the arc of rotation and the transfer distance could be increased considerably [5, 8]

Another advantage of perforator flaps is the reduced risk of postoperative lymphedema like it is quite often the case with local random flaps. Especially when they have been dissected with small subcutaneous pedicles like in bilobed flaps or in small-based transposition flaps. They all bear the risk of developing long lasting lymphedema. The explanation for this phenomenon lies in the fact that the lymph drainage might be congested by small pedicles.

This complication to occur is much less in perforator flaps. This is due to the arrangement of the lymphatic vessels which run parallel to the perforators. It is therefore quite mandatory to dissect the pedicle with a sufficient cuff of soft tissue around the perforators to ensure the lymph drainage. As in fig. 3, 5 B, 6 B, 8 B, 9 B is demonstrated all the dissected pedicles measured at least several centimeters in diameter. Fig. 9 A–9 C present a novel technique, herein firstly described, by using a wide musculocutaneous pedicle including the perforator vessels for excellent supraorbital functional and aesthetical reconstruction. The flap design with axial blood and lymph flow optimizes the aesthetic result and guarantees flap survival without prolonged lymphatic or venous congestion.

Conclusion

During the last years, V/Y perforator flaps have become an important tool for functional and aesthetical sufficient facial reconstruction. And it has proven its right of existence in facial plastic surgery. The musculocutaneous perforator forehead flap for supraorbital reconstruction is presented for the first time here.

BIBLIOGRAPHY

1. Chu EA, Byrne PJ. Local flaps I: bilobed, rhombic, and cervicofacial. *Facial Plast Surg Clin North Am* 2009; 17: 349–60.
2. Kruter L, Rohrer T. Advancement Flaps. *Dermatol Surg*. 2015 Oct; 41 Suppl 10: 239–46. DOI: 10.1097/DSS.0000000000000497.
3. Yenidunya MO, Demirseren ME, Ceran C. Bilobed flap reconstruction in infraorbital skin defects. *Plast Reconstr Surg*. 2007 Jan; 119(1): 145–150.
4. Feinendegen DL, Langer M, Gault D: A combined V/Y-advancement and turnover flap for simultaneous perialar and alar reconstruction. *British Journal of Plastic and Reconstructive Surgery* 53: 248–250, 2000.
5. Niranjana NS, Price RD, Govilkar P. Fascial feeder and perforator-based V-Y advancement flaps in the reconstruction of lower limb defects. *Br J Plast Surg*. 2000; 53: 679–689.
6. Pepper JP, Baker SR. Local flaps: cheek and lip reconstruction. *JAMA Facial Plast Surg*. 2013 Sep-Oct; 15(5): 374–82.
7. Feinendegen DL, Langer MF, Roldán JC. Refinement of nasal reconstruction with a V/Y-alar-perforator flap. *Plast Reconstr Surg – Global Open*. 2017 Jan 30; 5(1): 1195.
8. Yildirim S, Taylan G, Aköz T. Freestyle perforator-based V-Y advancement flap for reconstruction of soft tissue defects at various anatomic regions. *Ann Plast Surg*. 2007; 58: 501–506.
9. Tae Ho Yoon, In Sik Yun, Dong Kyun Rha, Won Jai Lee. Reconstruction of Various Perinasal Defects Using Facial Artery Perforator-Based Nasolabial Island Flaps. *Arch Plast Surg* 2013; 40: 754–760.
10. Kardisag S, Ozcan A, Sumer O, Ugurlu K. Single-stage ala nasi reconstruction: lateral nasal artery perforator flap. *J Craniofac Surg* 2010; 21: 1887–9.
11. Ruiz-Moya A, Lagares-Borrego A, Infante-Cossio P. Propeller facial artery perforator flap as first reconstructive option for nasolabial and perinasal complex defects. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2015; 68: 457–63.
12. Kannan RY, Mathur BS. Perforator flaps of the facial artery angiosome. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2013; 66: 483–488.
13. Qassem Q, Havet E, Sinna R. Vascular basis of the facial artery perforator flap: analysis of 101 perforator territories. *Plast Reconstr Surg* 2012; 129: 421–9.
14. Madorsky S, Do A, Meltzer O. Superior Extended Nasal Myocutaneous Island Flap: An Alternative to Forehead Flap Reconstruction of the Nose. *Facial Plast Surg Aesthet Med*. 2020 Jul/Aug; 22(4): 294–300.
15. D'Arpa S, Cordova A, Pirello R, Moschella F. Free style facial artery perforator flap for one stage reconstruction of the nasal ala. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62: 36–42.
16. Demirseren ME, Afandiyev K, Ceran C. Reconstruction of the perioral and perinasal defects with facial artery perforator flaps. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2009; 62: 1616–20.
17. Hofer SO, Posch NA, Smit X. The facial artery perforator flap for reconstruction of perioral defects. *Plast Reconstr Surg* 2005; 115: 996–1003.
18. Blasius E. Operation von Narben. In: Blasius E, ed. Beiträge zur praktischen Chirurgie nebst einem Bericht über die chirurgisch-äugenärztliche Klinik der Königlichen Universität zu Halle. Berlin: Verlag von A. Förstner; 1848: 238.
19. Hauben DJ. Ernst Blasius's contributions to plastic surgery. *Plast Reconstr Surg*. 1984 Oct; 74(4): 561–70.
20. Niranjana NS. An anatomical study of the facial artery. *Ann Plast Surg* 1988; 21: 14–22.
21. Lohn JW, Penn JW, Norton J, Butler PE. The course and variation of the facial artery and vein: implications for facial transplantation and facial surgery. *Ann Plast Surg* 2011; 67: 184–8.
22. Lengelé B. Le visage, le masque et le temps. Histoire naturelle de l'architecture segmentaire de la face. *Bull Mem Acad R Med Belg* 2001; 156: 377–89.
23. Manchot C. The cutaneous arteries of the human body. New York: Springer Science Business Media; 1983. Cormack GC, Lamberty RGH. The arterial anatomy of skin flaps. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986.
24. Salmon M. Artères de la peau. Paris: Masson et Cie; 1936. 104–116.
25. Cormack GC, Lamberty RGH. The arterial anatomy of skin flaps. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1986.
26. Houseman ND, Taylor GI, Pan WR. The angiosomes of the head and neck: anatomic study and clinical applications. *Plast Reconstr Surg* 2000; 105: 2287–313.
27. Pils U, Anderhuber F. The external nose: the nasal arteries and their course in relation to the nasolabial fold and groove. *Plast Reconstr Surg* 2016; 138: 830.
28. Pils U, Anderhuber F, Neugebauer S. The facial artery-The main blood vessel for the anterior face? *Dermatol Surg* 2016; 42: 203–8.
29. Alferthofer MG et al. The Layered Anatomy of the Nose: An Ultrasound-Based Investigation. *Aesthet Surg J*. 2022 Mar 15; 42(4): 349–357.

Надійшла до редакції 05.10.2023

Прийнята до друку 20.12.2023

Електронна адреса для листування dr.feinendegen@hin.ch

М. О. Чиж¹ <https://orcid.org/0000-0003-0085-296X>
 Г. О. Ковальов¹ <https://orcid.org/0000-0002-5714-6698>
 Г. В. Шустакова² <https://orcid.org/0000-0002-8737-0359>
 Ю. В. Фоменко² <https://orcid.org/0000-0003-3108-8431>
 Е. Ю. Гордієнко² <https://orcid.org/0000-0002-8692-8605>

МЕТОДИКА ТЕПЛОВІЗІЙНОГО КОНТРОЛЮ ТЕМПЕРАТУРНИХ ПОЛІВ НА ШКІРІ ПРИ КРІОАБЛЯЦІЇ

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна
²Фізико-технічний інститут низьких температур імені Б. І. Веркина Національної академії наук України, Харків, Україна

УДК 612.79:57.086.13:621.384.3

М. О. Чиж¹, Г. О. Ковальов¹, Г. В. Шустакова², Ю. В. Фоменко², Е. Ю. Гордієнко²
 МЕТОДИКА ТЕПЛОВІЗІЙНОГО КОНТРОЛЮ ТЕМПЕРАТУРНИХ ПОЛІВ НА ШКІРІ ПРИ КРІОАБЛЯЦІЇ

¹Інститут проблем кріобіології і кріомедицини Національної академії наук України, Харків, Україна

²Фізико-технічний інститут низьких температур імені Б. І. Веркина Національної академії наук України, Харків, Україна

Одним із неінвазивних дистанційних методів інтраопераційного контролю температурного поля є інфрачервона термографія, що реєструє динаміку теплових полів. Мета роботи – розробка тепловізійної методики моніторингу динаміки теплових полів на шкірі у разі короткочасного низькотемпературного впливу квазіточковим кріоаплікатором. За результатами тепловізійних досліджень розроблено методику моніторингу динаміки температурних полів на шкірі у разі низькотемпературного впливу. В роботі описані вимоги до умов тепловізійного обстеження, приведені необхідні технічні параметри обладнання, а також представлено детальний покроковий опис проведення вимірів і кількісного аналізу отриманих результатів.

Ключові слова: інфрачервона термографія, шкіра, кріохірургія, динаміка температурних полів.

UDC 612.79:57.086.13:621.384.3

М. О. Chyzh, H. O. Kovalov, H. V. Shustakova, Yu. V. Fomenko, E. Yu. Gordiyenko

THE PROCEDURE OF THERMAL IMAGING CONTROL OF THE TEMPERATURE FIELDS ON THE SKIN DURING CRYOABLATION

Introduction. In the treatment of malignant skin diseases using the cryosurgical method, the radicality of cryoablation is primarily used, which ensures the patient's recovery and reduces the likelihood of disease recurrence. One of the non-invasive remote methods of intraoperative control of the temperature field is infrared thermography, which records the dynamics of thermal fields that reflect the distribution and activity of internal processes in tissues. **The work aims** to develop a thermal imaging technique for monitoring the dynamics of thermal fields on the skin during short-term low-temperature exposure with a quasi-point cryoapplicator. **Materials and methods.** The technique is based on remote measurement of the intensity of temperature fields on the surface of the skin, finding abnormal areas of these fields and quantitative assessment of the parameters of abnormal areas and their dynamics. Cryodestruction of the skin and underlying tissues was carried out with a quasi-point cryoapplicator cooled by liquid nitrogen, and thermal imaging examination was carried out with an original infrared camera, specially designed for studies of the dynamics of low-temperature thermal fields. **Results and discussion.** Based on the results of thermal imaging studies, a method of monitoring the dynamics of temperature fields on the skin during low-temperature exposure with a quasi-point cryoapplicator has been developed. The work describes the requirements for thermal imaging inspection conditions, provides the necessary technical parameters of the equipment, and also presents a detailed step-by-step description of the measurements and quantitative analysis of the obtained results. **Conclusions.** The methodology can become the basis for developing an appropriate "clinical protocol", the implementation of which in clinical practice will contribute to the improvement of the quality of treatment of patients by increasing the accuracy of diagnosis, prevention of complications and relapses.

Key words: infrared thermography, skin, cryosurgery, dynamics of temperature fields.

Кріодеструкція новоутворень шкіри широко застосовується в дерматології. Під час лікування більше 80 нозологічних форм використовують низькі температури, в тому числі в терапії деяких злоякісних пухлин – базальноклітинних та плоскоклітинних карцином та меланом [1–3]. На перший план у лікуванні злоякісних захворювань шкіри кріохірургічним методом виступає радикальність кріоабляції, що сприяє зменшенню вірогідності появи рецидиву захворювання та є запорукою одужання пацієнта. Обов'язковим етапом у хірургічному лікуванні хворих є планування операції, що включає визначення точних розмірів і форми злоякісного новоутворення за допомогою таких методів

клінічної візуалізації, як УЗД, КТ та МРТ, для окреслення меж кріовпливу з мінімально необхідним захватом ділянки здорових тканин навколо пухлини. Також цей етап включає біопсію тканин – для оцінки температури первинного некрозу, яка залежить від гістологічної природи пухлини, і вибір кріогенної техніки для проведення оперативного втручання [4; 5].

На другому етапі лікування – під час проведення кріохірургічних операцій – ключовим питанням є контроль динаміки температури тканин у зоні кріодеструкції. Хірургам досить складно прогнозувати межі кріонекрозу з метою максимального руйнування патологічно-змінних тканин без зайвої деструкції навколишніх здорових тканин, оскільки наявні клінічні рекомендації щодо кріовпливу не враховують стан шкіри, судинної системи підшкірно-жирової клітковини, локалізації пухлини (наприклад, поблизу великої судини) та інших індивідуальних особливостей пацієнта.

© М. О. Чиж, Г. О. Ковальов, Г. В. Шустакова та ін., 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Інтраопераційний контроль повинен включати як моніторинг руху фронту заморожування, для чого в основному використовується УЗД [1; 5], так і оцінку динаміки температурного поля всередині замороженої зони для контролю миттєвого положення некротичної ізотерми.

На сьогодні загальноприйнятим методом вимірювання температури в біологічних тканинах є контактна термометрія з використанням термопар [3]. Проте застосування контактних термопар повністю не вирішує проблеми контролю температур у зоні кріодеструкції, тому що дозволяє вимірювати температуру лише в окремій точці, а збільшення кількості термопар значно підвищує інвазивність маніпуляції та ризик інфікування. Крім того, неправильно введена термопара в процесі охолодження може дати значну помилку [6], що може призвести до переоцінки розмірів летальної зони і, відповідно, неповної деструкції пухлинної тканини, а наявність проводів термопар в операційному полі ускладнює роботу хірурга.

Тому викликають велику цікавість неінвазивні дистанційні методи інтраопераційного контролю температурного поля [7; 8]. Одним із таких методів є інфрачервона термографія (ІЧТ), що реєструє динаміку теплових полів на поверхні шкіри, які відображають розподіл і активність внутрішніх процесів у підлягаючих тканинах [9]. Обсяг енергії, що випромінюється з поверхні шкіри, безпосередньо залежить від активності кровообігу і інтенсивності метаболізму в тканинах [3].

Для отримання достовірної інформації про внутрішні процеси, які відбуваються в м'яких тканинах, необхідно правильно провести виміри параметрів температурного поля на поверхні шкіри, врахувати вплив навколишнього середовища та інших побічних факторів, а також коректно провести кількісний аналіз цих параметрів та їх змін у часі [10]. Для вирішення цих завдань потрібні відповідні тепловізійні методики, які містять послідовність дій та прийомів проведення тепловізійного обстеження та аналізу отриманих даних. Але на сьогодні не існує стандартів дистанційного вимірювання температурних полів на поверхні шкіри живих об'єктів та кількісної обробки температурних даних. Це є однією із серйозних причин, які обмежують використання унікального неінвазивного термографічного методу в клінічних умовах.

Мета роботи – розробка методики тепловізійного моніторингу динаміки теплових полів на шкірі у разі короткочасного низькотемпературного впливу квазіточковим кріоаплікатором.

Матеріали та методи дослідження. Методика ґрунтується на дистанційному вимірюванні інтенсивності температурних полів на поверхні шкіри, знаходженні аномальних ділянок цих полів і кількісній оцінці параметрів аномальних ділянок та їх динаміки. Методика базується на експериментальних дослідженнях, проведених авторами [11–13], і розроблена за результатами статистичного аналізу отриманих даних. Ці дослідження ґрунтуються на припущенні напівсферичної форми замороженої зони з радіальним розподілом температури та нехтуванні екзотермічними реакціями в тканинах у разі швидкісного та короткочасного

(до 2 хв.) заморожування тканин. Кріодеструкція шкіри і підлеглих тканин здійснювалася квазіточковим кріоаплікатором, що охолоджувався рідким азотом, а тепловоїзійне обстеження – оригінальною інфрачервонною камерою, спеціально розробленою для досліджень динаміки низькотемпературних теплових полів [12].

Результати та їх обговорення.

Методика тепловізійного контролю динаміки температурних полів на шкірі у разі короткочасного низькотемпературного впливу квазіточковим азотним кріоаплікатором in vivo

Призначення

– На передопераційному етапі (етап планування). Методика може бути використана для допоміжної топічної діагностики пухлин м'яких тканин до проведення кріовпливу.

– На інтраопераційному етапі (етап низькотемпературного впливу та нагрівання). Методика може бути використана для контролю динаміки теплових полів на поверхні шкіри, у тому числі моніторингу у реальному часі розмірів та форми ізотерми кромки льоду ($T \approx 0^\circ\text{C}$) та некротичної ізотерми у разі швидкого та короткочасного (до 2 хвилини) охолодження азотним квазіточковим кріоаплікатором.

– На постопераційному етапі (етап одужання). Методика може бути використана для кількісного моніторингу активності загальнопатологічних процесів, виявлення ускладнень ранового процесу, рецидивів пухлини тощо після проведення кріовпливу будь-яким інструментом та параметрами режиму.

– На постклінічному етапі (етап амбулаторний). Методика може бути використана для періодичного контролю теплових полів шкіри у зоні оперативного втручання задля профілактики можливих ускладнень або рецидивів.

1. Вимоги до апаратури та устаткування

Вимірювання теплових полів на шкірі (термографічне обстеження) має проводитися тепловізійною системою, що відповідає вимогам до медичного устаткування згідно з ДСТУ EN 80601-2-59:2015 «Додаткові вимоги щодо безпеки та основних робочих характеристик термографів для скринінгу фебрильної температури тіла людини» [14].

Технічні параметри тепловізора, який може бути використано, мають бути не гірші за параметри, наведені у табл. 1.

Таблиця 1

Технічні параметри тепловізора

Параметри	Показник
Спектральний діапазон, мкм	8–14
Формат зображення, точок, не менш	256 x 256
Температурна чутливість, °C (при 30°C), не більше	0.1
Час кадру, с, не більше	1
Діапазон температур, що вимірюються, °C, не менш	+50...–30
Похибка виміру абсолютної температури, °C (при +30°C), не більш	±0.6
Похибка виміру абсолютної температури, °C (при – 30°C), не більш	±1.0

Багато, щоб за конструкцією тепловізор був мобільним, компактним, з можливістю автономного живлення і закріплення на штативі. Для безпосереднього спостереження на моніторі динаміки теплового поля у реальному часі тепловізор повинен мати вбудований екран або поєднуватися з ПК з можливістю запису на електронний носій окремого файлу (термограми), або масиву послідовних кадрів (термографічного фільму).

Програмне забезпечення (ПЗ) повинне мати зручний набір функцій для керування роботою приладу, забезпечуючи:

- візуалізацію теплового зображення об'єктів у реальному часі;
- автоматичну або ручну настройку фокусу;
- можливість змінювати коефіцієнт випромінювання;
- індикацію абсолютної температури в будь-якій точці теплового зображення;
- зміну активної кольорової палітри;
- ручне або автоматичне керування яскравістю та контрастністю зображення;
- збереження окремих термограм або динамічного фільму на носії інформації;
- швидкий перегляд збережених термограм.

