

Зміст

Contents

МЕДИЧНІ НАУКИ		
Огляди літератури		
Захарчук С. В. ESR1-мутації як предиктор прогресії та метастазування гормонозалежного раку молочної залози	6	Zakharchuk S. V. ESR1 Mutations as a Predictor of Progression and Metastasis of Hormone-Dependent Breast Cancer
Котвіцька А. А., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Основні напрямки медико-психологічної реабілітації учасників бойових дій	16	Kotvitska A. A., Kononenko N. M., Chikitkina V. V. Main Directions of Medical and Psychological Rehabilitation of Combatants
Левчишина О. В., Аксьонов Є. В., Сало С. В. Еволюція тактик лікування пацієнтів зі стовбуровими ураженнями коронарних артерій	23	Levchyshyna O. V., Aksyonov E. V., Salo S. V. Evolution of Treatment Tactics for Patients with Trunk Lesions of Coronary Arteries
Русанов А. П., Вітомський В. В. Фізична терапія у лікуванні адгезивного капсуліту плечового суглобу	31	Rusanov A. P., Vitomskiy V. V. Physical Therapy in the Treatment of Adhesive Capsulitis of the Shoulder Joint
Експериментальна медицина і морфологія		
Воронцов П. М., Туляков В. О., Гуліда Т. І., Леонтєва Л. В. Зміни розрахункових індексів біохімічних показників сироватки крові щурів різного віку після заповнення дефекту в метафізі стегнової кістки алогенними кістковими імплантатами	38	Vorontsov P. M., Tuljakov V. O., Gulida T. I., Leontjeva L. V. Changes in Calculated Indices of Biochemical Indicators of Blood Serum of Rats of Different Age after Filling the Defect in the Metaphysis of the Femur Bone with Allogeneous Bone Implants
Козасєва Р. С., Клименко М. О. Вплив поліфенолів на пероксидне окиснення ліпідів та антиоксидантну систему в піднижньощелепних слинних залозах при поєднаному введенні алкоголю та ліпополісахариду <i>S. typhi</i>	45	Kozaeva R. S., Klymenko M. O. The Effect of Polyphenols on Lipid Peroxidation and the Antioxidant System in the Submandibular Salivary Glands during Combined Administration of Alcohol and <i>S. typhi</i> Lipopolysaccharide
Serbin S. I., Dubyna S. O., Bondarenko S. V., Sovgyria S. M., Koptev M. M., Pyrog-Zakaznikova A. V. Morphometric Characteristics of the Glands of the Mucous Membrane of All the Walls of the Human Frontal Sinus in a Norme	51	Сербін С. І., Дубина С. О., Бондаренко С. В., Совгіря С. М., Коптев М. М., Пирог-Заказнікова А. В. Морфометрична характеристика залоз слизової оболонки усіх стінок лобової пазухи людини у нормі
Serbin S. I., Dubyna S. O., Bondarenko S. V., Filenko B. M., Koptev M. M., Pyrog-Zakaznikova A. V. Generalized Morphometric Characteristics of the Vascular Components of the Mucous Membrane of All the Walls of the Human Frontal Sinus in a Norme	56	Сербін С. І., Дубина С. О., Бондаренко С. В., Филенко Б. М., Коптев М. М., Пирог-Заказнікова А. В. Узагальнена морфометрична характеристика судинних компонентів слизової оболонки усіх стінок лобової пазухи людини у нормі
Клінічна медицина		
Алексєєва О. С., Лазуренко В. В. Особливості соматичного та гінекологічного статусу жінок з аномальними матковими кровотечами, хворих на аутоімунний тиреоїдит	62	Alekseeva O. S. Lazurenko V. V. Peculiarities of Somatic and Gynecological Status of Women with Abnormal Uterine Bleeding with Autoimmune Thyroiditis
Гринь К. В. Роль спадковості у розвитку тривожних розладів серед пацієнтів з обтяженим сімейним анамнезом відносно деменції	70	Hryn K. V. The Role of Heredity in the Development of Anxiety Disorders among Patients with a Difficult Family History of Dementia

Дельва І. І. Нумулярний головний біль (клінічне спостереження, обговорення)	76	Delva I. I. Nummular Headache (Clinical Observation, Discussion)
Дорога О. П., Оводюк Н. М., Шестак Н. В., Глабець С. П., Мацисшин В. С. Лікування стрес індукованих розладів у жінок з лейоміомою матки на фоні гормонотерапії у військовий час	81	Doroga O. P., Ovodyuk N. M., Shestak N. V., Hlabets S. P., Matsyshyn V. S. Treatment of Stress-Induced Disorders in Women with Uterus Leiomyoma on the Background of Hormone Therapy during the Wartime
Кедик І. О. Нейропатичний біль при анкілозивному спондиліті та особливості психопатологічного реагування	89	Kedyk I. O. Neuropathic Pain in Ankylosing Spondilitis and Peculiarities of Psychopathological Response
Pavliukovych N. D., Pavliukovych O. V., Shuper V. O. Structure of Anemic Syndrome in Patients with Chronic Forms of Coronary Artery Disease	95	Павлюкович Н. Д., Павлюкович О. В., Шупер В. О. Структура анемічного синдрому у хворих з хронічними формами ішемічної хвороби серця
Роєнко Ю. В. Оцінка стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у ранній діагностиці гормонально-активних пухлин кіркового шару наднирників	100	Roienko Yu. V. Assessment of the State of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Early Diagnosis of Hormonally Active Tumors of the Adrenal Cortex Layer
Фельдман Д. А. Динаміка рівня ендотеліального моноцитаактивуючого пептиду-II у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу	109	Feldman D. A. Dynamics of the Level of Endothelial Monocyte Activating Polypeptide-II in Patients with Acute Myocardial Infarction with Concomitant Diabetes Mellitus Type 2
Соціальна медицина та організація охорони здоров'я		
Стовбан М. П., Толстанов О. К. Медико-соціальне обґрунтування фінансово-економічного стану Снятинської ЦРЛ до та після запровадження госпітального округу	116	Stovban M. P., Tolstanov O. K. Medical and Social Justification of the Financial and Economic Status of the Snyatyn Central District Hospital before and after the Introduction of the Hospital District
Стоматологія		
Bozhyk S. S. Clinical Characteristics of the Oral Mucosa of Patients with Red Lichen Planus, Depending on the Anatomical Location	124	Божик С. С. Клінічна характеристика слизової оболонки порожнини рота пацієнтів із червоним плоским лишаєм, в залежності від анатомічної локалізації
Ільницька О. М. Результати дослідження мікробіому пародонтальних кишень у працівників промислових виробництв із шкідливими чинниками	130	Ilnytska O. M. The Results of the Study of the Microbiome of Periodontal Pockets in Workers of Industrial Productions with Harmful Factors
Кушта А. О. Нутритивний статус у хворих з раком порожнини рота та ротоглотки в предопераційному періоді	136	Kushta A. O. Nutritional Status in Patients with Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx in the Preoperative Period
Фізична терапія та ерготерапія		
Вітомська М. В. Вплив ерготерапії на показники сенсорного профілю дітей з розладами аутистичного спектра	142	Vitomska M. V. The Influence of Occupational Therapy on Indications of the Sensory Profile of Children with Autism Spectrum Disorders
Гуманітарні питання медицини і проблеми викладання у вищій школі		
Донець І. М., Єрошенко Г. А., Лисаченко О. Д., Кінаш О. В., Григоренко А. С., Шевченко К. В. Психологічні аспекти засвоєння знань здобувачами вищої освіти	149	Donets I. M., Yeroshenko G. A., Lysachenko O. D., Kinash O. V., Grigorenko A. S., Shevchenko K. V. Psychological Aspects of Knowledge Acquisition by Students of Higher Education

Котвіцька А. А., Кононенко Н. М., Чікіткіна В. В. Програмне забезпечення освітньої компоненти «Фізіологія рухової активності» для здобувачів вищої освіти першого (бакалаврського) рівня вищої освіти спеціальності 227 фізична терапія, ерготерапія освітньої програми «Фізична терапія» в Національному фармацевтичному університеті	155	Kotvitska A. A., Kononenko N. M., Chikitkina V. V. Software for the Educational Component "Physiology of Motor Activity" for the Applicants for Higher Education of the First (Bachelor's) Level of Higher Education in Specialty 227 "Physical Therapy, Ergotherapy" of the Educational Program "Physical Therapy" at the National University of Pharmacy
Лисаченко О. Д., Шепітько В. І., Борута Н. В., Стецук Є. В., Пелипенко Л. Б., Вільхова О. В., Волошина О. В. Роль креативності у формуванні особистості майбутнього медика	163	Lysachenko O. D., Shepitko V. I., Boruta N. V., Stetsuk Ye. V., Pelypenko L. B., Vilkhova O. V., Voloshina O. V. The Role of Creativity in Forming the Personality of the Future Medical Worker
Рева Т. В., Рева В. Б., Трефаненко І. В., Шупер В. О., Шумко Г. І. Застосування методу Case Study при викладанні клінічних дисциплін за умов дистанційного навчання	167	Reva T. V., Reva V. B., Trefanenko I. V., Shuper V. O., Shumko G. I. Application of the Case Study Method in the Teaching of Clinical Disciplines under the Conditions of Distance Education
БІОЛОГІЯ		
Босенко А. І., Орлик Н. А., Топчій М. С., Донець І. О. Особливості формування адаптаційних реакцій при фізичних навантаженнях дівчат на окремих етапах онтогенезу	172	Bosenko A. I., Orlyk N. A., Topchii M. S., Donets I. O. Peculiarities of Formation of Girls' Adaptive Reactions during Physical Activity at Certain Ontogenesis Stages
Іонов І. А., Комісова Т. Є. Гістологічна характеристика експериментальних ран м'яких тканин стегна щурів та роль IFN-γ в динаміці їх загоєння	182	Ionov I. A., Komissova T. Ye. Histological Characteristics of Experimental Wounds of Soft Tissues of the Femur of Rats and the Role of IFN-γ in the Dynamics of their Healing
ФІЗИЧНЕ ВИХОВАННЯ І СПОРТ		
Огляди		
Гуніна Л. М. Коронавірусна інфекція: інформативність та своєчасність алгоритму лабораторної діагностики у спортсменів	188	Gunina L. M. Coronavirus Infection: Informativeness and Timeliness of the Laboratory Diagnostic Algorithm in Athletes
Медико-біологічні аспекти підготовки спортсменів		
Грибовська Наталія, Заневський Ігор Тілобудова кваліфікованих воротарів і польових футболістів	199	Hrybovska N. O., Zanevskyy I. P. Body Composition of Qualified Goalkeepers and Outfield Football Players
Karatieieva S. Yu., Slobodian O. M., Slobodian K. V., Muzyka N. Ya. Establishing of Upper Extremities Length of Students of Higher Education Institutions of Bukovyna Depending on the Sport Type	207	Karatseva S. Yu., Slobodian O. M., Slobodian K. V., Muzyka N. Ya. Встановлення довжини верхніх кінцівок у студентів закладів вищої освіти Буковини залежно від виду спорту
Свищ Ярослав, Дух Тетяна Функціональні показники кваліфікованих бігунів на короткі дистанції на спеціально-підготовчому етапі річного макроциклу	213	Svyshch Ya. S., Dukh T. I. Functional Indicators of Qualified Runners in Sprint Events at the Special Preparatory Stage of the Annual Macrocycle
Теоретико-методичні аспекти фізичного виховання і спорту		
Федоров С. І., Чернозуб А. А. Морфофункціональні зміни у спортсменів в процесі силової підготовки на спеціалізовано базовому етапі в хортингу	220	Fedorov S. I., Chernozub A. A. Morphofunctional Changes in Athletes in the Process of Strength Training at a Specialized Basic Stage in Horting

DOI: 10.26693/jmbs07.06.006

УДК 618.19-006.6-02-092-07-037

Захарчук С. В.