Для подальшого кількісного аналізу теплових зображень ПЗ повинне мати зручний набір функцій, у тому числі:

- можливість зміни коефіцієнта випромінювання;
- можливість вибору різних кольірних палітр;
- автоматичну або ручну установку динамічного діапазону;
- вимір абсолютної температури в будь-якій точці зображення;
- побудову термопрофілів у будь-якій позиції;
- побудову ізотерм;
- маркування і визначення площі ділянки, температура якої більша (менша, дорівнює) заданої;
- автоматичне визначення максимальної, середньої і мінімальної температур виділеного фрагменту.

Із додаткової апаратури і матеріалів, що використовуються під час проведення термографічного обстеження, необхідні: термометр кліматичний для виміру температури повітря у приміщенні з чутливістю $0,1^{\circ}\text{C}$ (типу BEURER HM16); імітатор моделі абсолютно чорного тіла (АЧТ) для поточного тестування тепловізора (наприклад, мідна пластина, покрита сажею, на затиску з відомим коефіцієнтом випромінювання); контактний термометр з чутливістю $0,1^{\circ}\text{C}$ (типу TESTO 905 – T2), закріплений на поверхні АЧТ; штатив для фіксації тепловізора (типу ARSENAL 3750) та фотоапарат (або інший прилад) для отримання фото ділянки інтересу. Фото дозволяє виключити з аналізу ділянки гіпо/гіпертермії, викликані шрамами, родимками та іншими особливостями шкіри, не пов'язаними з патологічним ураженням, що досліджується.

2. Підготовка до вимірів

Термографічне обстеження (крім сесії під час операції) проводять у спеціальному приміщенні (кабінет термографії), що відповідає таким вимогам:

- розмір приміщення не менш 20 м^2 ;
- температура повітря в приміщенні $22\dots 24^{\circ}\text{C}$.

– коефіцієнт випромінювання стін не менш ніж $0,93$ (штукатурка або масляна фарба будь-якого кольору);

– відсутність прямого сонячного випромінювання та джерел тепла або холоду (обігрівачі, кондиціонери тощо).

Термографічне обстеження проводять за стаціонарного температурного режиму, який контролюють виміром у центрі приміщення температури повітря. Режим вважається стаціонарним, якщо упродовж обстеження температура повітря не змінилася в межах чутливості термометра.

Перед термографічним обстеженням пацієнту пропонується посидіти в довільній позі впродовж 15 хвилин з повністю звільненими від одягу ділянкою інтересу та симетричною (контрольною) ділянкою. Під час проведення термографії тварини, що знаходиться у стані неспання, необхідно забезпечити час на її адаптацію до умов термографування, відповідно до видів та індивідуальних особливостей.

3. Проведення вимірів

Термографування проводять впродовж усього лікування через певні інтервали часу*, а саме (обов'язкові сесії):

– **сесія 0** (базова сесія) проводиться до низькотемпературного впливу з метою допоміжної топічної діагностики патологічних уражень м'яких тканин, а також для отримання базового теплового зображення ділянки інтересу для подальшого кількісного аналізу динаміки теплових полів у цій зоні;

– **сесія 1** (протягом низькотемпературного впливу та відігрівання) проводиться з метою контролю динаміки теплових полів на поверхні шкіри, у тому числі моніторингу у реальному часі розмірів та форми ізотермі кромки льоду та некротичної ізотермі;

– **сесії 2...n** (за потребою, наприклад, раз на добу*) проводяться з метою кількісного моніторингу активності загальнопатологічних процесів під час подальшого лікування; частота цих тепловізійних сесій залежить від особливостей перебігу процесу одужання (наявності ускладнень ранового процесу, виявлених рецидивів новоутворень тощо).

*Завдяки тому, що тепловізійне обстеження є цілком безпечним, сесії можна здійснювати так часто, як це потрібно.

Постклінічні тепловізійні сесії проводяться з інтервалом, що визначається відповідно до особливостей випадку.

3.1. Проведення вимірів (сесії 0, 2...n).

На тепловізійних сесіях (0, 2...n) пропонується така послідовність проведення вимірів:

- Вимірюють температуру повітря в центрі приміщення кліматичним термометром.
- Тепловізор вмикають і настраюють відповідно до інструкції з експлуатації.
- У зоні проведення термографії закріплюють модель АЧТ.
- Вимірюють температуру поверхні АЧТ контактним термометром.
- Роблять тестування тепловізора, порівнюючи значення радіаційної температури поверхні АЧТ, що виміряна тепловізором, з вимірами контактного термометра.

– Тепловізор встановлюють на штатив на такій відстані від пацієнта або піддослідної тварини, щоб у полі зору повністю помістилися ділянка інтересу та контрольна ділянка.

– Вибирають зручну палітру.

– Проводять автоматичне або ручне фокусування.

– Отримують і запам'ятовують на карті пам'яті декілька термограм.

– У тому ж ракурсі роблять декілька фото у видимому діапазоні.

Файли термограм, що зберігаються в електронному архіві, несуть повну інформацію про просторовий розподіл теплового поля.

Подальші виміри теплових полів пацієнтів або піддослідних тварин проводять з тієї ж відстані та у тому ж ракурсі впродовж усього курсу лікування.

Після вимірів базової сесії проводять аналіз отриманих термограм, уточнюючи зону майбутнього кріовпливу. Для цього використовують результати передопераційних досліджень іншими методами клінічної візуалізації (КТ, МРТ, УЗД) з визначення форми та об'ємних розмірів ураження (наприклад, новоутворення). Також використовують результати гістологічного дослідження з виявлення типу патологічної тканини для отримання значення $T_{\text{нec}}$ – температури первинного некрозу для такого типу тканини.

Керуючись цими результатами, позначають на термограмі кордон зони майбутнього первинного некрозу (некротичну ізотерму з температурою $T_{\text{нec}}$) у вигляді кола такого діаметра $D_{\text{нec}}$ щоб, по-перше, перекривало всю проекцію утворення на шкіру, і по-друге, його радіус був не менший за максимальну глибину утворення. За потреби додають запас +2...5 мм, відповідно до конкретної клінічної ситуації. Позначають центр кола (точку дотику центру кріоінструмента).

3.2. Проведення вимірів (сесія 1).

Ця тепловізійна сесія проводиться безпосередньо під час кріохірургічної операції. Позначають на шкірі некротичну ізотерму та її центр. (Малюнок на шкірі рисують антисептичним розчином, який буде видно в інфрачервоному діапазоні через різницю коефіцієнтів випромінювання шкіри і розчину).

Після вимірювання температури повітря і тестування параметрів тепловізора (див. п. 3.1) виконують такі кроки:

– На моніторі отримують теплове зображення зони інтересу з окресленою на шкірі некротичною ізотермою.

– Встановлюють курсор на будь-яку точку на ізотермі, яка не буде загороджуватися кріоінструментом під час операції.

– За хвилину до початку кріовпливу починають автоматичний запис термографічного фільму (якщо є така опція) або записують термограми вручну з вибраною частотою.

– Одночасно протягом кріовпливу на моніторі контролюють поточне значення температури.

– Кріовплив припиняють, як тільки температура у вибраній точці досягне заданого значення температури первинного некрозу для такого типу тканини $T_{\text{нec}}$.

Якщо значення некротичної температури такого

типу тканин нижче за мінімальну температуру, яка може бути виміряна тепловізором, $T_{\text{нec}} < -30^{\circ}\text{C}$ (що є можливим для деяких злоякісних новоутворень шкіри), навколо кола некротичної ізотерми відзначаємо коло ізотерми кромки льоду, діаметр якої D_{cr} співвідноситься до діаметра некротичної ізотерми як $D_{\text{cr}} \approx 1.6 D_{\text{нec}}$ для такого режиму кріовпливу [17]. У цьому випадку встановлюємо курсор на ізотерму кромки льоду і припиняємо кріовплив у разі досягнення у точці курсору кріоскопічної температури такого типу тканин ($T_{\text{cr}} \approx 0^{\circ}\text{C}$).

4. Кількісний аналіз термограм

4.1. Аналіз термограм, отриманих на базовій сесії 0.

Кількісний аналіз базових термограм проводять до початку лікування з метою допоміжної топічної діагностики патологічного утворення для уточнення плану кріооперації, а також для отримання базових параметрів, які використовують для аналізу динаміки подальших процесів.

Обробку базових термограм здійснюють за допомогою функцій інтерфейсу користувача програмного забезпечення тепловізора, що використовується.

З електронного архіву завантажують файл з базовою термограмою. За допомогою відповідних функцій програмного забезпечення встановлюють палітру кольору, яскравість, температурний діапазон теплового зображення, виходячи зі зручності сприйняття.

Якщо на термограмі в ділянці патології спостерігається ділянка гіпер-/гіпотермії (рис. 1), її оцінюють за критерієм порушення теплової симетрії (різниця середніх температур досліджуваної зони інтересу T_{ai} (area of interest) і середніх температур симетричної контрольної ділянки такої ж форми і розміру T_{ref}). Для цього на термограмі проводять ось симетрії, виділяють ділянку інтересу та контрольну ділянку, розраховують програмно середню температуру кожної ділянки та обчислюють їх різницю $\Delta(T_{\text{ai}})_0$ (температура ділянки інтересу у відносній шкалі температур на базовій сесії 0, або показник теплової асиметрії):

$$\Delta(T_{\text{ai}})_0 = (T_{\text{ai}})_0 - (T_{\text{ref}})_0, \quad (1)$$

$\Delta(T_{\text{ai}})_0 > 0$ може свідчити про наявність злоякісного новоутворення або запального процесу в ділянці інтересу, $\Delta(T_{\text{ai}})_0 < 0$ – про порушення кровообігу, некроз тканин тощо.

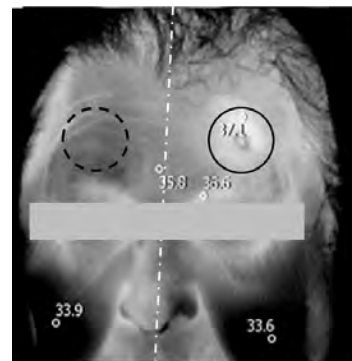


Рис. 1. Приклад первинної топічної діагностики патологічних новоутворень шкіри за критерієм порушення теплової симетрії (базова сесія). Діагноз: Плоскоклітинний рак шкіри чола зліва $T_3N_0M_0$

На рис. 1 наведено приклад аналізу термограми за критерієм порушення теплової симетрії (базова сесія). На термограмі суцільним колом окреслена ділянка інтересу із середньою температурою $T_{ai} = 36,7^{\circ}\text{C}$ і штрих-пунктирним колом – симетрична контрольна (здорова) ділянка лоба із середньою температурою $T_{ref} = 34,5^{\circ}\text{C}$. Тобто тепла асиметрія відповідно (1) дорівнює $\Delta(T_{ai})_0 = 2,2^{\circ}\text{C}$.

Таким чином, користуючись результатами базової сесії, здійснюють допоміжну топічну діагностику новоутворень/уражень. Теплове зображення патологічного утворення м'яких тканин більше його видимої ділянки, позаяк містить тепловий відбиток на шкірі його внутрішньої частини. Це дозволяє уточнити дійсний розмір ураження, включаючи підшкірні відгалуження, а також зони некрозу, порушення кровообігу, запалення тощо, які оточують видиму частину ураження і не виявляються методами МРТ, КТ та УЗД. Таким чином, тепловізійна топічна діагностика дає можливість уточнити зону кріохірургічного втручання і тактику операції.

Якщо на термограмі спостерігається ділянка гіпер-/гіпотермії, а контрольну ділянку за критерієм теплової асиметрії вибрати неможливо (наприклад, ділянка інтересу поблизу осі симетрії), вибирають як контрольну ділянку довільної форми і розміру у межах здорових тканин і порівнюють температуру ділянки інтересу із середньою температурою у контрольній області [15].

Якщо ділянка інтересу розташована поблизу осі симетрії, контрольну ділянку можна вибрати також у прилеглих здорових тканинах, але не ближче ніж 3 см від межі наявного або можливого запального процесу.

4.2. Аналіз термограм, отриманих на сесії 1.

Метою є отримання кількісної інформації про динаміку температурних полів у ділянці інтересу та у будь-якій точці поверхні об'єкта протягом кріовпливу, відтавання та подальшого відігрівання.

Аналіз серії послідовних термограм (термографічного фільму) здійснюють за допомогою функцій інтерфейсу користувача програмного забезпечення тепловізора, що використовується, причому кожен кадр фільму являє собою окрему термограму, яку кількісно аналізують, як було описано вище. Кожна така термограма зафіксована у певний момент циклу охолодження/відігрівання тканин, тому містить інформацію про динаміку температурних полів у ділянці інтересу та у контрольній ділянці. На рис. 2 наведено приклад отримання інформації про просторові та часові зміни розподілу температури на поверхні шкіри через функцію «температурний профіль» [13]. Профілі (рис. 2) є результатом аналізу термограм, записаних через 1, 4 та 25 с після припинення кріовпливу тривалістю 1 хв. На вставці наведено термограму (через 4 с) з відзначеними на ній контрольною ділянкою (пунктирне коло) та термопрофілем (стрілка), на вставці праворуч – збільшене теплове зображення зони кріоабляції через 1 с після припинення кріовпливу. Ці дані отримано з використанням спеціального тепловізора з розширеним діапазоном температур, що вимірюються.

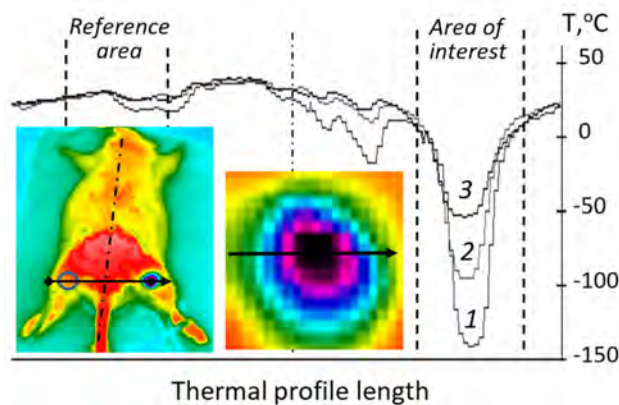


Рис. 2. Температурні профілі через ділянку інтересу (кріовпливу) та контрольну ділянку через 1 с (1), 4 с (2) та 25 с (3) після припинення кріовпливу тривалістю 1 хв. На вставці – термограма з відзначеною контрольною ділянкою (коло) та вказаним стрілкою термопрофілем (ліворуч) і збільшене теплове зображення зони абляції через 1 с після припинення кріовпливу

4.3. Аналіз термограм, отриманих на сесіях 2...n.

Аналіз проводять з метою регулярного кількісного контролю післяопераційної активності загальнопатологічних процесів (від кріовпливу до клінічного одужання) та з метою виявлення можливих ускладнень, рецидиву новоутворень тощо (постклінічний період).

Після завантаження файлу з термограмою, отриманою на поточній сесії j , та встановлення палітри, яскравості і температурного діапазону теплового зображення (див. вище) виконують такі кроки:

– Відзначають на термограмі ті ж самі за формою і розмірами ділянку інтересу та контрольну ділянку, що були відзначені на базовій сесії.

– Вимірюють середні температури цих ділянок і обчислюють аналогічно (1) показник теплової асиметрії (або температуру ділянки інтересу у відносній шкалі температур $\Delta(T_{ai})_j$)

$$\Delta(T_{ai})_j = (T_{ai})_j - (T_{ref})_j \quad (2)$$

Обчислюють показник динаміки температури ділянки інтересу поточної сесії стосовно базової, як:

$$\delta(T_{ai})_j = \Delta(T_{ai})_j - \Delta(T_{ai})_0 \quad (3)$$

За значенням $\delta(T_{ai})_j$ та результатами інших методів клінічної візуалізації та клінічних показників роблять висновок про стан тканини в ділянці інтересу (наявність запалення, порушення кровообігу, некрозу, рецидиву новоутворення тощо). Процедуру повторюють на кожній сесії.

Висновки.

1. Представлена тепловізійна методика є вибудованою системою способів і прийомів, що дозволяють вирішувати конкретне завдання – моніторинг динаміки теплових полів на шкірі у разі короткочасного (до 2 хв.) кріохірургічного лікування патологій м'яких тканин квазіточковим кріоаплікатором. Методика містить вимоги до обладнання, правила підготовки та проведення вимірювань, а також алгоритм кількісного аналізу отриманих даних, що дозволяє коректно виконувати багаторазове тепловізійне обстеження пацієнта або піддослідної тварини.

2. Методика дозволяє здійснювати: допоміжну тепліну діагностику уражень м'яких тканин; кількісну оцінку активності загальнопатологічних процесів, що виникають у разі уражень м'яких тканин; інтраопераційний моніторинг теплових полів шкіри, у тому числі моніторинг руху кромки та некротичної ізотерми; періодичний (у тому числі амбулаторний) контроль теплових полів шкіри в зоні оперативного втручання задля профілактики можливих ускладнень.

3. Методика може стати основою для розробки відповідного «клінічного протоколу», впровадження якого у клінічну практику сприятиме покращенню якості

лікування пацієнтів за рахунок підвищення точності діагностики, попередження ускладнень і рецидивів. Також можна очікувати зниження витрат на лікування пацієнтів через зменшення потреби у вартісному діагностичному обладнанні.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота виконана за підтримки гранту Національного фонду досліджень України «Тепловізійне дослідження м'яких тканин з термічною травмою та математичне моделювання процесів, що її супроводжують». Державний реєстраційний номер проекту: 0123U103506.