ESR1-МУТАЦІЇ ЯК ПРЕДИКТОР ПРОГРЕСІЇ ТА МЕТАСТАЗУВАННЯ ГОРМОНОЗАЛЕЖНОГО РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця,
Київ, Україна

Мета. Визначення частоти виникнення мутацій ESR1 при ER-позитивному раку молочної залози, його прогностична цінність при виборі тактики лікування.

Матеріали та методи. Систематичний огляд якісних досліджень, які було взято із баз даних PubMed і Thomas Reuters Web of Science. У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати та висновки. Актуальність роботи обумовлена необхідністю додаткового дослідження, щоб краще зрозуміти поширеність мутацій ESR1 на різних стадіях рецидивуючого захворювання та їх прогностичні наслідки. Основним завданням статті є визначення частоти виникнення мутацій ESR1 при ER-позитивному раку молочної залози, його прогностична цінність при виборі тактики лікування. Було виконано систематичний огляд якісних досліджень, опублікованих у період із 2007 року по 2019 рік, які було взято із баз даних PubMed і Thomas Reuters Web of Science. Пошукові терміни включали мутації ESR1, рецептор естрогену, рак молочної залози, рецидив, метастази, інгібітори ароматази, фулвестрант і тамоксифен. Були включені лише повнотекстові дослідження англійською мовою щодо розвитку мутацій ESR1 та їх результатів щодо прогресування захворювання. Відбір досліджень проводився з використанням попередньо визначених полів даних, враховуючи показники якості дослідження. Це проспективне клінічне дослідження проводиться за допомогою молекулярно-генетичного аналізу, а саме – аналізу поліморфізму генів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дане дослідження виконується на базі Київського міського клінічного онкологічного центру та Кафедри онкології НМУ ім. О.О. Богомольця. На основі наявних архівних зразків була зібрана ретроспективна когорта хворих на рак молочної залози з позитивним рецептором гормону (HR +), які переживають

або місцевий, або метастатичний рецидив. Усі клінічні дані були отримані з клінічних записів пацієнтів експертом-онкологом з молочної залози. Це включало вік, стадію TNM, ступінь, показники імуногістохімії для рецепторів естрогену (ER), рецепторів прогестерону (PR), рецепторів росту епідермісу 2 людини (HER2) та ліній лікування. Позитивність ER та PR визначали на основі місцевої практики патології (> 1% позитивно забарвлених клітин). У статті було продемонстровано, що мутації ESR1 часто виникають під час терапії AI в умовах метастазування і можуть відігравати роль у прогресуванні метастазів. Досягнення в технології секвенування ДНК привели до більш чутливого виявлення мутацій ESR1 в клінічних зразках, і зараз є кілька досліджень із застосуванням методів секвенування та ddPCR для відстеження ESR1 та інших мутацій під час лікування та прогресування.

Ключові слова: мутації ESR1, секвенування ДНК, рецептори естрогену (ER), рецептори прогестерону (PR), гормонозалежні новоутворення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Оптимізування методів діагностики та лікування онкологічних хвороб органів грудної порожнини та молочної залози в Україні», № держ. реєстрації 0120U100871.

Вступ. Рак молочної залози (PMЗ) є найрозповсюдженішим онкологічним захворюванням серед жінок на сьогоднішній день, а отже, за рахунок частоти виникнення, має найвищу летальність серед онкологічних пацієнтів. Дане захворювання відноситься до гормонозалежних новоутворень, а залежність проявляється більш ніж у третини хворих, пухлини яких експресують рецептори статевих стероїдних гормонів – рецептори естрогену (ER) та рецептори прогестерону (PR). Найбільш розповсюдженими молекулярними різновидами PMЗ є люмінальний А та В-підтипи, що

експресують рецептори ER та PR. У таких хворих можна очікувати позитивну відповідь на проведення рутинної гормональної терапії (ГТ). Рецептор естрогену-альфа (ER α), кодований геном рецептора естрогену 1 (ESR1), експресується приблизно в 70% усіх випадків раку молочної залози, і ендокринна терапія являє собою основний спосіб лікування на всіх стадіях ER-позитивного раку молочної залози [1, 2]. Мутації в ліганд-зв'язуючому домені (LBD) ER α , що називаються мутаціями ESR1, призводять до стійкості при використанні різних ендокринних методів лікування, що в свою чергу є причиною прогресування або рецидиву захворювання. Недавні дослідження показали, що ці мутації ESR1 призводять до конститутивної активності рецептора естрогену ER, тобто це значить, що рецептор активний за відсутності його ліганду, що надає стійкість до ендокринної терапії та сприяє росту пухлини. Опубліковані дослідження ще не змогли визначити точний рівень поширеності мутацій ESR1, але встановили зовнішні межі між 11-55% [3]. Рецептор естрогену є фактором транскрипції, що бере участь у проліферації та активації клітин. Ендокринна терапія є основою лікування як місцевих, так і метастатичних пухлин HR + і включає в себе інгібування ER модуляторами ER (тобто тамоксифеном (TAM)), деградаторами ER (тобто фулвестрантом) або депривацією естрогену інгібіторами ароматази (AI). Приблизно у 40% пацієнтів, у яких діагностовано місцевий / локально-регіональний HR + рак молочної залози, які отримують ендокринну терапію, з часом є ризик рецидиву захворювання [4, 5]. Прогресія даного захворювання може себе проявляти локально-регіональними метастазами (приблизно 3–8% випадків [6–8]), так і віддаленими метастазами. Виникнення локо-регіональних рецидивів збільшує ризик розвитку віддалених метастазів і пов'язане з гіршим загальним прогнозом [9–11]. Серед різноманітних набутих механізмів ендокринної резистентності, соматичні мутації в ділянці ліганду-зв'язуючого домену гена ER (ESR1-LBD) нещодавно потрапили в центр уваги завдяки досягненням технологій секвенування наступного покоління (NGS) [12–15]. Експерименти *in vitro* продемонстрували, що мутації ESR1-LBD призводять до незалежного від лігандів конститутивно активованого ER, що в свою чергу призводить до проліферації та зниження чутливості до ендокринної терапії [12, 13, 15–18]. Починаючи із 2013 року, в медичних наукових виданнях накопичуються повідомлення про мутації, характерні для ESR1, що призводять до резистентності при проведенні гормональної терапії [12–15, 17, 19–31]. Ці мутації рідко визначаються (0–3%) у первинних пухлинах молочної залози [13, 17, 19, 26, 27], але порівняно