ЛІТЕРАТУРА

1. Abramovits W, Graham G, Har-Shai Ya, Strumia R. Dermatological cryosurgery and cryotherapy. London: Springer. 2016. 758 p. DOI: <https://doi.org/10.1007/978-1-4471-6765-5>
2. Chyzh MO, Belochkina IV, Hladkykh FV. Cryosurgery and physical medicine in treatment of cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2021; 29(2): 127–149. Available from: <https://ukroj.com/index.php/journal/article/view/93>.
3. Zimmerman EE, Crawford P. Cutaneous cryosurgery. *Am. Fam. Physician*, 86 (2012) 1118–1124. Available from: <https://www.aafp.org/afp/2012/1215/p1118.html>.
4. Chizh NA. Endoscopic Cryosurgery. *Probl Cryobiol Cryomed* 2017; 27(1): 03–18. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo27.01.003>.
5. Pasquali P. Cryosurgery. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2015. 315 p.
6. Hoffmann NE, Bischof JC. Cryosurgery of normal and tumor tissue in the dorsal skin flap chamber: Part I-thermal response, *J Biomech Eng*. 2001; 123: 301–9. DOI: <https://doi.org/10.1115/1.1385838>.
7. Lutz NW, Bernard V. Contactless thermometry by MRI and MRS: advanced methods for thermotherapy and biomaterials. *iScience*. 2020; 23: e101561, DOI: <https://doi.org/10.1016/j.isci.2020.101561>.
8. Overduin CG, Fütterer JJ, Scheenen TWJ. 3D MR thermometry of frozen tissue: feasibility and accuracy during cryoablation at 3T. *J. Magn. Reson. Imag*. 2016; 44: 1572–1579. DOI: <https://doi.org/10.1002/jmri.25301>.
9. Diakides NA, Bronzino JD. Medical infrared imaging. New York: CRC Press; 2007. 448 p.
10. Kiporenko PV, Gordiyenko EYu, Fomenko YuV, Shustakova GV. The procedure for measurement of the human temperature field dynamics. *Ukrainian Metrological Journal*. 2018; 3: 62–6. DOI: <https://doi.org/10.24027/2306-7039.3.2018.153131>.
11. Glushchuk NI, Gordiyenko EYu, Fomenko YuV, Shustakova GV, Miroshnichenko LG, Kolotilov NN. The Results of the Study of Human Anomalous Thermal Fields under Irradiation. *Sci Innov*. 2017; 13(2): 43–52. DOI: <https://doi.org/10.15407/scine13.02.043>.
12. Kovalov GO, Gordiyenko EYu, Fomenko YuV, Shustakova GV, Kiporenko PV, Olefirenko OO. Dynamics of freezing and warming of soft tissues with short-term effect on skin with cryoapplicator. *Probl Cryobiol Cryomed*. 2020; 30(4): 359–68. DOI: <https://doi.org/10.15407/cryo30.04.359>.
13. Kovalov GO, Shustakova GV, Gordiyenko EYu, Fomenko YuV, Glushchuk MI. Infrared thermal imaging controls freezing and warming in skin cryoablation. *Cryobiology*. 2021; 103: 32–8. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2021.09.014>.
14. Вироби медичні електричні (1) Додаткові вимоги щодо безпеки та основних робочих характеристик термографів для скринінгу фебрильної температури тіла людини. ДСТУ EN 80601-2-59:2015. 2015. Available from: https://www.dls.gov.ua/wp-content/uploads/2020/02/16088-dn_20200120_117_dod_3.pdf.
15. Cohen EEW, Ahmed O, Kocherginsky M, Shustakova G, Kistner-Griffin E, Salama JK et al. Study of functional infrared imaging for early detection of mucositis in locally advanced head and neck cancer treated with chemoradiotherapy. *Oral oncol*. 2013; 49 (10): 1025–1031. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2013.07.009>.

Надійшла до редакції 14.11.2023 р.

Прийнята до друку 20.12.2023 р.

Електронна адреса для листування n.chizh@ukr.net

УДК 543.632 : 546.284'161-32 : 547.82

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-18>

I. О. Шишкін <https://orcid.org/0000-0002-5662-6374>
О. В. Нікітін <https://orcid.org/0000-0002-2173-0796>
В. О. Гельмбольдт <https://orcid.org/0000-0001-8492-964X>

ІДЕНТИФІКАЦІЯ АМОНІЄВИХ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 543.632 : 546.284'161-32 : 547.82

I. О. Шишкін, О. В. Нікітін, В. О. Гельмбольдт

ІДЕНТИФІКАЦІЯ АМОНІЄВИХ ГЕКСАФТОРОСИЛКАТІВ З ВИКОРИСТАННЯМ ХІМІЧНИХ МЕТОДІВ АНАЛІЗУ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Метою роботи було дослідження можливостей методів хімічного аналізу для ідентифікації потенційних антикарієсних агентів – 3-гідроксиметил-, 4-гідроксиметилпіридинію, 2-карбоксиметилпіридинію та октенідинію гексафторосилкатів (I-IV відповідно).

Процедури аналізу включали ідентифікацію піридинового циклу, гідроксиметильної та карбоксильної груп, гексафторосилкатного аніону у складі I-IV. Використовували 1%-ві водні та метанольні розчини I-IV. Встановлено, що для ідентифікації I-IV може бути використана реакція розкриття піридинового циклу з наступним підтвердженням утворення похідного глутаконового альдегіду та реакції із загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами. Ідентифікацію аніону SiF_6^{2-} здійснювали за стандартними реакціями на фторид-іоні з урахуванням його гідролізу у розведених водних розчинах з утворенням фторид-іонів. Виявлено деякі характерні реакції ідентифікації солей, зокрема реакції утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеолінами, які екстрагуються хлороформом.

Ключові слова: амонієві гексафторосилкати, антикарієсні агенти, ідентифікація

UDC 543.632 : 546.284'161-32 : 547.82

I. O. Shyshkin, O. V. Nikitin, V. O. Gelmboldt

IDENTIFICATION OF AMMONIUM HEXAFLUOROSILCATES USING CHEMICAL METHODS OF ANALYSIS

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

Research goal. The aim of the work is to investigate the possibilities of chemical analysis methods for the identification of potential anti-carries agents – 3-hydroxymethyl-, 4-hydroxymethylpyridinium, 2-carboxymethylpyridinium and octenidinium hexafluorosilicates (I-IV, respectively).

Materials and methods. Compounds I-IV were synthesized earlier. It involved general alkaloid precipitation reagents, benzidine, 2,4-dinitrochlorobenzene, tropeolin 00, 000, iron (III) chloride, nickel (II) chloride, cobalt (II) nitrate – commercial preparations.

Results and discussion. The analysis procedures included the identification of the pyridine ring, hydroxymethyl and carboxyl groups, hexafluorosilicate anion in I-IV. 1% aqueous and methanolic solutions of I-IV were used. It was established that the reaction of the opening of the pyridine ring can be used for the identification of I-IV, followed by the confirmation of the formation of the derivative glutaconaldehyde and the reaction with general alkaloid precipitation reagents. Identification of the SiF_6^{2-} anion was carried out following standard reactions on the fluoride ion, taking into account its hydrolysis in dilute aqueous solutions with the formation of fluoride ions. Some characteristic reactions of identification of salts were revealed, in particular reactions of the formation of ionic associates with azo dyes tropeolins, which are extracted with chloroform.

Key words: ammonium hexafluorosilicates, anti-carries agents, identification.

Вступ. Нині фторидна терапія розглядається як найбільш ефективний та безпечний метод лікування та профілактики карієсу [1, 2]. В останнє десятиліття як перспективні антикарієсні агенти активно вивчаються амонієві гексафторосилкати (АГФС) [3, 4, 5], які мають певні переваги порівняно з використовуваними в стоматологічній практиці фторидними препаратами [6]. Відомі процедури ідентифікації АГФС на прикладі цетилпіридинію гексафторосилкату [7] та гексафторосилкатів з іншими типами амонієвих катіонів [4] звичайно використовують фізико-хімічні методи аналізу: визначення спектральних характеристик (УФ-, ІЧ-, ЯМР ^1H -, ^{19}F -спектри), темпера-

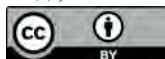
тури плавлення, термогравіметричний аналіз. При цьому методи класичного хімічного аналізу для ідентифікації АГФС практично не використовувалися, незважаючи на простоту відповідних експериментальних методик та доступність вихідних реагентів.

Мета роботи – демонстрація можливостей методів хімічного аналізу для ідентифікації синтезованих раніше потенційних антикарієсних агентів – 3-гідроксиметил-, 4-гідроксиметилпіридинію, 2-карбоксиметилпіридинію та октенідинію гексафторосилкатів.

Матеріали та методи дослідження. Об'єкти дослідження – АГФС із заміщеними катіонами піридинію і N-алкілпіридинію (дикатіон октенідину), які були синтезовані раніше як потенційні антикарієсні агенти: 3-гідроксиметилпіридинію гексафторосилкату моногідрат (**I**) [8], 4-гідроксиметилпіридинію гексафторосилкат (**II**) [9], 2-карбоксиметилпіри-

© I. О. Шишкін, О. В. Нікітін, В. О. Гельмбольдт, 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



нію гексафторосилікат (III) [10] та октенідину гексафторосилікат (IV) [11].

Реактиви – тропеолін 000 («ч.д.а.»), реактив Люголя («ч.д.а.»), реактив Драгендорфа («ч.д.а.»), реактив Марме («ч.д.а.»), реактив Неслера («ч.д.а.»), кислота фосфорномолібденова («ч.д.а.»), кислота фосфорновольфрамова («ч.д.а.»), кислота пікринова («ч.д.а.»), бензидин («ч.д.а.»), 2,4-динітрохлорбензен («ч.»), анілін («ч.»), заліза (III) хлорид («ч.»), нікелю (II) хлорид («ч.»), кобальту (II) нітрат – від українських виробників, тропеолін 00 («ч.») – «Сметарол» (Чеська Республіка).

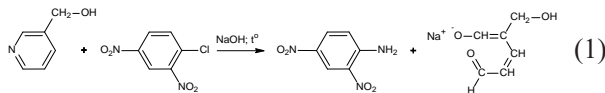
Робочі розчини були приготовлені відповідно до Державної фармакопеї України, статті «Реактиви» [12].

Розчинники – вода дистильована та метанол (комерційний реактив, не піддавався додатковому очищенню).

Результати дослідження та їх обговорення. Експерименти щодо розробки хімічних методів аналізу гексафторосилікатів I-IV були поділені на дві загальні групи: перша група – ідентифікація катіонів, друга – ідентифікація гексафторосилікатного аніону. Залежно від будови катіону експерименти включали ідентифікацію піридинового (I-IV) і гідроксиметильного фрагментів (I, II) та карбоксиметильного фрагмента (III).

Завдяки добрій розчинності у воді та спиртах було вирішено використовувати водні та метанольні розчини відповідних АГФС. Так були приготовлені розведені 1 %-ві водні та метанольні розчини I-IV.

Для ідентифікації піридинового циклу у складі катіонів солей I-IV була використана реакція Кьоніга – розкриття циклу за участю 2,4-динітрохлорбензену з наступним підтвердженням утворення похідного глутаконового альдегіду [13, 14]. Зокрема, у типовому прикладі до 10 мл водного розчину I додали 5 мл розчину 2,4-динітрохлорбензену та 2 мл розчину натрію гідроксиду; під час кип'ятіння спостерігається поява жовтого забарвлення:



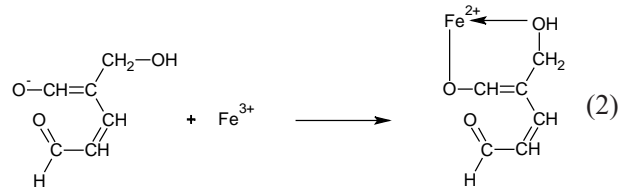
В аналогічних умовах були проведені реакції розкриття циклу за участю солей II-IV. Відповідні результати проведення реакції розкриття піридинового циклу у складі катіонів солей I-IV наведені у табл. 1.

Таблиця 1

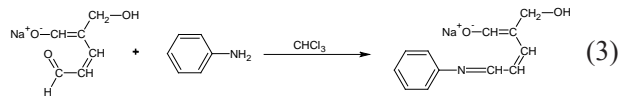
Результати реакції розкриття піридинового циклу у розчинах солей I-IV за участю 2,4-динітрохлорбензену

Досліджувана сіль	Аналітичний ефект (водний розчин)	Аналітичний ефект (метанольний розчин)
I	Жовте забарвлення	Яскраво-оранжеве забарвлення
II	Лимонно-жовте забарвлення	Жовте забарвлення
III	Жовте забарвлення	Яскраво-жовте забарвлення
IV	Яскраво лимонно-жовте забарвлення	Оранжеве забарвлення

Отриманий у результаті реакції (1) розчин розділили рівною кількістю на п'ять пробірок. Для підтвердження появи похідної глутаконового альдегіду використовували реакції із заліза (III) хлоридом (2), кобальту (II) нітратом і нікелю (II) хлоридом при додаванні в розчині по 1 мл розчину відповідного реагенту:



Аналітичним результатом взаємодії продукту розкриття циклу у розчинах солі I із зазначеними реагентами є поява цегляно-червоного (FeCl₃), жовто-зеленого (Co(NO₃)₂), яскраво зеленого (NiCl₂) забарвлення реакційного розчину. Похідне глутаконового альдегіду, що утворилось у лужному середовищі, в присутності хлороформу вступає в реакцію конденсації з аніліном з утворенням азометинового барвника (3), який забарвлює хлороформний шар у темно-жовтий колір:



У табл. 2 представлені аналітичні результати реакції взаємодії продуктів розкриття піридинового циклу у розчинах солей I-IV із солями важких металів та аніліну, на рис. 1 (а, б, в) – відповідні кольорові реакції утворення глутаконового альдегіду та його взаємодії із солями важких металів та аніліну на прикладі солей I-III в метанольних розчинах.

Таблиця 2

Аналітичні результати взаємодії продуктів розкриття піридинового циклу у розчинах солей I-IV із солями важких металів та аніліну

Реагент	Аналітичний ефект (водний розчин)	Аналітичний ефект (метанольний розчин)
Сіль I		
FeCl ₃	Цегляно-червоне забарвлення та червоний осад	Світло-червоне забарвлення
Co(NO ₃) ₂	Жовто-зелене забарвлення та брудно-зелений осад	Темно-зелена завись
NiCl ₂	Яскраво-зелене забарвлення	Жовто-зелене забарвлення
Анілін	Темно-жовте забарвлення	Зміни забарвлення не спостерігалось
Сіль II		
FeCl ₃	Червоне забарвлення розчину та утворення осаду бурого кольору	Оранжеве забарвлення
Co(NO ₃) ₂	Жовтувате забарвлення та осад сіро-зеленого кольору	Брудно-зелене забарвлення
NiCl ₂	Яскраве сіро-зелене забарвлення розчину	Яскраве лимонно-жовте забарвлення
Анілін	Темно-жовте забарвлення	Темно-жовте забарвлення
Сіль III		
FeCl ₃	Червоне забарвлення осаду та утворення оранжево-бурого осаду	Яскраво-червоне забарвлення
Co(NO ₃) ₂	Темно-зелене забарвлення розчину та осад темно-зеленого кольору	Яскраве брудно-зелене забарвлення
NiCl ₂	Неоново-зелене забарвлення з каламуттю	Неоново-зелене забарвлення
Анілін	Світло-жовте забарвлення	Зміни забарвлення не спостерігалось
Сіль IV		
FeCl ₃	Червоне забарвлення розчину та утворення червоного осаду	Оранжеве забарвлення
Co(NO ₃) ₂	Смарагдово-зелене забарвлення	Чорно-зелене забарвлення
NiCl ₂	М'ятно-зелене забарвлення	Жовтувате-зелене забарвлення
Анілін	Мутно-жовте забарвлення	Зміни забарвлення не спостерігалось

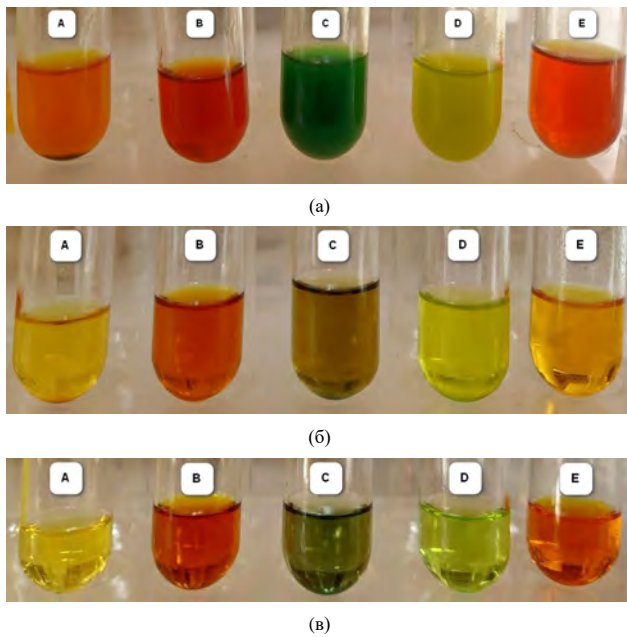


Рис. 1. Утворення глутаконового альдегіду (А) і продуктів його взаємодії із заліза (ІІІ) хлоридом (В), кобальту (ІІ) нітратом (С), нікелю (ІІ) хлоридом (D), аніліном (Е): а – в метанольному розчині солі І; б – в метанольному розчині солі ІІ; в – в метанольному розчині солі ІІІ

Для ідентифікації піридинового фрагменту за наявності третинного атому нітрогену у солях **I-IV** можуть бути у принципі також використані реакції з загально-алкалоїдними осаджувальними реактивами [13]. Аналітичні результати реакцій солей **I-IV** з загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами у водному та метанольному середовищах наведено у табл. 3.

Як впливає з даних табл. 3, у випадку реакцій солей **I-IV** з розчином пікринової кислоти досить очікувано з'являється, як правило, жовте забарвлення або утворюються жовті осаді різних відтінків. Аналогічний ефект спостерігається для реакцій солей **I-IV** із фосфорно-молібденовою кислотою. Специфічними можна визнати реакції солей **I** і **II** з розчинами кислот фосфорновольфрамової та фосфорномолібденової. У разі додавання до 2 мл водних розчинів **I** і **II** 1 мл кислоти фосфорновольфрамової утворюються білі аморфні осаді (табл. 3). У разі додавання таких самих об'ємів реактиву кислоти фосфорномолібденової до розчинів **I** і **II** утворюються блідо-жовті осаді, які, на відміну від осадів з кислотою фосфорновольфрамовою, дуже легко розчинні в хлороформі.