часто зустрічаються при метастатичному ураженні, стійкість до ендокринної терапії в даному випадку спостерігатиметься у 6–55% [12–15, 17, 19–27, 29, 31]. На статистику поширеності мутацій ESR1 впливає чутливість методів виявлення, а також навантаження гормональної терапії перед дослідженням. Вдосконалені методи цифрової крапельної ПЛР (ddPCR) є більш чутливими, ніж технології NGS [27, 28]. Метод ddPCR у поєднанні з високою чутливістю для виявлення цих мутацій у безклітинній ДНК (cfDNA), виділений із плазми [27, 32], чітко зображає клінічні наслідки цих мутацій. Більша кількість мутацій ESR1 була описана серед метастатичних пацієнтів, які отримували різні лінії ендокринної терапії (20–55%), на відміну від ранніх метастатичних пацієнтів (6–7%) [13, 20], отже є підтвердженням теорії про те, що мутовані клони залишаються поза лініями лікування [31–33]. Необхідні додаткові дослідження, щоб краще зрозуміти поширеність мутацій ESR1 на різних стадіях рецидивуючого захворювання та їх прогностичні наслідки.

Мета дослідження. Основним завданням цього дослідження є визначення частоти виникнення мутацій ESR1 при ER-позитивному раку молочної залози, його прогностична цінність при виборі тактики лікування.

Матеріали та методи дослідження. Було виконано систематичний огляд якісних досліджень, опублікованих у період із 2007 року по 2019 рік, які було взято із баз даних PubMed і Thomas Reuters Web of Science. Пошукові терміни включали мутації ESR1, рецептор естрогену, рак молочної залози, рецидив, метастази, інгібітори ароматази, фулвестрант і тамоксифен. Були включені лише повнотекстові дослідження англійською мовою щодо розвитку мутацій ESR1 та їх результатів щодо прогресування захворювання. Відбір досліджень проводився з використанням попередньо визначених полів даних, враховуючи показники якості дослідження.

У дослідженні використано бібліосемантичний та аналітичний методи.

Результати дослідження.

Біологія мутацій ESR1 в доклінічних дослідженнях

Декілька досліджень показали, що мутації ESR1 LBD є конститутивно активними та менш чутливими до антагоністів ER, тамоксифену та фулвестранту [17–23]. Дослідження *in vitro* показали, що мутації Y537S та D538G потребують більш високих концентрацій антагоніста для зниження сигналізації ER порівняно з диким -варіантом (WT) рецептору. Молекулярне моделювання мутацій Y537S і D538G ESR1 LBD показало, що ці мутації знаходяться в конформації апо-рецептора

і є конститутивно активними, навіть при зв'язуванні антагоніста. Це може бути одним з потенційних механізмів їхньої ліганд-незалежної активності та стійкості до ЕТ. За відсутності ліганду, мутантні рецептори виявляли підвищений водневий зв'язок між Y537S та N348, що було подібним до рецептора WT, зв'язаного з естрогеном. Мутантні рецептори також мали підвищену стабільність білка порівняно з рецептором WT при зв'язуванні з фулвестрантом. Кілька досліджень показали, що найпоширеніші мутації ESR1 LBD також залучали коактиватори, такі як SRC-1 і SRC-3, за відсутності ліганду, який додатково потенціював транскрипцію ER [18–23]. Тому було зроблено висновок, що змінена структура ESR1 мутації надавали стійкості до ЕТ і посилювали різні механізми резистентності за рахунок посиленого залучення коактиваторів.

Транскриптоми WT і мутантних ER були описані кількома групами, що показує, що існують спільні класичні сигнальні сигнатури ER, а також специфічна для мутантів регуляція транскрипції [22–24]. Використання одержаних *in vitro* моделей мутантних клітинних ліній ESR1, створених за допомогою CRISPR/Cas9 або за допомогою природного відбору клітин у станах з нестачею гормонів показало, що існує велике перекриття між сайтами зв'язування хроматину ER естроген-стимульованих рецепторів WT та мутантних рецепторів, позбавлених гормонів [25]. Крім того, вони показали, що лікування естрогеном як моделей WT, так і Y537S показало 74% узгодженість у сайтах зв'язування ER. Ці результати свідчать про те, що існують гормонозалежні, але також незалежні механізми регуляції мутантних генів і що унікальні конститутивні специфічні для мутантів ER-зв'язувальні сайти та регуляцію транскрипції слід вивчати далі, щоб краще зрозуміти роль мутанта ESR1 у зростанні та прогресуванні пухлини.

Недавні дослідження [22] продемонстрували, що моделі, які експресують мутацію Y537S, були відносно більш стійкими до інгібування росту при лікуванні тамоксифеном або фулвестрантом порівняно з D538G і WT, що узгоджується з багатьма опублікованими дослідженнями. Мутації Y537S і D538G демонстрували різні цистроми та транскриптоми порівняно з WT ESR1. Зокрема, аналізи експресії генів, які порівнюють естроген-зв'язаний рецептор WT з мутантними рецепторами Y537S і D538G, які позбавлені гормонів, показали незначне перекриття спільної експресії генів (18% і 33% відповідно). Крім того, спостерігалось мінімальне підвищення експресії генів, коли мутантні клітини Y537S обробляли естрогеном (12 генів), але спостерігалось значне збільшення експресії генів, коли клітини, що експресують мутант D538G, обробляли естрогеном (416 генів), і багато з них гени

були унікальними для кожної мутації. Аналіз транскриптомів пухлин пацієнтів з MBC, що містять мутації ESR1, показав високу кореляцію з профілями, отриманими з цих моделей клітинних ліній, проаналізованих за допомогою аналізу збагачення набору генів, що підтверджує важливість моделей, отриманих *in vitro*. У сукупності ці дані демонструють, що мутації ESR1 опосередковують унікальні та алель-специфічні транскрипційні програми, які не просто імітують експресію WT ER, регульовану естрогеном. Краще механістичне розуміння того, як мутантні рецептори стимулюють експресію унікальних генів при метастазуванні хвороби, може дати уявлення не тільки про субклональну еволюцію мутантів ESR1, але також може визначити нові стратегії для таргетування на прогресування пухлини.

Інші дослідження розширили клінічні дані про набуті мутації ESR1 у пацієнтів з гормонально-діфференційованим метастатичним раком молочної залози (MBC), підтвердивши ці спостереження в двовимірних системах культури. Наприклад, [25] були першими, хто змодельовував *in vitro* природне набуття мутацій ESR1 в ER-позитивних клітинах раку молочної залози. Культивування клітин раку молочної залози за допомогою WT ESR1 протягом тривалого періоду в середовищах, збіднених гормонами, призвело до поступового набуття мутації Y537C в клітинах MCF-7 і мутації Y537S в клітинах SUM44. Цікаво, що аналіз батьківських клітин з кожної лінії продемонстрував, що субпопуляція мутантних клітин Y537S раніше існувала в клітинах SUM44 на дуже низькій частоті, і що ця популяція потім була збагачена довгостроковими умовами *in vitro*, позбавленими естрогену. Мутація Y537C не була ідентифікована в батьківських клітинах MCF-7, що свідчить про те, що ці мутації можуть або існувати раніше, або бути придбаними залежно від фону клітинної лінії.

Крім того, стійкі до тамоксифену або фулвестранту клітинні лінії, які тривало досліджувались, не зазнали мутацій ESR1, що додатково підтверджує клінічні докази того, що більшість пухлин, які отримали мутації ESR1, під час відміни естрогену за допомогою AIs. Інтегрований транскриптомний і цистромічний аналізи продемонстрували, що моделі клітинної лінії з природними мутаціями ESR1 демонструють збагачене зв'язування хроматину, що корелює з посиленою естроген-незалежною транскрипційною активністю. Ці результати в довгострокових моделях, позбавлених естрогену, також підтверджують дослідження, в яких використовувалися моделі мутації CRISPR/Cas9 або лентивірусні інженерні моделі мутації ESR1 [22, 25].

Також описані негеномні функції мутацій ESR1 [27] показали, що передача сигналів рецептора

фактора росту інсуліну 1 (IGF-1R) посилюється в моделях надмірної експресії мутантів ESR1 і бере участь у резистентності ЕТ до тамоксифену. Цікаво, що цей механізм резистентності був специфічним для клітинного типу і залежав від експресії регуляторів PI3K, PI3K3R1 і PI3K3R3, оскільки невеликий нокдаун інтерферуючої РНК цих регуляторів відновлював чутливість до тамоксифену. Лікування специфічними інгібіторами IGF-1R також викликало сенсibiлізацію мутантних клітин ESR1 до тамоксифену. Крім того, аналізи імунопреципітації ER та лігування продемонстрували посилену спільну локалізацію та перехресні перешкоди між мутантним ER та IGF-1R. Нещодавно дослідження [26] підтвердили роль шляху IGF-1R, використовуючи подібні мутантні моделі. Аналіз RNA-Seq показав підвищену сигнатуру гена IGF у мутантних моделях порівняно з моделями, що експресують рецептор WT. Ці клітини продемонстрували посилену реакцію росту на IGF1, що було загальним між мутантними моделями, а також між резистентними до тамоксифену та довгостроковими моделями, позбавленими естрогену. Націлювання на шлях IGF-1R через невеликий нокдаун РНК, або ж цільові інгібітори сенсibiлізували мутантні клітини ESR1 до ЕТ, як продемонстровано в дослідженні [27]. На жаль, інгібітори IGF-1R ще не виявилися клінічно корисними при МБС; тому наразі вони не є життєздатним цільовим клінічним підходом для пацієнтів з мутаціями ESR1. Інші рецептори фактора росту, включаючи членів сімейства HER1-3, необхідно оцінити як потенційні механізми стійкості до ЕТ в моделях мутації ESR1, оскільки було показано, що експресія різних членів сімейства рецепторів фактора росту в цих моделях посилюється [16-24].

Науковці [25] виконали швидко імунопреципітацію за допомогою тандемної мас-спектрометрії ендогенних білків, щоб окреслити ESR1 WT та мутантні інтерактоми. Ці аналізи продемонстрували, що багато білків, зв'язаних мутантним ESR1, також зв'язувалися з WT ESR1, але спостерігалися підвищені взаємодії між мутантними рецепторами та вибраними регуляторами транскрипції, такими як GREB1 і FOXA1. Аналіз ChIP-Seq також продемонстрував ліганд-незалежне збагачення мотивів FOXA1 у мутантних клітинах ESR1. Цілеспрямований нокдаун FOXA1 в WT і мутантних клітинах призвів до більшого пригнічення росту мутантних клітин ESR1 порівняно з WT, що свідчить про роль FOXA1 в мутант-специфічній біології. Навпаки, дослідники [22] виявили, що мотив FOXA1 не був збагаченим у клітинах Y537S, позбавлених гормонів, порівняно з клітинами WT, обробленими естрогеном, і що нокдаун FOXA1 дійсно вплинув на ріст мутантних клітин ESR1 порівняно з клітинами WT.