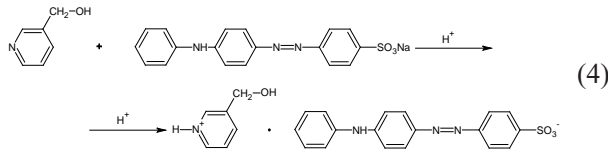
Відзначимо, що одним із найбільш цікавих результатів ідентифікації вивчених АГФС є характерна реакція, яку можна використовувати для розділення солей похідних піридину з ізомерними катіонами – утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеолінами,

Таблиця 3

Аналітичні результати реакцій солей I-IV із загальноалкалоїдними осаджувальними реактивами

Реактив	Досліджувана сіль	Аналітичний ефект (водний розчин)	Аналітичний ефект (метанольний розчин)
Люголя	I	Коричневий осад	Оранжеве забарвлення
	II	Цегляно-червоний осад	Світло-червоне забарвлення
	III	Бурий осад	Жовте забарвлення та білий осад
	IV	Коричневий осад	Оранжеве забарвлення та коричнево-зелені кристали
Драгендорфа	I	Червоне забарвлення та цегляно-червоний осад	Не виявлено
	II	Червоне забарвлення та цегляно-червоний осад	Не виявлено
	III	Не виявлено	Не виявлено
	IV	Бурий осад	Яскраво оранжевий осад та темно-зелені голчасті кристали
Марме	I	Не виявлено	Не виявлено
	II	Не виявлено	Не виявлено
	III	Не виявлено	Не виявлено
	IV	Білий осад	Білий осад
Пікринова кислота	I	Яскраво-жовтий кристалічний осад	Не виявлено
	II	Яскраво-жовтий кристалічний осад	Жовте забарвлення та білий осад
	III	Мутно-білий осад	Жовте забарвлення та білий осад
	IV	Яскраво-жовте забарвлення та жовтий осад	Лимонно-жовте забарвлення та яскраво-жовтий осад
Фосфорно-молібденова кислота	I	Блідо-жовтий осад	Не виявлено
	II	Блідо-жовтий осад	Не виявлено
	III	Блідо-жовтий осад	Не виявлено
	IV	Лимонно-жовтий осад	Зелено-жовте забарвлення
Фосфорно-вольфрамова кислота	I	Білий аморфний осад	Не виявлено
	II	Білий аморфний осад	Не виявлено
	III	Білий аморфний осад	Не виявлено
	IV	Сірий осад	Сіро-білий осад з коричневим відтінком

які екстрагуються хлороформом. Так, при додаванні до 2 мл водного розчину **I** 4 мл розчину тропеоліну 00 (4) і 1 мл хлороформу, при струшуванні протягом 5 хвилин, водний шар забарвлюється в яскраво жовтий колір, а хлороформний шар – в жовтий колір з коричнево-бурими плямами (рис. 2, А):



Свою чергу, в аналогічних умовах взаємодія солі **II** з тропеоліном 00 супроводжується забарвленням водного шару у яскраво оранжевий колір, який з часом темнішає, а хлороформного шару – у темно-темно-зелений колір із золотистими лусками (рис. 2, В).



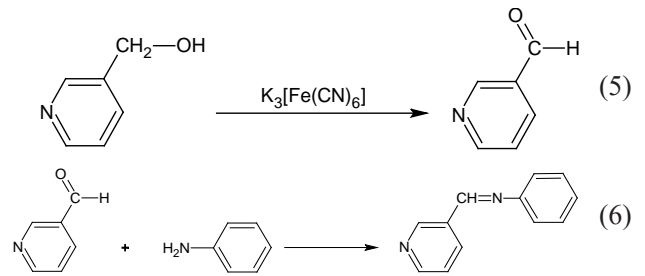
Рис. 2. Аналітичний ефект взаємодії водних розчинів **I** (А) і **II** (В) з тропеоліном 00

Щодо реакції утворення асоціату солі **III** з тропеоліном 00, то у водному середовищі при додаванні до 4 мл розчину **III** 4 мл тропеоліну 00 і 5 мл хлороформу, при струшуванні протягом 5 хвилин водний шар набував яскраво-червоного кольору, а хлороформний шар – зеленого з чорними плямами та чорне кільце на розділі фаз. У метанольному середовищі спостерігалась поява темно-червоного забарвлення.

Взаємодія водного розчину солі **IV** з тропеоліном 00 у присутності хлороформу призводить до таких аналітичних ефектів: водний шар забарвлюється в лимонно-жовтий колір, а хлороформний шар – оранжевий з чорними лусками; з тропеоліном 000 – водний шар забарвлюється у світло-оранжевий, а хлороформний – яскраво-малиновий колір та на розділі фаз спостерігається утворення кільця яскраво-оранжевого кольору.

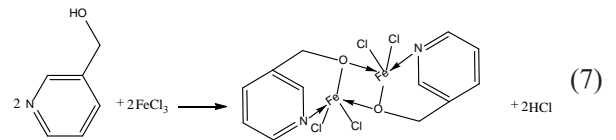
Для ідентифікації гідроксиметильної групи у складі катіонів солей **I** і **II** використовували реакції, які базуються на процесах окиснення-відновлення та на кислотних властивостях гідроксильної групи [13, 14]. Як окисник використовували калію гексаціаноферат (III): цей реагент може окиснювати гідроксиметильну групу до альдегідної, яку, у свою чергу, можна ідентифікувати за реакцією утворення основи Шиффа. В експерименті при додаванні до 2 мл водного розчину **I** 2 мл калію гексаціаноферату (III) при кип'ятінні з'являється зелене забарвлення (5), яке при подальшому додаванні

5–6 крапель аніліну змінюється на буре, що може бути зумовлене утворенням азометинового барвника (6):



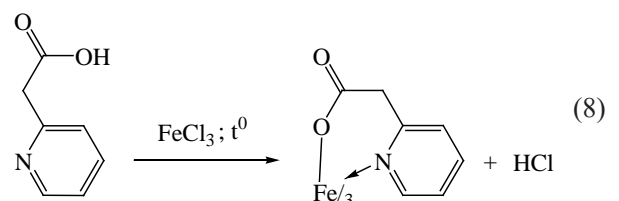
Аналогічний експеримент за участю водного розчину **II** привів до утворення азометинового барвника жовто-зеленого кольору та осаду.

Кислотні властивості гідроксиметильної групи були використані у реакціях солей **I** і **II** з заліза (III) хлоридом при кип'ятінні. Зокрема, до 2 мл водного розчину **I** додавали 1 мл заліза (III) хлориду (7) при нагріванні на водяній бані – спостерігалось утворення жовтого кристалічного осаду:



При використанні реакції метанольного розчину солі **II** із заліза (III) хлоридом при кип'ятінні спостерігалась поява темно-оранжевого забарвлення та утворення бурого аморфного осаду; при додаванні натрію гідроксиду розчин знебарвлюється.

Для ідентифікації карбоксиметильної групи у складі катіону солі **III** були використані реакції утворення забарвлених солей важких металів за участю карбоксильної групи [13, 14]. Так, за реакцією водного розчину **III** із заліза (III) хлоридом при кип'ятінні на водяній бані (8) спостерігали забарвлення розчину у світло-жовтий колір та утворення світло-жовтого кристалічного осаду:

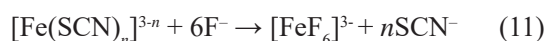


При додаванні натрію гідроксиду розчин знебарвлюється.

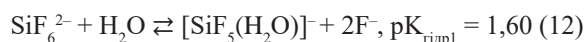
Ідентифікацію гексафторосилікатного аніону у складі солей **I-IV** здійснювали за реакціями білого помутніння за рахунок утворення кальцію фториду (9) та плюмбуму (II) фториду (10) при взаємодії водних розчинів **I-IV** з розчинами кальцію хлориду та плюмбуму (II) ацетату [13]. Поряд із фторидами кальцію та плюмбуму є ймовірність утворення гексафторосилікату кальцію за рахунок часткового гідролізу досліджуваних солей:



а також за реакцією знебарвлення комплексу заліза (III) тіоціанату інтенсивного криваво-червоного кольору в результаті утворення безбарвного заліза (III) фториду (11) [13]:



Факт можливості використання реакцій (9) – (11) для ідентифікації аніону SiF_6^{2-} пов'язаний з реалізацією у водних розчинах I-IV процесів гідролізу (12), (13) [15, 16] з вивільненням фторид-іонів:



Більш специфічною реакцією виявилась реакція I-IV з лужним розчином бензидину. Зокрема, при нагріванні водного та спиртового розчинів I з розчином бензидину спостерігалась поява коричневого забарвлення. У випадку IV (водного розчину) взаємодія з лужним розчином бензидину при нагріванні призводила до появи коричневого забарвлення розчину з чорними

лустинками, який знебарвлюється при додаванні кислоти хлористоводневої.

Висновки.

1. Показано можливість використання методів хімічного аналізу для ідентифікації потенційних антикарієсних агентів – амонієвих гексафторосилікатів із заміщеними катіонами піридинію.

2. В експериментах використовували 1 %-ві водні та метанольні розчини амонієвих гексафторосилікатів, процедури аналізу включали ідентифікацію піридинового циклу, гідроксиметильної та карбоксильної груп, гексафторосилікатного аніону.

3. Виявлено деякі характерні реакції ідентифікації солей, зокрема реакції утворення іонних асоціатів з азобарвниками тропеолінами, які екстрагуються хлороформом.

Автори щиро вдячні д. хім. н., професору Хоме Р.С. (Одеський національний університет ім. І.І. Мечникова) за корисне обговорення результатів роботи та конструктивну критику.

ЛІТЕРАТУРА

1. O'Mullane DM, Baez RJ, Jones S, et al. Fluoride and oral health. *Community Dental Health*. 2016; 33: 1-31. doi:10.1922/CDH_3707O'Mullane31
2. Whelton HP, Spencer AJ. Fluoride revolution and dental caries: Evolution of policies for global use. *J Dent Res*. 2019; 98 (8): 837-846. <https://doi.org/10.1177/0022034519843495>
3. Gelmboldt V.O., Anisimov V.Yu. Ammonium hexafluorosilicates: a new type of anti-caries agents. *Pharm journal*. 2018; (5-6): 48-69. DOI:10.32352/0367-3057.5-6.18.04 (in Ukrainian)
4. Gelmboldt VO, Kravtsov VCh, Fonari MS. Ammonium hexafluoridosilicates: Synthesis, structures, properties, applications. *J Fluorine Chem*. 2019; 221 (5): 91-102. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2019.04.005>
5. Politz AR, Scott L, Montz H. Ammonium hexafluorosilicate: A prospective alternative to silver diamine fluoride. Undergraduate Research Scholars Program. 2020. <https://hdl.handle.net/1969.1/189278>
6. Duffin S., Duffin M., Grootveld M. Revisiting fluoride in the twenty-first century: Safety and efficacy considerations. *Front Oral Health*. 2022; 3: 873157. <https://doi.org/10.3389/froh.2022.873157>
7. Gelmboldt VO, Anisimov VYu, Bezv NYu, Georgiyants VA. Development of methods for identification of cetylpyridinium hexafluorosilicate. *Der Pharma Chemica*. 2016; 8 (1): 169-173. <http://derpharmachemica.com/archive.html>
8. Gelmboldt VO, Anisimov VYu, Shyshkin IO, Fonari MS, Kravtsov VCh. Synthesis, crystal structures, properties and caries prevention efficiency of 2-, 3-, 4-carboxymethylpyridinium hexafluorosilicates. *J Fluorine Chem*. 2018; 205 (1): 15-21.
9. Gelmboldt VO, Shyshkin IO, Anisimov VYu, Fonari MS, Kravtsov VCh. Bis(3-hydroxymethylpyridinium) hexafluorosilicate monohydrate as a new potential anticaries agent: Synthesis, crystal structure and pharmacological properties. *J Fluorine Chem*. 2020; 235: 109547. <https://doi.org/10.1016/j.jfluchem.2020.109547>
10. Gelmboldt VO, Shyshkin IO, Fonari MS, Kravtsov VCh. Synthesis, crystal structure and some properties of 4-hydroxymethylpyridinium hexafluorosilicate. *J Struct Chem*. 2019; 60 (7): 1150-1155. <https://doi.org/10.1134/S0022476619070175>
11. Gelmboldt VO, Anisimov VYu, Shyshkin IO. Synthesis of octenidine hexafluorosilicate as new potential caries preventive and antibacterial agent. *Pharm rev*. 2017; (3): 13-16 (in Ukrainian). <https://doi.org/10.11603/23120967.2017.3.7870>
12. State Pharmacopoeia of Ukraine: in 3 vol. / State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products". 2nd edition Kharkiv: State enterprise "Ukrainian Scientific Pharmacopoeia Center for the Quality of Medicinal Products". 2016. (in Ukrainian).
13. Pharmaceutical chemistry: textbook. for higher pharmacy students education closing and pharmacy Ph.D. honey. education closing III-IV levels of accreditation / in general ed. P.O. Bezugly. 3rd ed., revised, revised. Vinnytsia: Nova Kniga, 2017. 456 p. (in Ukrainian)
14. Pharmaceutical chemistry. Analysis of medicinal products by functional groups: teaching. manual / O.O. Tsurkan, I.V. Nizhenkovska, O.O. Hlushchenko. 3rd ed. K.: VSV "Medicine", 2019. 152 p. (in Ukrainian)
15. Urbansky ET. Fate of fluorosilicate drinking water additives. *Chem Rev*. 2002; 102: 2837-2854. <https://doi.org/10.1021/cr020403c>
16. Chebotarev O.M. Acid-base equilibria in silicic hydrofluoric acid solutions and their ionic-molecular composition. *ONU Bulletin. Chemistry*. 2003. V. 8, No 7. P.46-71.

Надійшла до редакції 07.12.2023 р.

Прийнята до друку 26.12.2023 р.

Електронна адреса для листування shishkinivan9417@gmail.com

Є. В. Опря <https://orcid.org/0000-0001-5232-1891>
П. П. Єрмуракі <https://orcid.org/0000-0003-1757-6826>
Т. М. Чернова <https://orcid.org/0000-0002-2746-5321>
П. І. Горячев <https://orcid.org/0000-0002-3939-5885>
К. К. Белогрудова <https://orcid.org/0009-0002-3128-2189>
О. Ю. Донець

ЗАПОБІГАННЯ КОНФЛІКТАМ ТА ЇХ ВИРІШЕННЯ НА ЗАНЯТТЯХ У МЕДИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

УДК 378.018.43: 611/612

Є. В. Опря, П. П. Єрмуракі, Т. М. Чернова, П. І. Горячев, К. К. Белогрудова, О. Ю. Донець
Запобігання конфліктам та їх вирішення на заняттях у медичному університеті

Одеський національний медичний університет, Одеса, Україна

Ця стаття присвячена проблематиці конфліктології. Автори розглядають деякі причини конфліктів, що виникають у практичному університетському викладанні. Автори наголошують на необхідності використання сучасних освітніх технологій у вищій школі з метою забезпечення максимальної участі студентів у практичних заняттях та створення умов для їхньої професійної підготовки та набуття певних професійних компетенцій. Доведено необхідність використання методів і прийомів, що передбачають живе спілкування (типу «викладач-здобувач» і «здобувач-здобувач»). Підтверджено ефективність адаптації здобувача вищої освіти (ЗВО) до навчання у медичному вищому навчальному закладі (ВНЗ), яка використовується для підвищення мотивації в освітньому процесі з навчальних дисциплін і сприяє стабілізації та усуненню різноманітних конфліктних ситуацій у вищій школі. Визначено методи вирішення конфліктних ситуацій, що виникають в освітньому процесі у ВНЗ, та регуляції продуктивної співпраці здобувачів з метою конструктивного вирішення конфліктів.

Ключові слова: біологія поведінки людини, конфліктологія, медичний університет.

UDC 378.018.43: 611/612

Ye. V. Oprya, P. P. Yermuraki, T. M. Chernova, P. I. Goryachev, K. K. Bielohrudova, O. Yu. Donets
PREVENTION AND RESOLUTION OF CONFLICTS AT MEDICAL UNIVERSITY CLASSES

Odesa National Medical University, Odesa, Ukraine

This article is devoted to the problems of conflict studies. The authors consider some causes of conflicts arising in practical university teaching. The authors emphasize the need to use modern educational technologies in higher education in order to ensure maximum participation of students in practical classes and create conditions for their professional training and acquisition of certain professional competencies. The necessity of using methods and techniques involving live communication (such as “teacher-learner” and “learner-learner”) has been proved. The effectiveness of the adaptation of a university student to study at a medical higher education institution has been confirmed, which is used to increase motivation in the educational process in academic disciplines and contributes to the stabilization and elimination of various conflict situations in higher education. The methods of solving conflict situations arising in the educational process in higher education institutions and the regulation of productive cooperation of students for constructive conflict resolution are determined.

Key words: biology of human behavior, conflict studies, medical university.

Вступ. Актуальність даного дослідження визначається тим, що сучасна людина під контролем передових технологічних пристроїв виявляється безсилою у разі зіткнення з реаліями життя, що створює проблему конструктивного вирішення конфліктів.

Стрес вражає людей різного віку, особливо молодь, яка є найважливішою частиною суспільства. Коли нові здобувачі вищої освіти (ЗВО) вступають до університету, вони вперше стикаються з проблемою адаптації до студентського середовища. Потужний потік інформації, високі вимоги та складні стосунки з однолітками

створюють практичне підґрунтя для занурення здобувачів у депресію, страх та психотичні стани. Постійне порівняння своїх особистісних якостей і професійних компетенцій (відсутність чіткого розуміння своєї ролі і позиції в дослідницькому процесі, складність поставлених завдань) змушує ЗВО перенапружуватися (необхідність одночасного виконання різних завдань, не пов'язаних між собою і однаково складних), а прагнення довести свою перевагу над іншими часто призводить до стресу [1].

Для більшості ЗВО стрес був причиною конфліктних ситуацій, які потребували конструктивного вирішення. У дослідженнях з конфліктології під терміном «конфлікт» розуміють «особливий аспект взаємодії, в якому виявляються і реалізуються людські проти-



річчя» [2] і вивчають зміст, стадії, фази та функції конфліктів, форми та методи вирішення конфліктних ситуацій, учасників та їхні мотиви. У педагогічній психології «конфлікт» – це «явище, що підлягає спеціальним механізмам, які підривають і перешкоджають або усувають реалізацію виховних впливів» [2]. Сьогодні конфлікт – це не тільки «найгостріший спосіб розв’язання серйозних протиріч, що виникають у процесі взаємодії сторін» [3], а й «спосіб усвідомлення і збереження протиріч, психологічний механізм, необхідний для змін у будь-якій діяльності, в тому числі й розвитку», «психологічний механізм, необхідний для змін в інтелектуальній системі та освітніх установах (дитячих садках, школах, ВНЗ, закладах підвищення кваліфікації (перепідготовки))». Він також визначається як «спеціальний інструмент, що використовується для створення необхідних умов для саморозвитку людини, коли вона залучена до системи освіти (наприклад, дитячі садки, школи, університети, системи підвищення кваліфікації (перепідготовки))». Наведені визначення показують, що конфлікт стає атрибутом навчального процесу, в якому відбувається формування культурних форм діяльності, процесів мислення і спілкування [4]. Конфлікти можуть виникати як по горизонталі (всередині академічних груп), так і по вертикалі (між викладачами та ЗВО), викликати негативні емоції у суб’єктів (образу, гнів, ревності, ненависть тощо), сприяти виникненню відчуження, конфліктності та ворожості, породжувати нові конфлікти. Насправді існує низка об’єктивних чинників, які сприяють виникненню конфліктних ситуацій, що виходять за межі компетенції викладачів, вирішення яких залежить від соціальних і технічних служб вищого навчального закладу. До суб’єктивних чинників належать насамперед труднощі адаптації до швидкого та інтенсивного темпу навчальної діяльності, проблеми комунікації з викладачами, одногрупниками та іншими студентами, неправильно сформовані мотиваційні системи та розчарування у професійному виборі. Кожен із цих факторів є багатовимірним, не є однозначним і по-різному сприймається та оцінюється ЗВО та викладачами відповідно до їхніх особистісних та індивідуальних особливостей.