Ці суперечливі висновки можна пояснити різними умовами лікування між групами, різним моделюванням мутацій ESR1 за допомогою CRISPR/Cas9 або систем надмірної експресії, або різним клітинним фоном. Дослідження інтерактому мутантного ESR1 із клінічних зразків потребує більш ретельного вивчення, оскільки вони можуть допомогти усунути ці розбіжності та потенційно визначити нові підходи для націлювання на прямі, специфічні для мутантів регулятори транскрипції у мутантних зразках ESR1.

Вплив мутацій ESR1 на метастазування та прогресування пухлини

Існують значні доклінічні та клінічні дані, які демонструють, що метастатичні пухлинні клітини з мутаціями ESR1 найчастіше отримуються під впливом селективного тиску терапії інгібіторами ароматази (AI) [22, 27]. Ці мутації рідкісні або відсутні в первинних пухлинах. Мутантні клітини ESR1 можуть демонструвати посилений «агресивний фенотип», що може забезпечити збагачення субклональних клітинних популяцій в циркулюючих пухлинних клітинах і в місцях метастазування [28, 29].

Транскрипційне профілювання з цього та інших досліджень показало, що мутації ESR1 сприяють посиленню регуляції характерних шляхів раку, включаючи відповідь на естроген, шлях p53 і передачу сигналів MTORC1, що свідчить про роль мутантних ER у стимулюванні ЕТ-резистентного та метастатичного фенотипу [22, 25].

Чутливі методи виявлення мутацій ESR1 в клінічних біоптатах

Було обґрунтовано, що виявлення мутацій ESR1 у клінічних зразках може надати важливу прогностичну інформацію щодо курсу лікування ER-позитивного метастатичного захворювання. Пацієнтки з ER-позитивним раком молочної залози можуть рецидивувати через багато років після завершення допоміжної терапії. Через п'ятнадцять років після цього фундаментального відкриття багато лабораторій підтвердили наявність мутацій ESR1 у зразках біопсії МБС за допомогою глибокого секвенування, і разом ці дослідження виявили гарячу точку для мутацій ESR1 в області LBD за допомогою різних методів секвенування ДНК [15-25]. Ранні дослідження з використанням секвенування наступного покоління (NGS) як методу виявлення мутацій ESR1 показали, що мутації були відносно рідкісними в клінічних зразках. Однак розвиток технології крапельної цифрової ПЛР (ddPCR) дозволив більш чутливо і надійно виявляти ці мутації. Згідно з поточними даними, вважається, що отримання мутацій ESR1 є найпоширенішим механізмом стійкості до ЕТ у МБС. Однією з проблем при раку молочної залози

є розробка прогностичних біомаркерів для моніторингу пацієнтів з MBC. Далі обговорюються різні підходи до секвенування, які нещодавно були розроблені з використанням ретроспективного аналізу зразків клінічних випробувань для оцінки появи мутацій ESR1 під час прогресування пухлини.

*Доклінічні стратегії для визначення
дійових цілей при мутантному
раку молочної залози ESR1*

Повногеномний нокаутний скринінг CRISPR та транскриптомний аналіз виявили кілька генів, які є суттєвими для росту мутантних пухлин ESR1 [32]. Потенційні кандидати, визначені в цих доклінічних дослідженнях, класифікуються як корегулятори ER, кінази та рецептори, які беруть участь у передачі сигналів фактором росту та фосфорилуванні ER [27-33]. Важливо, що багато з цих білків є цільовими, а комбінації специфічних інгібіторів і ET мають або адитивне, або синергічне зниження росту в доклінічних моделях. Фармакологічне інгібування коактиватора SRC-3 у поєднанні з ET синергетично знижує транскрипційну активність ER та зростання мутантних моделей, що експресують ER. Крім того, інгібітор SRC SI-2 у поєднанні з AZD9496 значно інгібував ріст мутантної моделі PDX Y537S ESR1 *in vivo*, що свідчить про те, що сімейство коактиваторів SRC може бути корисною терапевтичною мішенню для блокування росту мутантного ER. На додаток до націлювання на корегулятори ER, кілька досліджень показали, що націлювання на кінази, які фосфорилують мутантний ER, може посилити інгібування росту ET. CDK7 фосфорилує ER на S118 і також необхідний для прогресування клітинного циклу. Селективний інгібітор CDK7 THZ1 значно зменшував ріст клітин MCF-7, що експресують мутацію Y537S ESR1. Комбінація THZ1 з фулвестрантом призвела до подальшого зниження росту, зменшення фосфорилування S118 та зниження експресії гена, опосередкованої ER. Jeselsohn R. та співавтори підтвердили ці висновки, а також повідомили, що ріст пухлин ксенотрансплантата MCF-7 ESR1 Y537S значно зменшувався при застосуванні фулвестранта в комбінації з THZ1 [30]. У дослідженні [27] повідомляється, що CDK2 може фосфорилувати ER серин 294, що призводить до ліганд-незалежної ER-опосередкованої транскрипції гена. Також було виявлено, що ER S294 гіперфосфорильований у клітинах MCF-7 ESR1 Y537S і D538G порівняно з клітинами WT ESR1. Лікування інгібітором CDK2 динациклібом призвело до зниження фосфорилування S294, а в поєднанні з тамоксифеном призводило до регресії пухлини на моделі ксенотрансплантату MCF-7 ESR1 Y537S. Ці дані демонструють, що інгібування селективних CDK, таких як CDK7 і CDK2, потенційно може принести