У науковій літературі виділяють такі джерела конфліктів між викладачами та студентами: відмінності в цінностях, грубість у спілкуванні, відмінності у взаємних очікуваннях, рівень компетентності викладачів вищої школи та успішність першокурсників (вчорашніх учнів загальноосвітньої школи). Нами на кафедрі у викладанні дисципліни застосовувалась методика, що передбачала контроль рівня знань ЗВО на кожному занятті. Це призводило до раптового відчуття невідповідності та ревності щодо оцінок, які є цілком природною частиною навчального процесу [5]. До конфліктних ситуацій також можна віднести такі, що пов’язані з науково-дослідницькою діяльністю ЗВО (написання та публікація студентами наукових робіт), яка має принципове значення, особливо для «лікарів-дослідників».

Професіоналізм викладачів вищої школи вимагає від них здатності до запобігання конфліктам, що можуть виникати під час навчального процесу, або їх розв’язання. Це є однією з найважливіших характеристик психологічного професіоналізму педагогів

і входить до складу їхніх загальних комунікативних навичок. Володіючи здатністю утримувати виникаючі протиріччя у формі продуктивного конфлікту та сприяти його вирішенню, викладачі можуть і повинні не тільки розпізнавати ознаки конфліктної ситуації, але й сприяти її розв’язанню.

Метою цього дослідження було визначення шляхів вирішення конфліктних ситуацій, що виникали у процесі вивчення на кафедрі психіатрії, наркології, медичної психології та психотерапії вибіркової дисципліни «Біологія поведінки людини» ЗВО 1 курсу Одеського національного медичного університету (ОНМедУ), та способів регуляції продуктивної конфліктної поведінки серед них. Завдання дослідження – визначити вихідні теоретичні передумови організації дослідження, виявити характерні причини виникнення конфліктних ситуацій у процесі вивчення «Біології поведінки людини» серед ЗВО ОНМедУ, визначити часову природу типів міжособистісних конфліктів «викладач-здобувач» та «здобувач-здобувач», визначити типи поведінки між суб’єктами конфлікту та довести необхідність використання освітніх технологій для вирішення проблем, що виникали під час навчального процесу.

Дослідження базується на даних констатувального експерименту, проведеного на кафедрі психіатрії, наркології, медичної психології та психотерапії Одеського національного медичного університету шляхом анкетування серед ЗВО. Нами було розроблено анкету для ЗВО-медиків. В опитуванні взяли участь 69 ЗВО 1 курсу медичних факультетів № 1 та № 2 ОНМедУ (72,5% дівчат, 27,5% хлопців). Опитування проводилося за допомогою Google-форми. ЗВО було запропоновано заповнити анкету, що містила 20 запитань.

Аналіз відповідей ЗВО на запитання анкети показав, що більшість із них (94,2%) вважають, що знання біології поведінки людини є дуже важливими. 60,9 % студентів зазначили, що їхні позитивні емоції зросли з моменту вступу до медичного університету, 21,7 % – що негативні емоції зросли, тоді як 17,4 % студентів вважають, що в емоційному плані нічого не змінилося.



Рис. 1. Аналіз емоційного стану ЗВО після вступу до медичного ВНЗ

Водночас 81,2% студентів зазначили, що їхній режим дня та повсякденне життя змінилося відтоді, як вони вступили до медичного ВНЗ, тоді як 18,8% вважають, що воно не змінилося (рис. 2).

Цікавим є те, що 88,4% повідомили, що сплять значно менше, ніж зазвичай (рис. 3). Ймовірно, недосипання вночі можна трактувати як одну з причин виникнення конфлікту, оскільки воно сприяє підвищенню дратівливості та нетерпимості.

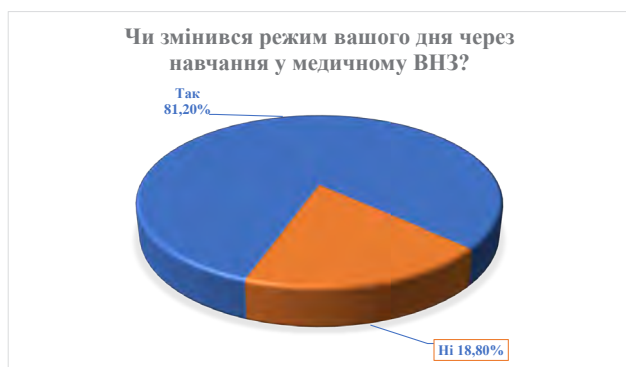


Рис. 2. Аналіз змін режиму дня ЗВО після вступу до медичного ВНЗ

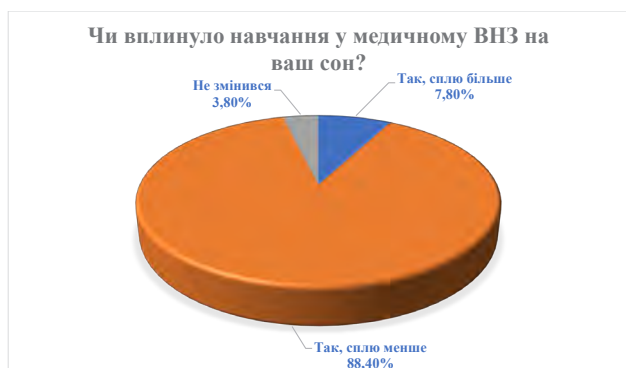


Рис. 3. Аналіз суб'єктивних змін тривалості сну ЗВО після вступу до медичного ВНЗ

71% серед опитаних надають перевагу самостійному навчанню вночі, 59,4% використовують підручники, 79,7% – конспекти, 13% – конспекти лекцій, 2,9% – відео в Інтернеті, 2,9% – навчальні відео та 1,4% – підручники, конспекти та конспекти лекцій. При цьому 68,1% із них зазначили, що неможливо підготуватися до практичних занять лише за допомогою якісного конспекту лекцій.

Результати відповідей ЗВО на запитання анкети свідчать, що більшість (94,2%) почуваються комфортно в групах, заперечують наявність конфліктних ситуацій з групами здобувачів (91,3%) та викладачами (97,1%), а 85,5% акцентують увагу на важливості саме об'єктивності оцінювання роботи викладачів на I курсі. ЗВО готові ділитися своїми переживаннями з рідними: 94,2% з них регулярно розповідають друзям і родичам про свої успіхи та невдачі у вивченні дисципліни «Біологія поведінки людини». На жаль, 42% студентів вважають, що знання з цієї дисципліни наразі не сприяють формуванню у них майбутнього медичного мислення.

ЗВО також було запропоновано перерахувати недоліки в роботі кафедри, пов'язані з навчальним процесом. Майже всі респонденти назвали важливими недоліками відносно нестачу наочних навчальних

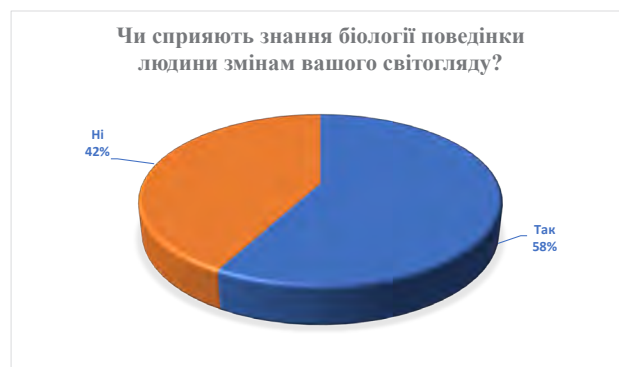


Рис. 4. Аналіз суб'єктивних змін світогляду ЗВО після отримання знань з біології поведінки людини

матеріалів. Ці факти визнаються й іншими причинами міжособистісних конфліктів.

Аналіз даних анкетування виявив таке:

1) серед причин, що сприяють виникненню міжособистісних конфліктів, були відзначені такі основні: невідповідності між навчальним процесом та навчальною ситуацією (100%), особистісна ідентичність студентів в академічній групі (59,4%), ставлення ЗВО до ситуації (44,9%), психологічні особливості взаємовідносин (15,9%);

2) часовий характер типів міжособистісних конфліктів «викладач-здобувач» та «здобувач-здобувач»: короточасні (через взаємні непорозуміння або помилки, які одразу ж розпізнаються (82,6%), та довготривалі (через взаємні непорозуміння або помилки, які були розпінані протягом певного часу (15,9%).

Отримані результати також свідчать про те, що у викладанні такої вибіркової дисципліни, як «Біологія поведінки людини», більше уваги слід приділяти інформації, яка безпосередньо пов'язана з формуванням здорових звичок та здорового способу життя, а також структурувати загальні принципи патернів поведінки, що призводять до формування тих чи інших патологічних звичок та відповідних соматичних та психічних розладів. Акцент саме на цих питаннях допоможе почати формувати клінічне медичне мислення з I курсу навчання в ЗВО.

Освітній процес у вищій школі передбачає взаємозв'язок між продуктивними методиками викладання та активною науково-дослідницькою діяльністю викладацького складу. Іншими словами, саме професійні, метапредметні та дидактичні навички викладацького складу насамперед гарантують ефективність навчального процесу [6]. Коли йдеться про ефективність викладання в університетах, дослідники звертають особливу увагу на якість результатів. Найважливішим критерієм оцінки є рівень набутої кваліфікації відповідно до майбутньої професійної діяльності. Складність навчального процесу визначається також залежністю молоді від сучасних технологічних пристроїв (мобільних телефонів, смартфонів, планшетів і ноутбуків). Професіоналізм викладачів визначається головним чином їхнім умінням доступно викладати великий і дуже складний матеріал, комунікативними навичками і знанням психологічних при-

йомів, пов'язаних з такими ключовими поняттями, як взаємодія на лекціях і практичних заняттях. Крім того, має бути любов до дисципліни, яку викладає, і до ЗВО, бажання зацікавити ЗВО і «навчити вчитися».

У сучасному освітньому процесі ЗВО багато чого залежить від викладача, який вирішує, що і як вони повинні вивчати (тобто цілі, зміст і результати навчання). Однак, на нашу думку, більшість молоді мають сильне прагнення до автономії та самоспрямування, а тому повинні відігравати відповідну роль у встановленні параметрів навчання [7].

Хоча важко переоцінити роль, яку відіграє особистість викладача в університетському освітньому процесі, ми вважаємо, що слід говорити не лише про потенціал викладачів університету, але й про потенціал ЗВО, які там навчаються. Це означає, що потрібно говорити про потребу в більш продуктивних методах і прийомах, що вимагають живого спілкування. У цьому контексті викладачі намагалися виявити потенційних лідерів у групі, щоб створити невеликі підгрупи, які могли б успішно засвоювати матеріал (один з аспектів адаптації ЗВО до навчання у медичному ВНЗ всередині групи). Наступний етап – вибір лідером помічника для своєї групи, щоб продовжити вивчення складного матеріалу. Третій етап – обмін досвідом у малих підгрупах, пов'язаний з виділенням відповідного навчального часу для підготовки до уроку та посиленням позитивної мотивації у вивченні біології поведінки людини. На всіх етапах педагогам необхідно уважно слухати й чути своїх учнів, проявляти терпіння і довіру. Принципи, якими повинен користуватися викладач у цій ситуації, можна узагальнити таким чином: «Я не проти вас, я за вас». Цей стиль має свої правила поведінки, за допомогою яких конфліктні ситуації вирішуються найкращим чином. А саме: необхідність вирішити конфліктну ситуацію якомога швидше; необхідність бути уважним слухачем, не перебиваючи ЗВО і даючи йому висловитися до кінця; з іншого боку, бажаність бути відвертим у своїй зацікавленості в успіху ЗВО; спільний пошук якомога більшої кількості різних способів вирішення конфліктної ситуації та вибір одного або декількох найкращих вдалих варіантів і на основі цих варіантів фор-

мулювання найкращого, на думку викладача, рішення.

Дослідження дозволило виявити причини виникнення конфліктів у вищій школі, учасників конфліктних ситуацій, їхні реальні потреби та проблеми, способи вирішення конфліктних ситуацій та шляхи подолання конфліктів.

Під час дослідження було визначено ефективні методи вирішення конфліктів (наприклад, уникнення конфліктної взаємодії, спільне вирішення проблеми, компроміс, звернення до третіх осіб), створено карти конфліктів, окреслено стратегічні комбінації, визначено етапи вирішення конфлікту та розроблено методи подолання конфлікту.

Вжито заходів щодо трансформації деструктивних конфліктів (що призводять до зниження продуктивності та подальшого руйнування організації) у конструктивні (допомагають системі краще адаптуватися до мінливих умов зовнішнього середовища та підвищити продуктивність).

Впровадження адаптаційних заходів на заняттях з прикладної біології поведінки людини є дуже ефективним, оскільки мотивує ЗВО до вивчення предмета. Основним куратором (викладачем) у групі здобувачів є викладач, від професіоналізму та особистих якостей якого залежить успішний та ефективний результат адаптаційної практики. Взаємна підтримка і керівництво в навчальній групі ЗВО дозволяє успішно збалансувати конфліктні ситуації, використовуючи методики, які дозволяють ЗВО спрямовувати свої зусилля та емоції у творче річизце. Майстерність викладача полягає також у вмінні запропонувати учасникам навчального процесу попрацювати над різними науковими проблемами в підгрупах, щоб об'єднати їх навколо спільної ідеї. Практика дослідження наукових проблем може бути ефективною під час групових практичних занять, засідань наукового гуртка або під час підготовки усних виступів на наукових конференціях. На всіх етапах важливо, щоб викладач звертав увагу на емоційну атмосферу ЗВО і вмело втручався в дискусії з метою стабілізації стосунків у групі.

Запропонований підхід може бути поширений та використаний для викладання різних університетських дисциплін у ВНЗ, що вбачається доволі перспективним.

ЛІТЕРАТУРА

1. Петрінко В.С. Конфліктологія: курс лекцій, енциклопедія, програма, таблиці : навчальний посібник. Ужгород: Видавництво УжНУ «Говерла», 2020. 360 с.
2. Яхно Т. П., Куревіна І. О. Конфліктологія та теорія переговорів : навчальний посібник. Київ : Центр учбової літератури, 2012. 168 с.
3. Нагаєв В.М. Конфліктологія: курс лекцій (модульний варіант) : навчальний посібник. Київ : ЦУЛ, 2004. 198 с.
4. Olweus D. School bullying: development and some important challenges. *Annu Rev Clin Psychol.* 2013. V. 9. P. 751-780.
5. Балл Г. О. Успішність обдарованої людини у контексті її взаємодії із соціокультурним середовищем. *Психологія особистості.* 2016. Т. 1. № 7. С. 5–15. URL: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Po_2016_1_3
6. Hughes J, Morrison L, Dobos L. Re-Making Teacher Professional Development. *Stud Health Technol Inform.* 2018. V. 256. P. 602-608.
7. Технології навчання дорослих в умовах формальної і неформальної освіти : практичний посібник / М.П. Вовк, Н.О. Філіпчук, Ю.В. Грищенко, С.О. Соломаха, Л.Ю. Султанова. Київ, 2019. 348 с.

Надійшла до редакції 06.11.2023 р.

Прийнята до друку 20.12.2023 р.

Електронна адреса для листування yoprya@yahoo.com

УДК 315:378.4:331:101]-057.87(477.83)

DOI <https://doi.org/10.32782/2226-2008-2023-4-20>

I. Л. Чухрай <https://orcid.org/0000-0002-4122-2182>
М. М. Нечипір <https://orcid.org/0009-0007-2997-0958>
Д. Т. Грушковська <https://orcid.org/0000-0002-0051-279X>
І. Я. Городецька <https://orcid.org/0000-0003-0265-5505>
О. М. Корнієнко <https://orcid.org/0000-0002-6471-9300>

ДОСЛІДЖЕННЯ НАМІРІВ ПРОФЕСІЙНОЇ РЕАЛІЗАЦІЇ СТАРШОКУРСНИКІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО ФАКУЛЬТЕТУ ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

УДК 315:378.4:331:101]-057.87(477.83)

I. Л. Чухрай, М. М. Нечипір, Д. Т. Грушковська, І. Я. Городецька, О. М. Корнієнко
ДОСЛІДЖЕННЯ НАМІРІВ ПРОФЕСІЙНОЇ РЕАЛІЗАЦІЇ СТАРШОКУРСНИКІВ ФАРМАЦЕВТИЧНОГО
ФАКУЛЬТЕТУ ЛЬВІВСЬКОГО НАЦІОНАЛЬНОГО МЕДИЧНОГО УНІВЕРСИТЕТУ ІМЕНІ ДАНИЛА ГАЛИЦЬКОГО

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

Метою дослідження було визначення пріоритетів у виборі місця праці за результатами опитування 126 старшокурсників фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького. Анкетування було проведено за допомогою сервісу Google form. Використані методи аналізу, синтезу та узагальнення.

Встановлено, що в основному майбутні магістри фармації надають перевагу роботі в аптечних мережах приватної форми власності, бажать працювати у будні чи позмінно вдень. 42% опитаних вказали на очікуваний рівень зарплати до 15 000 гривень, що відповідає середній зарплаті для фармацевтів по Україні. Основними критеріями вибору місця праці є можливість кар'єрного росту, зручне розташування та матеріальна компонента. Більшість респондентів визначили сайт work.ua як основне джерело інформації про вакансії.

Ключові слова: магістр фармації, мотивація, анкетне опитування.

UDC 315:378.4:331:101]-057.87(477.83)

I. L. Chukhray, M. M. Nechypir, D. T. Hrushkovska, I. Ya. Horodetska, O. M. Korniyenko
STUDY ON THE PROFESSIONAL REALIZATION INTENTIONS OF SENIOR STUDENTS AT THE FACULTY
OF PHARMACY, DANYLO HALYTSKY LVIV NATIONAL MEDICAL UNIVERSITY

Danylo Halatsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine

Medical and pharmaceutical professions hold significant social importance, playing a crucial role in life and health. The complexities within the pharmaceutical system, particularly in the context of martial law, bring forth new and heightened requirements for the training of pharmaceutical specialists. A key internal factor influencing the growth of future professionals is their professional motivation, a trait cultivated and developed during their training.

The purpose of the present study is to identify priorities in selecting a workplace, drawing insights from a survey conducted among 126 senior students at the Faculty of Pharmacy of Danylo Halatsky Lviv National Medical University. The survey was conducted through the Google Forms service, using methods of analysis, synthesis, and generalization.