користь пацієнтам з мутаціями ESR1 і підтримує клінічний розвиток цих альтернативних підходів до лікування. Мутантні моделі ESR1 були використані для демонстрації інших потенційних шляхів, таких як реакція розгорнутого білка (UPR). В роботі [28], показали, що мутантні клітини Y537S і D538G мають конститутивну гіперактивацію шляху UPR, і що це може сприяти розвитку стійкого до ET фенотипу мутантних клітин ESR1 Y537S і D538G. Біомодулятор ER BHPI активує UPR, що викликає пригнічення синтезу білка і загибель клітин. Лікування T47D ESR1 WT і мутантних клітин за допомогою BHPI зменшувало зростання, стимульований естрогеном, і ще більше посилювало зниження росту тамоксифеном або фулвестрантом. Крім того, активація рецептора прогестерону прогестином була пов'язана з підвищеною стійкістю до антиестрогенної терапії та подальшою активацією шляху UPR в мутантних клітинах ESR1, що вимірюється за допомогою маркерів, що знаходяться нижче по ходу, таких як зрощений XBP1. Лікування BHPI зменшувало зростання, стимульований прогестином. У сукупності це дослідження продемонструвало, що активація UPR сприяє виникненню стійкого до ET фенотипу, пов'язаного з експресією мутації ESR1. Gelsomino L. et al. [16], продемонстрували, що мутація Y537S ESR1 збільшує фенотип, подібний до стовбурових клітин. Мутантні клітини Y537S ESR1 демонстрували більший відсоток клітин CD44+/CD24- порівняно з клітинами WT ESR1 і мали посилену передачу сигналів Notch, що вказує на те, що ці клітини є більш схожими на стовбур. Терапевтичний скринінг інгібіторів шляху стовбурових клітин посилив передачу сигналів Notch у мутантних клітинах ESR1, яка була опосередкована через фосфорилування залишку S118 в Y537S ER. Крім того, інгібування передачі сигналів Notch за допомогою селективного інгібітора RO4929097 знижувало ефективність утворення мамосфери, але інгібітори інших шляхів стовбурових клітин, таких як Wnt/β-катенін, були неефективними. Ці колективні результати показують, що мутантні клітини ESR1 мають збагачені властивості стовбурових клітин завдяки передачі сигналів Notch і що цей шлях потенційно може бути спрямований у пацієнтів з пухлинами, що експресують мутантний ESR1.

Додатковою новою стратегією подолання резистентності до ET є терапевтичне націлення на білки, що модифікують епігенетику, або для інгібування транскрипційної активності ER, або для ресенсибілізації пухлинних клітин до ET шляхом модифікації експресії ER та зв'язування хроматину. Інгібітор JQ1 націлений на сімейство білків бромодомену BET, а інгібітор HDAC вориностат був випробуваний на моделі ESR1 D538G і продемонстрував ефективне зниження росту пухлини та

транскрипційної активності ER при лікуванні в комбінації з фулвестрантом [27]. На жаль, інгібітори BET показали широко розповсюджену токсичність у клінічних дослідженнях. Ефективність інгібітора HDAC ентіностата була перевірена в клінічних дослідженнях у комбінації з ET. У дослідженні 2 фази ENCORE301 пацієнти з ER-позитивним поширеним раком молочної залози отримували лікування екземестаном або в комбінації з ентіностатом [31, 32]. Відбулося покращення показників PFS (4,3 проти 2,3 місяця) і ОС (28,1 проти 19,8 місяців) з комбінацією, що призвело до початку більшого дослідження фази 3 E2112 (NCT02115282) [33]. Оскільки доклінічні дослідження показують, що мутантні клітини ESR1 чутливі до інгібування HDAC у поєднанні з ET, було б цінно дізнатися, чи проводять клінічні випробування тамоксифену чи фулвестранту, й чи отримують пацієнти з мутаціями ESR1 користь від цих комбінацій. Ці дослідження демонструють, що існує кілька нових цілей, які потенційно можуть бути застосовними в клініці; однак існує нагальна потреба продовжити розробку клінічних випробувань інгібіторів цих нових мішеней.

Додатковим фактором для розробки ефективних методів лікування мутантних пухлин ESR1 буде націлювання на загальні набуті механізми резистентності між мутантом і WT ER. Більшість пацієнтів із прогресуючим або ER-позитивним MBC будуть лікуватися інгібітором CDK4/6 або mTOR у поєднанні з ET протягом перебігу захворювання. Справді, зараз кілька досліджень демонструють різні механізми набутої резистентності до інгібіторів mTOR або CDK4/6 при раку молочної залози та інших видів раку, включаючи посилення передачі сигналів MAPK в моделях, стійких до еверолімусу та палбоциклібу, а також мутації в RB1 та активацію CDK2, CCNE1 або PDK1 в клітинах, стійких до палбоциклібу [27-33]. Ці відхилення, пов'язані з резистентністю до таргетної терапії, можуть бути використані для розробки ефективної послідовності лікування для затримки прогресування захворювання. Безумовно, кілька останніх і поточних клінічних випробувань, де перевіряються досліджувані агенти, набирають пацієнтів, які раніше отримували інгібітори mTOR або CDK4/6, і порівняння відповіді між цими популяціями пацієнтів необхідно для того, щоб зрозуміти, чи отримують певні групи пацієнтів користь від секвенування й цільового лікування або вони за своєю природою резистентні до терапії.

Обсяг запланованого дослідження

Це проспективне клінічне дослідження проводиться за допомогою молекулярно-генетичного аналізу, а саме – аналізу поліморфізму генів методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Дане дослідження виконується на базі Київського

міського клінічного онкологічного центру та Кафедри онкології НМУ ім. О.О. Богомольця.