The findings reveal that the majority of future pharmacy masters express a preference for employment in private pharmacy chains, with a preference for weekday or day-shift work. Approximately forty respondents indicated an anticipated salary level not exceeding UAH 15,000. This aligns with the average salary for pharmacists in Ukraine, albeit slightly lower. Respondents highlighted factors such as opportunities for career growth, a convenient location, and a performance-based higher salary as crucial considerations when selecting a workplace. The majority identified the job search site www.work.ua as their primary source for information regarding vacant positions.

Key words: Master of Pharmacy, motivation, questionnaire.

Вступ. Одними із найбільш важливих критеріїв досягнення життєвого успіху є слідування обраній професії та застосування професійних умінь [1]. Внутрішнім чинником зростання професіоналізму майбутнього фахівця є професійна мотивація, яка формується і розвивається ще під час навчання [2].

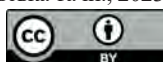
Професії медико-фармацевтичного напрямку є соціально важливими, а їхнє значення для життя та здоров'я – особливим. Відповідно, професія фармацевта має свої характерні риси й специфічні ознаки. Сучасний фармацевтичний ринок потребує висококваліфікованих фармацевтичних кадрів, які мають різнобічні знання та вміння, такі як стратегічне мислення, організаторські здібності, здатність використовувати

інформаційні та комунікативні технології. Складнощі функціонування фармацевтичної системи в реаліях воєнного стану висувають дедалі вищі вимоги щодо підготовки фармацевтичних фахівців (ФФ).

Було проведено низку досліджень, які стосувалися питань вибору фаху та намірів професійної реалізації фармацевтів. Зокрема, вивчення мотивації вибору професії студентів Саудівської Аравії вказують, що вплив сім'ї (66,6%), пошук роботи з різноманітними можливостями (81,7%) та бажання працювати за професією, пов'язаною зі здоров'ям (83,4%), були основними причинами здобуття фаху фармацевта. Хоча лише 58% респондентів підтвердили, що, якби мали можливість знову обрати програму бакалаврату, вони все одно вибрали б фармацію. Робота лікарняним клінічним фармацевтом була найпопулярнішим планом майбутньої кар'єри, на який вказали 83,2% респондентів [3].

© I. Л. Чухрай, М. М. Нечипір, Д. Т. Грушковська та ін., 2023

Стаття поширюється на умовах ліцензії



Дослідження професійних уподобань і факторів, що впливають на майбутній вибір професії, серед студентів-фармацевтів Судану вказує, що в цій країні спілкування з практикуючими фармацевтами (71,8%), хороший соціальний статус (63,6%) та матеріальний складник (78%) були основними чинниками вибору сфери кар'єри. Найбільш пріоритетним місцем праці для студентів є клінічна фармація (30%), за нею йдуть наукова діяльність (12%), фармацевтична промисловість (11%) та громадська аптека (10,5%). Цікавим є те, що приблизно 20% учасників повідомили, що надають перевагу переїзду за кордон для роботи [4].

У Лівані було проведено дослідження, яке вивчило погляди студентів на здобуття фармацевтичної освіти та їхні майбутні прагнення. Встановлено, що причинами вибору професії фармацевта були рекомендації сім'ї (87%), друзів (26%) та схвалення шкільних вчителів (20%). Основними стимулами вибору фаху були різноманітність кар'єрних можливостей, гнучкий графік роботи, безпека, висока заробітна плата, а також бажання працювати на державній службі та зміцнювати здоров'я. Стосовно задоволеності, то 88% пишалися вивченням фармації, а 66% обрали б навчання фармації, якби вони знову вибирали програму навчання. Надалі 68% студентів розглядали можливість працювати в громадській фармації, 66% – у лікарняній фармації та 60% – в академічній фармації [5].

У результаті вивчення думки студентів-фармацевтів останнього курсу навчання в Австралії встановлено, що інтерес до здоров'я та медицини був найважливішою причиною вибору професії фармацевта. Переважними були наміри після закінчення навчання працювати в громадських аптеках, за якими слідувала лікарняна фармація [6].

Зміни в професії фармацевта означають, що здобуття фаху фармацевта більше не може слугувати кінцевою точкою професійної підготовки в галузі фармації. Для надання високоякісних медичних послуг необхідне постійне навчання. Інвестиції в освіту та підготовку медичних, у тому числі фармацевтичних, працівників не лише позитивно впливають на рівень зайнятості та економічне зростання, але й призводять до значного покращення стану здоров'я населення. За результатами досліджень, проведених у США, Австралії, Великобританії, Канаді, Лівані, Бельгії, Іспанії, Малайзії, Об'єднаних Арабських Еміратах, Катарі та Єгипті, встановлено чотири фактори, які можуть впливати на участь фармацевтів у діяльності з професійного розвитку: ставлення, доступ до освіти на основі потреб, система підтримки та професійна політика [7].

Основним стимулом до праці для вітчизняних ФФ є фінансовий [8]. Результати проведеного анкетування 348 ФФ стосовно задоволеності їх матеріальною та моральною стороною роботи показали, що більш ніж 9 з 10 ФФ вважають недостатньою свою оплату праці за виконаний ними обсяг роботи. При цьому низький рівень застосування роботодавцями заохочень за трудову діяльність є причиною зневіри ФФ у вибраному фаху [9].

Вагомим мотиваційним чинником для фармацевтів, окрім матеріального, є можливість особистісної реалізації [8]. Серед інших мотивувальних чинників ФФ

насамперед оцінили важливість поваги колег, належного морального клімату в колективі, хороших умов праці та поваги відвідувачів аптек [9]. Можливість підвищувати професійний рівень є переважаючою мотиваційною практикою роботодавців у фармацевтичній галузі [8]. Опитування, проведене серед 147 ФФ стосовно відношення до навчання показало, що більша половина опитаних (55,3 %) вважають, що їхній професійний рівень є недостатній і у них є потреба в навчанні [10].

Опитування студентів закладів вищої освіти, проведене компанією GfK Ukraine, показало, що більшість студентів здобуває вищу освіту, щоб мати можливість отримати хорошу роботу в майбутньому, а також щоб здобути знання та навички, які знадобляться в професійній діяльності [11]. Вища освіта в цілому, зокрема і фармацевтична, є засобом досягнення високої професійної кваліфікації, підвищення соціального статусу, ефективної соціальної та індивідуальної самореалізації [12].

За результатами дослідження, проведеного серед студентів Національного фармацевтичного університету, стосовно мотивації професійної діяльності встановлено, що першокурсники спираються, як правило, на свої ідеальні уявлення про майбутню професію. Але, коли вони стикаються з реаліями, ці уявлення піддаються помітним змінам. У студентів старших курсів превалюють мотиви особистого престижу, а саме перспектива досягнення належного положення у житті та пошана з боку оточення [13].

Для студентів, які навчаються на III курсі за спеціальністю «Фармація» у Кіровоградському базовому медичному коледжі, високий рівень значущості мають насамперед соціальні мотиви досягнення та ідентичності, які загалом перевищують рівень пізнавальних мотивів [14].

Дослідження думки випускників інтернатури показало, що подальшу кар'єру більшість провізорів пов'язує з аптеками й аптечними мережами (30,4%), вітчизняними оптовими фармацевтичними фірмами та представництвами іноземних фармацевтичних компаній (18,8%), роботою в лікарні (18,8%) [15].

У зв'язку з вищенаведеним дослідження мотиваційної спрямованості здобувачів фармацевтичної освіти в опануванні професії постає особливо актуальним у наш час.

Мета роботи – з'ясування пріоритетів майбутніх магістрів фармації у виборі місця праці за даними опитування старшокурсників фармацевтичного факультету Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалами дослідження були результати анкетування 126 студентів, що становить 49,2% від загальної сукупності студентів IV та V курсів очної та заочної форм навчання. Основна частина респондентів (90,4%) – жінки. 64,3% студентів навчалися на денній формі навчання, чверть (25,4%) – на заочній формі, решта (10,3%) спочатку здобували фармацевтичну освіту на денній формі навчання, потім – на заочній. Практично рівні частки опитаних навчаються на IV (52,3%) та V (47,6%) курсах. Майже чверть (23,8%) студентів вже мають фах. Крім того, 5,6% опитаних паралельно здобувають іншу освіту.

Опитування було проведено за допомогою сервісу Google form. Окрім анкетування, використані методи аналізу, синтезу та узагальнення.

Таблиця 1

Розподіл респондентів за посадами, на яких вони хочуть працювати

Посада	%	Посада	%
Фармацевт в аптечній мережі	31	Клінічний фармацевт в лікарні	2,4
Фармацевтичний/медичний представник	19,8	Фармацевт в немережевій аптеці	0,8
Фармацевт в косметологічному кабінеті	13,5	Клінічний фармацевт в аптеці	0,8
Спеціаліст у фармацевтичній промисловості	4,8	Не бачу себе у фармації	15,9
Викладач	4,8	Інше (менеджер, бажання відкрити власний аптечний склад)	3,8
Фармацевт в оптовій фармацевтичній фірмі	2,4		

Таблиця 2

Графік роботи, якому надають перевагу респонденти

Графік роботи	%	Графік роботи	%
Робота у будні	36,5	Позмінно день/ніч	2,4
Денна позмінна робота	31,7	По тижнях	1
Нічні зміни	4	Не важливо	17,5
Через день	4	Інше (добами, після 12 години)	2,9

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що дві треті студентів (66,7%) працюють, причому 38,1% – у фармацевтичній; 4% – в медичній; 24,6% – в іншій галузі. Слід зауважити, що причини поєднання навчальної та трудової діяльності для студентів не тільки економічні, а й, зокрема, потреба у самовираженні [16], а робота у фармацевтичній сфері сприяє набуттю професійного досвіду.

Більшість респондентів бажають працювати у фармацевтичних закладах приватної власності (57,9%), роботі в державних закладах надає перевагу невелика кількість опитаних (6,3%), для 27% форма власності майбутнього місця праці не є важливою. Майже десята частина опитаних (8,7%) планує відкрити власний аптечний заклад.

У результаті проведеного нами дослідження встановлено, що близько третини опитаних (31%) хочуть працювати фармацевтом в аптечній мережі. Близько п'ятої частини (19,8%) бажають працювати фармацевтичним / медичним представником. Кількість респондентів, які зазначили інші спеціальності чи посади, є незначною. Заслугує уваги, що певна частина опитаних (4,8%) бажає займатися науково-педагогічною діяльністю. Слід зазначити, що 16% респондентів після закінчення фармацевтичного факультету не бачать себе у цій спеціальності (табл. 1).

Середня заробітна плата в Україні на час проведення дослідження, яка розрахована на основі даних з 80 106 вакансій на сайті work.ua, становить 15 492 грн, зокрема для фармацевтів – 17 000 грн [17]. Опитані студенти хочуть отримувати заробітну плату від «вищої за мінімальну» до 50 000 грн. Найбільша кількість опитаних (42,7%) зазначили очікуваний рівень зарплати на рівні не більше 15 000 грн. Трохи менша частка (36,9%) хоче отримувати 20 000 грн, 30 000 грн зазначили 15,6% і 50 000 грн очікують заробляти лише 4,8%. Зазначене узгоджується з опитуванням, за результатами якого ФФ бажали б заробляти до 45 000 грн [9].

Для дещо більшої, ніж дві третини (67,5%), частини опитаних важливою є офіційна оплата праці, для невеликої частини (6,3%) це не важливо, хоча трохи більше, ніж четверть (26,2%), не заперечують проти доплати «в конверті».

На запитання про те, який графік роботи був би зручним, найбільший рейтинг (орієнтовно по третині відповідей) має «робота по буднях» (36,5%) чи денна позмінна робота (31,7%). Неважливим є графік роботи для 17,5% респондентів (табл. 2).

Далі ми встановили додаткові переваги, які є важливими для респондентів у виборі місця праці. Насамперед це можливість кар'єрного росту (80%), зручне місце розташування (77,8%) та можливість отримання доплати за вищу продуктивність праці (75%). Дещо менш важливими є належні умови праці (69%), психологічна сумісність в колективі (68,3%) та гнучкий графік роботи (63,5%). Половина опитаних вказали на можливість безперервного професійного розвитку (рис. 1).



Рис. 1. Додаткові переваги при виборі місця праці, які зазначили опитані

Основним джерелом інформації про вакансії у фармацевтичній галузі для 70,4% опитаних є Інтернет-ресурс для пошуку роботи work.ua. Респонденти також досить пріоритетними способами вважають пошук роботи через колег чи знайомих (56,8%) або в соціальних мережах (48%). Четверта частина опитаних (25,6%) інформацію про вакантні посади отримує з оголошень в аптечних закладах (рис. 2).

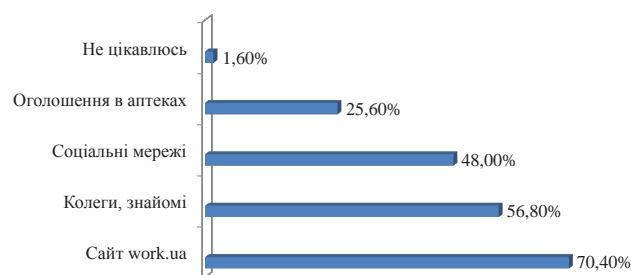


Рис. 2. Розподіл джерел інформації про вакантні посади, які вказали респонденти

Висновки. Внаслідок проведеного опитування 126 студентів старших курсів Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького встановлено, що в основному майбутні магістри фармації надають перевагу роботі в аптечних мережах приватної форми власності, бажають працювати у будні чи позмінно вдень. Чотири десятих опитаних зазначили очікуваний рівень зарплати на рівні не більше 15 000 грн, що відповідає рівню середньої зарп-

лати та дещо нижче рівня заробітної плати для фармацевтів по Україні. Основними додатковими перевагами у виборі місця праці респонденти вважають можливість кар'єрного росту, зручне місце розташування та матеріальну компоненту – можливість отримувати більшу зарплату залежно від результатів праці. Більшість опитаних основним джерелом інформації про вакантні посади назвали сайт пошуку роботи work.ua.

ЛІТЕРАТУРА

1. Averianova A. Professional success as a basis for personal fulfillment. *Naukovyi visnyk MNU imeni V. O. Sukhomlynskoho*. 2017;1(17):7-12. (In Ukrainian). Available from: <http://mdu.edu.ua/wp-content/uploads/psihol-visnik-17-2017-3.pdf>.
2. Dobrovolska A. The research of professional motivation of future pharmacists in the process of formation of the IT competence. *Fizyko-matematychna osvita*. 2018;4(18):45-54. (In Ukrainian). Available from: https://fmo-journal.fizmatsspu.sumy.ua/journals/2018-v4-18/2018_4-18-Dobrovolska_FMO.pdf.
3. Alhaddad MSJ. Undergraduate pharmacy students' motivations, satisfaction levels, and future career plans. *Taibah Univ Med Sci*. 2018;13(3):247-53. doi: 10.1016/j.jtumed.2018.03.004.
4. Arbab AH, Eltahir YAM, Elsadig FS, Yousef BA. Career Preference and Factors Influencing Career Choice among Undergraduate Pharmacy Students at University of Khartoum, Sudan. *Pharmacy (Basel)*. 2022;10(1):26. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35202075/>.
5. Younes S, Hammoudi Halat D, Rahal M, Hendaus M, Mourad N. Motivation, satisfaction, and future career intentions of pharmacy students: A cross-sectional preliminary analysis. *Curr Pharm Teach Learn*. 2022;14(11):1365-1372. doi: 10.1016/j.cptl.2022.09.026/
6. Shen G, Fois R, Nissen L, Saini B. Course experiences, satisfaction and career intent of final year pre-registration Australian pharmacy students. *Pharm Pract (Granada)*. 2014;12(2):392. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25035715/>.
7. Alhaqan A, Smith F, Bates I. A global evidence review of systemic factors influencing participation in pharmacy professional development activities. *Res. Social Adm Pharm*. 2021;17(3):488-96. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.04.019.
8. Horodetska I, Levytska O, Chukhray I, Korniyenko O, Bilushchak H. Research on the use of motivational tools in the practical activity of pharmaceutical specialists. *ScienceRise: Pharmaceutical Science*. 2022;3(37):19-26. Available from: <https://doi.org/10.15587/2519-4852.2022.259784>.
9. Hromovyk BP, Kremin YuI. Satisfaction of pharmaceutical specialists with the material and moral side of their job: a study. *Lvivskiyi medychniy chasopys*. (In Ukrainian). 2020;2-3:89-93. DOI: <https://doi.org/10.25040/aml2020.02-03.089>.
10. Yashchuk IS, Unhurian LM, Bielyaieva OI, Obrazenko MS, Voloshchuk ChY. Staff training as one of the strategic directions for increasing the competitiveness of specialists of pharmaceutical enterprises. *Odeskyi medychniy zhurnal*. 2023;1(182):89-92. (In Ukrainian). DOI: 10.32782/2226-2008-2023-1-19.
11. Socio-economic portrait of students: survey results. (In Ukrainian). Available from: <http://www.cedos.org.ua>.
12. Kotvitska AA, Zhyvora NV, Ovakimyan OS. Motivation of obtaining higher pharmaceutical education of students of the National pharmaceutical university. *Farmatsevtichnyi zhurnal*. 2018;1-2:41-50. (In Ukrainian). Available from: http://nbuv.gov.ua/UJRN/pharmazh_2018_1-2_7/.
13. Korzh YuV. The research of students professional activity motivation in the university of pharmacy. *Upravlinnia, ekonomika ta zabezpechennia yakosti v farmatsii*. 2013;3(29):36-40. (In Ukrainian). Available from: http://www.irbis-nbuv.gov.ua/cgi-bin/irbis_nbuv/cgiirbis_64.exe?I21DBN=LINK&P21DBN=UJRN&Z21ID=&S21REF=10&S21CNR=20&S21STN=1&S21FMT=ASP_meta&C21COM=S&2_S21P03=FILE=&2_S21STR=Uezyaf_2013_3_8.
14. Shymorova Yu. Peculiarities of educational motivation of future pharmacists. *Naukovi zapysky [Kirovohradskoho derzhavnogo pedahohichnogo universytetu imeni Volodymyra Vynnychenka]*. Seriya: Pedahohichni nauky. 2010;91:260-263. (In Ukrainian).
15. Kukhar OO, Bilan OA, Novykova LH. Study of career intentions of pharmacists – graduates of internship. *World Science*. 2019;2(3):46-50. (In Ukrainian). doi:10.31435/rsglobal_ws/31032019/6411.
16. Korchakova N. The combination of educational and work activities as a realization of the student youth's desire for economic separation. *Naukovyi chasopys NPU imeni M. P. Drahomanova. Seriya 12. Psykholohichni nauky*. 2021;13(58). (In Ukrainian). Available from: <https://sj.npu.edu.ua/index.php/pn/article/view/1053>.
17. Do pharmacists in Ukraine receive a decent salary? *Shchotyzhnevnyk apteka*. 2023;117. (In Ukrainian). Available from: <https://www.apteka.ua/article/664652>.

Надійшла до редакції 18.12.2023 р.

Прийнята до друку 26.12.2023 р.

Електронна адреса для листування irupa_chukhray@ukr.net

ДЛЯ АВТОРІВ

«ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ»

Відомості про видання

«Одеський медичний журнал» було засновано в 1926 році. За кілька років він набув неабиякого авторитету серед науковців. У ньому друкували свої праці вчені, чий імена були всесвітньо відомі вже того часу або які здобули визнання в майбутньому. Та згодом, на початку 1930-х років, видання журналу було припинено. Поновлений у 1997 році, він за короткий час відновив свій авторитет і посів чільне місце серед наукових видань країни.

Засновником і видавцем «Одеського медичного журналу» є Одеський національний медичний університет.

Головним редактором із часів відновлення випуску журналу є академік НАМН України, лауреат Державної премії України В. М. Запорожан. До складу редакційної колегії та редакційної ради входять відомі вітчизняні й зарубіжні вчені.

«Одеський медичний журнал» включений до Переліку наукових фахових видань України в категорії «Б» (галузь – медичні науки, спеціальності – 221 «Стоматологія», 222 «Медицина», 226 «Фармація, промислова фармація», 228 «Педіатрія» (Наказ Міністерства освіти і науки України № 894 від 10.10.2022, додаток 2; доступ за посиланням [https://mon.gov.ua/storage/app/](https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf)

[uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf](https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066.pdf); Наказ Міністерства освіти і науки України №185 від 20.02.2023, додаток 4; доступ за посиланням <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf>). Щороку в журналі друкується близько двохсот статей і повідомлень. Він надходить до найвідоміших бібліотек країни, великих наукових центрів, десятків навчальних закладів. Його появу гідно оцінено за межами нашої країни – він внесений до Ulrich's Periodicals Directory, BASE-Search, Google Академії, «Наукової періодики України».

У серпні 2022 року наукове видання «Одеський медичний журнал» отримало тримісячну стипендію від проекту «Підтримка українським редколегіям» (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff). SUES є ініціативою європейських установ та організацій, мета яких полягає в підтримці наукової спільноти України.

Розповсюджується за передплатою. Передплатити журнал можна в будь-якому передплатному пункті. Передплатний індекс – 48717.

Журнал виходить чотири рази на рік.

ISSN 2226-2008

DOI 10.54229/2226-2008

ПРАВИЛА ПІДГОТОВКИ СТАТЕЙ ДО «ОДЕСЬКОГО МЕДИЧНОГО ЖУРНАЛУ»

1. В «Одеському медичному журналі» публікуються теоретичні й оглядові статті, які відображають важливі досягнення науки, підсумки завершених оригінальних клінічних та експериментальних досліджень, основні результати дисертаційних робіт із медицини, стоматології та фармації, а також матеріали меморіального характеру.

2. До розгляду приймаються проблемні та оригінальні статті загальним обсягом 6–12 сторінок, огляди – до 12–20 сторінок, короткі повідомлення – до 2 сторінок.

3. Не приймаються статті, які вже були надруковані в інших виданнях або запропоновані до публікації кільком виданням водночас, а також роботи, які за своєю сутністю є переробкою опублікованих раніше статей і не містять нового наукового матеріалу або нового наукового осмислення вже відомого матеріалу.

4. У журналі друкуються:

а) результати оригінальних досліджень у пріоритетних напрямках розвитку медичних, стоматологічних та фармацевтичних наук;

б) роботи з фундаментальних та прикладних проблем із таких спеціальностей: 221 – стоматологія, 222 – медицина, 226 – фармація, промислова фармація, 228 – педіатрія:

– генетика та прикладні аспекти медичної генетики;
– біофізичні та морфофункціональні характеристики клітин організму при різних видах патології;
– роботи з новітніх клітинних технологій;
– новітні розробки в галузі загальної і клінічної фармакології та фармації;

– досягнення в галузі вивчення етіології, патогенезу та діагностики сучасних захворювань;

– профілактика захворювань, щеплення, запобігання особливо небезпечним захворюванням;

в) експериментальні дослідження, огляди, клінічні випадки, нові методи та технології з сучасних актуальних проблем стоматології, медицини, педіатрії та фармації;

г) інформація, хроніка, ювілеї, матеріали з історії науки та медицини, фармації, стоматології, рецензії.

5. Стаття надсилається до редакції в електронному варіанті зі сканом першої сторінки з підписами всіх авторів. Своїми підписами автори гарантують, що статтю написано з дотриманням правил підготовки статей до «Одеського медичного журналу», експериментальні та клінічні дослідження були виконані відповідно до міжнародних етичних норм наукових досліджень, а також надають редакції право на публікацію статті в журналі, розміщення її та матеріалів щодо неї на сайті журналу і в інших джерелах.

6. Стаття супроводжується сканом (1) направлення до редакції, завізованим підписом керівника та печаткою установи, де виконано роботу, (2) відомостями про авторів, (3) декларацією щодо оригінальності тексту наукової статті, а для вітчизняних авторів також (4) експертним висновком, що дозволяє відкрити публікацію.

7. Якщо у статті використано матеріали, які є інтелектуальною власністю кількох організацій і раніше не публікувалися, автор має одержати дозвіл на їх публіка-

цію від кожної із цих організацій і надіслати його разом зі статтею.

8. Текст друкується через півтора інтервалу на стандартному машинописному аркуші (ширина полів: лівого, верхнього та нижнього – по 2 см, правого – 1 см) шрифтом Arial (Arial Cyr) або Times (Times Cyr) розміром 14 пунктів. Сторінка тексту повинна містити не більше 30 рядків.

9. Мови статей – українська та англійська.

10. Матеріал статті має бути викладений за такою схемою:

а) індекс УДК – зліва, відповідно до ключових слів;

б) ініціали та прізвище автора (авторів), ORCID ID кожного автора;

в) назва статті;

г) повна назва установи (установ), де виконано роботу, місто, країна. Якщо авторів кілька і вони працюють у різних установах, тоді необхідно арабськими цифрами позначити цифровий надрядковий знак, що відповідає установі, де працює кожний з авторів; а назва установи має бути вказана з відповідним цифровим позначенням, електронна адреса (адреси), номер телефону;

д) два резюме: українською мовою обсягом до 800 друкованих літер (0,45 сторінки) та англійською обсягом до 1800 друкованих літер (1 сторінка). Резюме українською мовою має складатися за такою схемою: індекс УДК, ініціали та прізвище автора (авторів), назва статті, текст резюме, ключові слова (не більше п'яти);

е) постановка проблеми в загальному вигляді та її зв'язок із важливими науковими та практичними завданнями;

ж) формулювання мети статті (постановка завдання);

з) матеріали і методи дослідження з описами методів дослідження, кількості та розподілу об'єктів дослідження. Має бути зазначено дотримання принципів Етичного кодексу Всесвітньої медичної асоціації (Гельсінська декларація) щодо досліджень, до яких долучають людей, або принципів Директиви Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ щодо експериментів на тваринах;

и) виклад основного матеріалу дослідження з повним обґрунтуванням отриманих наукових результатів;

к) висновки з дослідження і перспективи подальших розробок у цьому напрямі;

л) літературні посилання в порядку їх цитування або за алфавітом.

11. Резюме англійською мовою має коротко повторювати структуру статті, включно зі вступом, метою та завданнями, методами, результатами, висновками, і містити ключові слова. Ініціали та прізвище автора (авторів) подаються у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Ключові слова й інші терміни статті мають відповідати загальноприйнятим медичним термінам, наведеним у словниках. Не слід використовувати сленг і скорочення, які не є загальнозвживаними.

12. Хімічні та математичні формули вдруковують або вписують. Структурні формули оформляють як рисунки. У формулах розмічають: малі та великі літери (великі позначають двома рисками знизу, малі – двома рисками зверху простим олівцем); латинські літери підкреслюють синім олівцем; грецькі – обводять червоним олівцем; підрядкові та надрядкові цифри та літери позначають дугою простим олівцем.

13. У статтях слід використовувати Міжнародну систему одиниць СІ.

14. Рисунки і підписи до них виконують окремо. На зворотному боці кожного рисунка простим олівцем слід указати його номер і назву статті, а в разі необхідності позначити верх і низ.

15. Таблиці слід друкувати на окремих сторінках, вони повинні мати нумерацію та назву. На полях рукопису необхідно вказати місце розміщення рисунків і таблиць. Інформація, наведена в таблицях і на рисунках, не повинна дублюватися.

16. Список літературних джерел повинен містити перелік праць за останні 10 років і лише в окремих випадках – більш ранні публікації. В оригінальних роботах цитують не більше 15 джерел, в оглядах – до 60. На кожен роботу у списку літератури має бути посилання в тексті рукопису. Література у списку розміщується згідно з порядком посилань на неї в тексті статті, які подають у квадратних дужках, або за алфавітом. Якщо наводяться роботи лише одного автора, вони розміщуються за хронологічним порядком. До списку літературних джерел не слід включати роботи, які ще не надруковані.

17. Список літератури оформлюється латиницею за нижченаведеними схемами англійською мовою або транслітеровані. Оформлювати їх необхідно згідно зі стандартом National Library of Medicine (NLM) або Vancouver style.

Для статей:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. doi: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

Прізвища авторів та назва журналу подаються латиницею у транслітерації, назва статті – у перекладі англійською мовою. Транслітерацію можна зробити автоматично на сайті <http://ukrlit.org/transliteratsiia>. У бібліографічному посиланні кожного джерела слід вказати всіх авторів, відокремлюючи один від одного комою і пробілом. Ініціали вказують після прізвища, знаками пунктуації не відокремлюються. Повні імена авторів не наводяться. У випадку **7 і більше** авторів ставиться посилання “et al.” після перших трьох прізвищ. Якщо авторів **6 і менше**, “et al.” не використовується. Після переліку авторів ставлять крапку і пробіл. Назва публікації наводиться англійською мовою повністю, без скорочень. Після назви статті ставлять крапку і пробіл. Назва періодичного видання наводиться англійською мовою або транслітерується символами латинського алфавіту. Дозволяється наводити зареєстровані скорочення назви періодичного видання. Зазвичай ця форма написання самостійно приймається виданням, її можна дізнатися на сайті журналу, видавництва, на сайті ISSN або необхідно наводити його повну назву без скорочення. Назви вітчизняних журналів скорочувати не можна. Після назви видання ставлять крапку і про-

біл. Інформація щодо видання: рік видання відокремлюється крапкою з комою, потім наводиться номер тому, якщо необхідно, у круглих дужках вказується номер журналу, після двокрапки наводиться діапазон сторінок. Для статті, що надрукована не англійською мовою, наприкінці сформованого посилання у круглих дужках вказується мова оригіналу. Додаткова інформація стосовно статті – номери DOI («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, режим доступу до першоджерела тощо – наводиться наприкінці посилання у форматі активного гіперпосилання. Форма для пошуку DOI: Crossref system.

Для матеріалів конференцій:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва праці – у перекладі англійською. Головне в описах конференцій – назва конференції мовою оригіналу (подається у транслітерації, якщо немає її англійської назви), виділяється курсивом. У дужках наводиться переклад назви англійською. Вихідні дані (місце проведення конференції, місце видання, рік, сторінки) – англійською.

Для монографій та інших книжок:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, authors; Panasyuk YN, editor. *Lektiny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

Прізвища авторів подаються у транслітерації, назва книжки – у транслітерації з перекладом англійською мовою у квадратних дужках. Місце видання, рік видання, загальна кількість сторінок – англійською, назва видавництва – у транслітерації.

Зауважуємо: у списку латиницею потрібно зазначати всіх авторів літературного джерела, на яке Ви посилаєтесь. Також не слід у ньому застосовувати знаки розділення: // та –. Назву джерела (журнал, конференція, книга) завжди виділяють курсивом.

Наприкінці літературного джерела потрібно вказувати цифровий ідентифікатор статті DOI, якщо такий є. Дотримання цих правил забезпечить коректне відображення цитованих джерел у більшості реферативних наукометричних баз даних.

18. Скорочення слів і словосполучень подаються відповідно до ДСТУ 3582-97 і ГОСТ 7.12-93.

Для тих, хто не має доступу до повного тексту ДСТУ, на сайті Одеського медуніверситету наведено приклади оформлення бібліографічних записів. Доступ за посиланням http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. До друкованих матеріалів, виконаних із використанням комп'ютерних технологій, обов'язково додаються матеріали комп'ютерного набору та графіки в електронному вигляді.

Текст може бути таких форматів: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

Графічний матеріал слід подавати в окремих файлах форматів XLS, TIFF, WMF або CDR. Роздільна здатність штрихових оригіналів (графіки, схеми) форматів TIFF повинна бути 300–600 dpi B&W, напівтонових (фотографії та ін.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 градацій сірого). Ширина графічних оригіналів – 5,5, 11,5 і 17,5 см.

20. Статті піддаються науковому рецензуванню, за результатами якого ухвалюється рішення про доцільність публікації роботи. Відхилені статті не повертаються і повторно не розглядаються.

21. Редакція залишає за собою право редакційної правки статей, яка не спотворює їх зміст, або повернення статті автору для виправлення виявлених дефектів.

22. Датою надходження статті до журналу вважається день отримання редакцією остаточного варіанта тексту.

23. Після отримання підтвердження від редколегії про прийняття статті до публікації надаються реквізити для сплати публікаційного внеску. Вартість публікації становить 1000 гривень (за 12 сторінок). За кожну додаткову сторінку необхідно додати до публікаційного внеску 40 гривень. Публікаційний внесок покриває витрати, пов'язані з коректурою і редагуванням статей, макетуванням журналу та розміщенням його електронної версії. Електронна версія журналу своєчасно розміщується у відкритому доступі на сайті видання. За бажанням автор статті може замовити собі друкований примірник журналу. Вартість друкованого примірника – 800 гривень, які необхідно сплатити додатково до публікаційного внеску. Підтвердження проведеної оплати (відскановану квитанцію або її фотографію) автор надсилає в електронному вигляді на e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. Контакти редакції «Одеського медичного журналу»: Валіховський пров., 2, ректорат Одеського національного медичного університету, м. Одеса, 65082, Україна

Контактна особа – Демченко Христина, тел.: +380 (68) 4870694; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Науковий редактор – Антоненко Петро, тел.: +380 (97) 5875636;

e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua

Сторінка журналу: journal.odmu.edu.ua

25. Статті, що не відповідають цим правилам, не розглядаються. Передрук статей можливий лише з письмової згоди редакції та з посиланням на журнал.

Середній час очікування публікації (від дня подачі до дня публікації) – 2–3 місяці (залежно від фактичної кількості поданих авторами публікацій у конкретний випуск).

ДЕКЛАРАЦІЯ щодо оригінальності тексту наукової статті

Я(ми), *(П.І.Б. автора або авторів – зазначаються всі автори наукової статті)*, декларує(ємо), що у статті *(назва наукової статті)* наявний оригінальний текст, отриманий у результаті власних досліджень (клінічних спостережень), *відсутні* некоректні цитування, запозичення іншого тексту, відомості, передбачені ст. 32 та 69 Закону України «Про вищу освіту».

Заявляю(ємо), що моя(наша) наукова робота виконана самостійно і в ній не містяться елементи плагіату.

Усі запозичення з друкованих та електронних джерел, а також із захищених раніше наукових робіт, кандидатських і докторських дисертацій мають відповідні посилання.

Я(ми) ознайомлений(і) з чинним Положенням про виявлення академічного плагіату, згідно з яким наявність плагіату є підставою для відмови прийняття наукової статті до опублікування в науковому журналі Одеського національного медичного університету.

Дата

Підпис(и)

Примітки: 1. У Декларації повинні бути підписи всіх авторів наукової статті, які мають бути засвідчені установою, де вони працюють.

2. Якщо автори статті є співпрацівниками різних установ, то Декларація повинна бути з кожної установи.

ПОРЯДОК РЕЦЕНЗУВАННЯ рукописів наукових статей, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу»

Наукові статті, які надходять для публікації до редакції «Одеського медичного журналу», підлягають рецензуванню. Завданням рецензування є максимально об'єктивна оцінка змісту наукової статті, її відповідності вимогам журналу, аналіз її переваг та недоліків, винесення конкретних рекомендацій щодо її вдосконалення. Відповідальний секретар журналу проводить попередній аналіз статей, що надійшли до редакції, їхню відповідність тематиці та спеціалізації журналу. Рецензентів призначає головний редактор журналу. В окремих випадках за рішенням головного редактора призначення рецензента(ів) може бути доручене члену редакційної колегії або вирішене на засіданні редакційної колегії.

Рецензентами журналу є досвідчені фахівці – доктори наук, члени редколегії журналу та його редакційної ради. У разі потреби редакція залучає до рецензування сторонніх фахівців. Рецензенти мають відповідати кваліфікаційним вимогам згідно з Наказом МОН України від 15.01.2018 № 32. Наукові статті, що надійшли до журналу, спрямовуються на рецензію одному рецензенту, за необхідності – двом рецензентам. Для всіх статей, що надходять до журналу, визначається рівень їхньої унікальності за допомогою Системи програмно-обчислювального комплексу Strikeplagiarism.com.

Під час рецензування оцінюються відповідність статті тематиці журналу та її назві, актуальність і науковий рівень, переваги й недоліки, відповідність оформлення статті вимогам редакції. Наприкінці робиться висновок про доцільність публікації.

Рецензування проводиться конфіденційно за принципом подвійного «сліпого» рецензування (ані автор, ані рецензент не знають П.І.Б. одне одного). Рецензія надається автору статті на його запит без підпису, вказівки прізвища, посади і місця роботи рецензента.

В окремих випадках на прохання рецензента та за узгодженням із редакційною колегією журналу взаємодія рецензента та автора може відбуватись у відкритому режимі. Така практика застосовується лише в тому випадку, якщо відкрита взаємодія забезпечить поліпшення викладу матеріалу роботи, що рецензується. Зазвичай рецензент робить висновок щодо можливості публікації статті протягом 14 діб.

Якщо рецензент рекомендує виправити або доопрацювати статтю, редакція відправляє автору текст рецензії для внесення в роботу відповідних змін. Статті, відіслані авторам на виправлення, слід повернути до редакції не пізніше ніж через сім днів після одержання. Коректури авторам не висилаються, проте якщо це не порушує графік виходу журналу, можливе надання преринту, у якому допустиме виправлення лише помилок набору і фактажу.

Автору, стаття якого не була прийнята до публікації, на його запит відправляється мотивована відмова. Рукопис статті не повертається.

Якщо автор не згоден із думкою рецензента, він може дати мотивовану відповідь.

У разі потреби за погодженням з автором може бути проведено додаткове рецензування рукопису іншим фахівцем.

Остаточне рішення про публікацію статті та її терміни приймає редакційна колегія.

В окремих випадках за наявності позитивної рецензії можлива публікація статті за рішенням головного редактора або його заступника.

Після ухвалення рішення про публікацію статті редакція інформує про це автора з указанням терміну публікації.

Оригінали рецензій зберігаються в редакції протягом 1 року.

INFORMATION ABOUT EDITION

“ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“The Odesa Medical Journal”)

Publication information

“Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) was founded in 1926. During a few years it was highly appreciated by scientists. The works of the famous scientists had been published there. But then, at the start of 30-s, the publication of the Journal was stopped. It was renewed only in 1997, and very soon the Journal won its authority again and took a proper place among other scientific editions of the country.

The founder and publisher of “The Odesa Medical Journal” is the Odesa National Medical University.

The editor-in-chief of the Journal since the time of its renewal is the academician of the NAMS of Ukraine, the Ukraine State Prize Winner V. M. Zaporozhan. The members of the editorial board and editorial council are the world-known scientists.

“The Odesa Medical Journal” is included in the List of specialized scientific publications of Ukraine of category “B” (branch – medical sciences, specialties – 221 “Dentistry”, 222 “Medicine”, 226 «Pharmacy, industrial pharmacy», 228 “Pediatrics” (Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 894 dated 10.10.2022, appendix 2; available at <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/634/554/a9b/634554a9b478a810320066>.

pdf and Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine No. 185 dated 20.02.2023, appendix 4; available at <https://mon.gov.ua/storage/app/uploads/public/640/5b3/0d1/6405b30d14b2a618655959.pdf>). About 100 articles and messages are published in the Journal annually.

It comes to the most known libraries of the country, large scientific centers, some educational establishments. Its release is highly appraised outside of the country: the Journal is represented in Ulrich’s Periodicals Directory, BASE-Search, Google Academy, “Scientific Periodics of Ukraine”.

In August 2022, the scientific publication “The Odesa Medical Journal” received a three-month scholarship from the “Support to Ukrainian Editorial Staff” (SUES – Support to Ukrainian Editorial Staff) project. SUES is an initiative of European institutions and organizations, the purpose of which is to support the scientific community of Ukraine

The Journal is distributed by subscription. The Journal can be subscribed at any subscription point. Subscription index – 48717.

ISSN 2226-2008

Frequency of the Journal: The Journal appears quarterly.

DOI 10.54229/2226-2008

THE MANUAL OF ARTICLE STYLE FOR “ODES’KIJ MEDIČNIJ ŽURNAL” (“THE ODESA MEDICAL JOURNAL”)

1. “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) publishes theoretical and review articles, which cover important achievements of science, results of completed original clinical and experimental researches, basic results of dissertations on medicine, dentistry and pharmacy, and also memorial materials.

2. Problem and original articles with total volume of 6–12 pages, reviews – up to 12–20 pages, short reports – up to 2 pages are submitted.

3. Articles, which have been already published in other editions or were submitted for publication to some editions at the same time, as well as the works which are a remake of the articles published before and do not contain new scientific material or new scientific comprehension of already known material are not submitted.

4. The following materials are published in the Journal:

a) results of original researches concerning main directions of development of medical, dental and pharmaceutical sciences;

b) works on fundamental and applied problems in 221 – dentistry, 222 – medicine, 226 – pharmacy, industrial pharmacy, 228 – pediatrics;

– genetics and applied aspects of medical genetics;

– biophysical and morphofunctional analysis of cells of an organism at different types of pathology;

– works on modern cellular technologies;

– modern elaborations in the field of general and clinical pharmacology and pharmacy;

– achievements in the field of study of etiology, pathogenesis and diagnostics of modern diseases;

– prophylaxis of diseases, inoculation, prevention of especially dangerous diseases;

c) experimental manuscripts, reviews, clinical cases, novel methods and technologies on current issues of dentistry, medicine, pediatrics, and pharmacy;

d) information, chronicle, anniversaries, materials on history of science and medicine, pharmacy, dentistry, reviews.

5. The author sends to the editorial office an on-line version of the article with a scan of the first page and signatures of all authors. By their signatures the authors guarantee that the article meets all the requirements of the manual of the article style for “The Odesa Medical Journal”, experimental and clinical researches have been executed according to the international ethical norms of scientific researches, and also they give the publisher a right for publication of the article in the Journal, placing it and its materials on the Journal’s site and in other sources.

6. An article is accompanied with a scan of (1) letter to the editorial staff, a vised signature of the chief and the seal

of the establishment where the work was done, (2) information about the authors, (3) the declaration of originality of the text of the scientific article and for the home authors also (4) by the expert inference, that authorizes the open publication.

7. If used in the article materials are intellectual property of some organizations and have not been published before, an author should get permission for their publication from each of these organizations and send it together with the article.

8. The text is printed with 1.5-spacing throughout the text on a standard paper (width of fields: on the left, above and below by 2 cm, on the right – 1 cm) in Arial (Arial Cyr) or Times (Times Cyr) 14 points. The page of the text should contain no more than 30 lines.

9. The language of the articles is Ukrainian and English.

10. The material of the article should be placed in the following order:

a) UDC index – on the left correspondingly to key words;

b) initials and the last name of the author (authors), authors' ORCID ID;

c) the title of the article;

d) a complete name of the establishment (establishments) where the work was done, city, country. If there are several authors and they work in different institutions, it is necessary to indicate in Arabic numerals a digital superscript corresponding to the institution where each of the authors works; and the name of the institution must be indicated with the appropriate numerical designation, e-mail, phone number;

e) two abstracts – in Ukrainian up to 800 printing letters (0.45 page) and in English up to 1800 printing letters (1 page). Ukrainian abstracts after the following scheme: UDC index, initials and the last name of author (authors), title of the article, text of the abstract, key words (no more than five);

f) statement of a problem in general and its connection with important scientific and practical tasks;

g) formulation of the aim of the article (raising a task);

h) research materials and methods with descriptions of research methods, number and distribution of the research objects. Compliance with the principles of the World Medical Association Code of Ethics (Helsinki Declaration) for human research or the principles of the EU Directive 2010/10/63 EU on animal experiments should be noted;

i) presentation of the main material of the study with a full justification of the obtained scientific results;

j) conclusions from the given research and perspectives of subsequent works in this direction;

k) references in the citation order or after the alphabet order.

11. The abstract in English should shortly reproduce the structure of the article, including introduction, purpose and task, methods, results, conclusions, key words. Initials and the last name of author (authors) are given in transliteration, the title of the article must be translated into English. The key words and other terms of the article should correspond to generally used medical terms cited in dictionaries. One should not use slang and abbreviations which are not in general use.

12. The chemical and mathematical formulas are

inprinted or put down. The structural formulas are designed as figures. In formulas there are marked out: small and large letters (large ones by two hyphens from below, small ones – by two hyphens from above by a lead pencil); the Latin letters are underlined with a dark blue pencil; Greek ones – with a red pencil; subscript and superscript letters – by an arc line with a lead pencil.

13. The International System of Units (SI) should be used in the articles.

14. Figures and signatures to them are made separately. On the back side of every figure by a lead pencil one should indicate its number and title of the articles, and if necessary to note a top and bottom.

15. The tables should be placed on separate pages, be numbered and titled. The marginal notes should indicate the place of figures and tables. The information given in tables and figures must not be duplicated.

16. The references must contain the list of works for the last 10 years and only sometimes – more early publications. In the original works they quote no more than 15 sources, in the reviews – about 60. Every work in the references should be referred in the manuscript. The literature in the list is ordered according to reference to it in the text of the article, which is given in square brackets, or after the alphabet. If the works of one and the same author are presented, they take place after the chronological order. The references shouldn't contain works which have not been published yet.

17. The references should be arranged in Latin alphabet according to rules below in English or transliterated according to the National Library of Medicine (NLM) standard or Vancouver style.

For articles:

Povorozniuk VV, Balatska NI, Klymovytskiy FV, Synenkiy OV. Actual nutrition, vitamin D deficiency and bone mineral density in the adult population of different regions of Ukraine. *Trauma*. 2012;13(4):12–16. (In Ukrainian). Available from: <http://www.mif-ua.com/archive/article/34633>

Scott F, Mamtani R, Brensinger C, et al. The risk of a second non-melanoma skin cancer with thiopurine and anti-TNF use in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2014;109:S473. DOI: 10.1016/S0016-5085(14)60282-1.

The authors' surnames and the title of the Journal are given in Latin in transliteration, the title of the article is translated into English. Transliteration can be done automatically at the site: <http://ukrlit.org/transliterationsii>. In the bibliographic reference of each source it is necessary to specify all authors, separating from each other a comma and a space. Initials are indicated after the surname, punctuation marks are not separated. The full names of the authors are not given. In the case of 7 or more authors, the reference "et al." after the first three surnames. If the authors are 6 or less, "et al." not used. After the list of authors a point and a space is put. The title of the publication is given in English in full, without abbreviations. After the title of the article a point and a space are put. The title of the periodical is given in English or transliterated with the symbols of the Latin alphabet. It is allowed to cite the registered abbreviations of the title of the periodical. Usually this form of writing is accepted by the publication itself, it can be found on the website of the Journal, publisher, on the ISSN website,

or it is necessary to give its full name without abbreviation. The names of domestic Journals cannot be abbreviated. After the title of the publication a point and a space are put. Information about the publication: the year of publication is separated by a semicolon, then the volum's number is given, if necessary, in parentheses indicate the number of the Journal, after the colon follows the range of pages. For an article that is not published in English, the language of the original is indicated in parentheses at the end of the generated link. Additional information about the article - DOI number («DOI: <https://doi.org/...>»), PubMed ID, source access mode, etc. – is provided at the end of the link as hyperlink. Search form for DOI: Crossrefsystem.

For materials of conferences:

Sulkowski M, Krishnan P, Tripathi R. Effect of baseline resistance-associated variants on SVR with the 3D regimen plus RBV. In: *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. 2016 Feb 22–25; Boston, MA.

Bakeyeva LY, Saprunova VB, Pilipenko DI. Ultrastructure of mitochondria in endogenous oxidative stress, mitochondrial antioxidant protective effect SkQ1. In: *Proceeding of the IV congress of the Russian Society of Biochemistry and Molecular Biology*. 2008 May 11–15; Novosibirsk, Russian Federation. Novosibirsk; 2008. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the work – in translation into English. The main thing in descriptions of conferences is the name of conference in the language of original (is given in transliteration if there is not its English title), indicated by italic. Translation of the title into English is given in brackets. Imprint (place of holding a conference, place of publication, year, pages) – in English.

For monographs and other books:

Mann DL, Zipes DP, Libby P, Bonow RO. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia: Saunders; 2014. 2040 p.

Lutsik AD, Detyuk YS, Lutsik MD, autors; Panasyuk YN, editor. *Lektyny v gistokhimii [Lektins in histochemistry]*. Lviv: Vyscha shkola; 1989. 144 p. (in Russian).

The last names of authors are given in transliteration, title of the book – in transliteration with translated into English in the square brackets. Place of publication, year of publication, total number of pages – in English, name of publishing house – in transliteration.

Please, note: in the references in the Roman alphabet it is necessary to indicate all the authors of the literary source, which you refer to. It should also not use punctuation: // and –. The name of the source (Journal, conference, book) is always indicated by italic.

At the end of the literature source, the digital identifier DOI must be indicated (if it is present). The observance of these rules will provide the true representation of quoted sources in the majority of citation databases.

18. Abbreviations of words and word combinations are given according to State Standards of Ukraine 3582-97 and National State Standard 7.12-93.

Those who have no access to the full content of NSS can find it at the site of the Odesa Medical University, the bibliography examples style is presented. Available from http://libblog.odmu.edu.ua/p/blog-page_8912.html.

19. The printed materials executed with the use of computer technologies are added by computer type-setting materials and graphic in digital form.

The text can be done in the following formats: Word for Windows, RTF (Reach Text Format).

The graphic material should be submitted in separate files of the XLS, TIFF, WMF or CDR formats. Resolution of line originals (the graphics, schemes) of the TIFF formats must be 300–600 dpi B&W, halftone (pictures, etc.) – 200–300 dpi Gray Scale (256 gradations of gray). Width of graphic originals – 5.5, 11.5 and 17.5 cm.

20. Articles are subjected to scientific reviewing, as a result of which the decision is taken whether to publish the work or not. The rejected articles are not returned and are not resubmitted.

21. The Journal reserves the right for editorial correcting, which does not distort its contents, or returns an article to the author for correction of revealed errors.

22. The date of article's coming to the Journal is the day when the editorial office receives the final variant of the text.

23. After the editorial board confirms that the article has been submitted, requisite payment details are provided. The cost of publication is UAH 1,000 (up to 12 pages). Each additional page is paid separately UAH 40. The publication fee covers costs of proofreading and editing, page-planning and on-line version of the Journal. The on-line version of the Journal is timely placed in the publicly available Journal's website. At the request the author of the article can order a printed copy of the Journal. The cost of a printed copy is UAH 800, which must be paid in addition to the publication fee. The author sends confirmation of the payment (a scanned check or its photo) to e-mail omj@onmedu.od.ua.

24. **“Odesa Medical Journal” contacts:** Valikhovsky Lane, 2, Odesa National Medical University Rectorate, Odesa, 65082, Ukraine

Person of contact – Khrystyna Demchenko, phone: +380 (68) 4870694; e-mail: omj@onmedu.od.ua

Scientific editor – Petro Antonenko, phone: + 380 (97) 5875636;

e-mail: petro.antonenko@onmedu.edu.ua

Journal site: journal.odmu.edu.ua

25. The articles that fail to meet these requirements are not admitted. Reprinting of articles is possible only with the written consent of the editors and with reference to the Journal.

The average waiting time of publication (from the day of submission to the day of publication) is 2–3 months (depending on the actual number of publications submitted by authors to a definite issue).

DECLARATION on Originality of the Text of the Scientific Article

I(we) (*name, first name and patrymonic of the author or authors (all authors of the scientific article are indicated)*) declare that in (*the name of the scientific article*) the available text, obtained as a result of own researches (clinical investigations) is original, improper quotations, borrowings of other text, or information given in the section 32 and 69 of the Law of Ukraine “On Higher Education” *absent*.

I(we) declare that my scientific study is executed independently, and has no plagiarism elements.

All borrowings from the printing and electronic sources, as well as from defended before scientific studies, candidate’s and doctoral dissertations have the proper references.

I’m(we are) acquainted with the current regulation about detecting academic plagiarism, according to which the detecting of plagiarism is the reason for the refusal of scientific article publication in the scientific journals of the Odesa National Medical University.

Date

Signature(s)

Notes: 1. The signatures of all authors of scientific article, which are to be certified by establishment where they work, must be in Declaration.

2. If authors of the article are employees of different establishments, Declaration must be provided from every establishment.

MANUSCRIPTS REVIEWING ORDER

Scientific articles submitted to “Odes’kij medičnij žurnal” (“The Odesa Medical Journal”) need reviewing. The task of reviewing is the most objective assessment of the content of the scientific article, its compliance with the requirements of the Journal, analysis of its advantages and disadvantages, making specific recommendations for its improvement. The executive secretary of the Journal conducts a preliminary analysis of the articles received by the editors, their relevance to the subject and specialization of the Journal. The reviewers are appointed by the editor-in-chief of the Journal. In some cases, by the decision of the editor-in-chief, the appointment of the reviewer (s) may be entrusted to a member of the editorial board or decided at the meeting of the editorial board.

The reviewers of the Journal are experienced specialists – doctors of sciences, members of the editorial board and editorial council of the Journal. If necessary the editors invite external experts for cooperation. The reviewers must meet the qualification requirements in accordance with the Order of the Ministry of Education and Science of Ukraine dated 15.01.2018 No 32. The scientific articles submitted to the Journal are sent for review to one reviewer, if necessary – to two reviewers. For all articles submitted to the Journal, the level of their uniqueness is determined using the programming and computing suite Strikeplagiarism.com. The reviews should estimate if the article corresponds to the subject of the Journal and its title, actuality and scientific level, advantages and disadvantages, correspondence of the article style to the editorial requirements. The conclusion about advisability of publication is drawn at the end.

Reviewing is conducted confidentially by the principle of double “blind” reviewing (neither the author nor the reviewer know each other’s names). The review is provided to the author of the article at his request without a signa-

ture, indication of the name, position and place of work of the reviewer. In some cases, at the request of the reviewer and in agreement with the editorial board of the Journal, the interaction of the reviewer and the author may take place in an open mode. This practice is used only if open interaction will improve the presentation of the peer-reviewed work. Usually the reviewer concludes that the article can be published within 14 days.

If the reviewer recommends to correct or complete the article, the editorial staff sends the review text to the author for inserting proper changes in. The articles submitted to authors for correction should be returned to the editors no later than seven days after receipt. Proofreaders are not sent to the authors, but if this does not disturb the schedule of the Journal, it is possible to provide a preprint in which it is permissible to correct only typing and factual errors.

The author, whose article was not submitted to the publication, is sent a reasonable refuse on his demand. The manuscript is not returned.

If the author does not agree with a reviewer’s point of view, he can give him a reasonable answer.

In case of necessity an additional reading of manuscript by another specialist can be carried out on agreement with the author.

A final decision about the publication of the article and its terms is made by the editorial board.

Sometimes in case of a positive review the article can be published after the editor-in-chief’s or vice-editor-in-chief’s decision.

After approval of the article publication the editorial staff informs the author about it with indicating the term of publication.

Originals of reviews are kept in the editorial during 1 year.

НОТАТКИ

Науково-практичний журнал

ОДЕСЬКИЙ МЕДИЧНИЙ ЖУРНАЛ

№ 4 (185) 2023

Коректура • *Наталія Славгородська*

Комп'ютерна верстка • *Наталія Кузнєцова*

E-mail: omj@onmedu.od.ua

Сайти: <http://journals.onmedu.od.ua>, <http://journal.odmu.edu.ua>

Підписано до друку: 29.12.2023.

Формат 60x84/8. Гарнітура Times New Roman.

Папір офсет. Цифровий друк. Обл.-вид. арк. 13,07. Ум. друк. арк. 13,49.

Замов. № 0124/072. Наклад 100 прим.

Видавництво і друкарня – Видавничий дім «Гельветика»

65101, Україна, м. Одеса, вул. Інглєзі, 6/1

Телефон +38 (095) 934 48 28, +38 (097) 723 06 08

E-mail: mailbox@helvetica.ua

Свідоцтво суб'єкта видавничої справи

ДК № 7623 від 22.06.2022 р.