На основі наявних архівних зразків була зібрана ретроспективна когорта хворих на рак молочної залози з позитивним рецептором гормону (HR +), які переживають або місцевий, або метастатичний рецидив. Усі клінічні дані були отримані з клінічних записів пацієнтів експертом-онкологом з молочної залози. Це включало вік, стадію TNM, ступінь, показники імуногістохімії для рецепторів естрогену (ER), рецепторів прогестерону (PR), рецепторів росту епідермісу 2 людини (HER2) та ліній лікування. Позитивність ER та PR визначали на основі місцевої практики патології (> 1% позитивно забарвлених клітин).

Критерії включення для участі у дослідженні: жінки віком від 18 років хворі на гормоночутливий РМЗ (ER + / HER2-) , клінічна група 2-3, як у пре-, так і в постменопаузальний період, відсутність спеціального хіміотерапевтичного лікування в анамнезі. Зразки біологічного матеріалу осіб, які беруть участь в дослідженні, були отримані після одержання інформованої згоди про проведення даного дослідження. Матеріалом для дослідження слугують зразки венозної крові та пухлинний біоптат. Дві найпоширеніші мутації ESR1 (A-351G, T-397C) будуть оцінені в зібраних зразках методом ПЛР. Мутації ESR1 аналізуватимуть ДНК за допомогою цифрової ПЛР. Молекулярно-генетичне дослідження проводиться на базі Державного закладу «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України».

У цьому дослідженні метою було описати поширеність мутацій ESR1 у ранніх рецидивах, локальних рецидивах та діагностованих метастазах у порівнянні з пролікованою метастатичною хворобою. В подальшому будуть досліджені асоціації з попередніми методами лікування та клінічними результатами у кожній підгрупі. Результати попередніх досліджень демонструють, що мутації ESR1 присутні при нещодавно діагностованих метастатичних та місцевих рецидивах, і їх наявність пов'язана з виживанням. Ця робота підкреслює важливість тестування мутацій ESR1 на ранніх стадіях рецидиву, оскільки це може визначити ведення пацієнтів, включаючи спостереження та зміни в плані лікування.

Висновки та перспективи подальших досліджень. У сукупності було продемонстровано, що мутації ESR1 часто виникають під час терапії AI в умовах метастазування і можуть відігравати роль у прогресуванні метастазів. Досягнення в технології секвенування ДНК привели до більш чутливого виявлення мутацій ESR1 в клінічних зразках, і зараз є кілька досліджень із застосуванням методів секвенування та ddPCR для

відстеження ESR1 та інших мутацій під час лікування та прогресування. Цільове секвенування ДНК і технології ddPCR показали, що мутації ESR1 можуть існувати раніше приблизно в 5% первинних пухлин і значно збагачуються на 30-40% в умовах метастазування. Аналіз ctDNA дозволяє використовувати простий, неінвазивний і відносно недорогий метод моніторингу мутацій, які можуть виникнути під час лікування, який в кінцевому підсумку може бути використаний для прийняття рішень щодо лікування. Важливо, що сам по собі моніторинг мутацій ESR1 не є клінічно передбачуваним для лікування; однак моніторинг набуття стовбурових або інших мутацій може передбачити відповідь та/або прогресування лікованих онкологічних захворювань. В даний час пацієнтів, які мають пухлини, що експресують мутації ESR1, найкраще лікувати комбінацією фулвестранту та

палбоциклібу, оскільки ця комбінація значно покращила PFS у пацієнтів з більшістю ідентифікованих мутацій ESR1. Поточні клінічні випробування з використанням фулвестранту з специфічними інгібіторами PI3K-альфа показують багатообіцяючі клінічні результати, але аналіз того, чи отримають користь від цього лікування пацієнти з специфічними мутаціями ESR1, ще не опублікований. Крім того, імунотерапія стає все більш ефективною при солідних пухлинах, і є надія, що поточні клінічні випробування можуть показати клінічну користь у вибраних ER-позитивних пацієнтів з MBC. Доклінічні дослідження виявили нові цілі, які можуть бути клінічно важливими для націлювання на цих пацієнтів. Потрібні подальші відкриття та розробка цільових інгібіторів, а також необхідні поточні та майбутні клінічні випробування, щоб виявити нові варіанти лікування пацієнтів з MBC.

References

1. Najim O, Seghers S, Sergoyne L, Van Gaver H, Papadimitriou K, Wouters K, et al. The association between type of endocrine therapy and development of estrogen receptor-1 mutation(s) in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized and non-randomized trials. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*. 2019;1872(2):188-315. PMID: 31647985. doi: 10.1016/j.bbcan.2019.188315
2. Clark GM, Osborne CK, McGuire WL. Correlations between estrogen receptor, progesterone receptor, and patient characteristics in human breast cancer. *J Clin Oncol*. 1984;2(10):1102-9. PMID: 6491696. doi: 10.1200/JCO.1984.2.10.1102
3. Najim O, Huizing M, Papadimitriou K, Trinh XB, Pauwels P, Goethals S, et al. The prevalence of estrogen receptor-1 mutation in advanced breast cancer: The estrogen receptor one study (EROS1). *Cancer Treat Res Commun*. 2019;19:100123. PMID: 30826563. doi: 10.1016/j.ctarc.2019.100123
4. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-year risks of breast-cancer recurrence after stopping endocrine therapy at 5 years. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1836-1846. PMID: 29117498. PMID: PMC5734609. doi: 10.1056/NEJMoa1701830
5. Richman J. Beyond 5 years: enduring risk of recurrence in oestrogen receptor-positive breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2019 May;16(5):296-311. PMID: 30563978. doi: 10.1038/s41571-018-0145-5
6. Buchanan CL, Dorn PL, Fey J, Giron G, Naik A, Mendez J, et al. Locoregional recurrence after mastectomy: incidence and outcomes. *J Am Coll Surg*. 2006 Oct;203(4):469-74. PMID: 17000389. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2006.06.015
7. McGuire A, Lowery AJ, Kell MR, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional recurrence following breast cancer surgery in the trastuzumab era: a systematic review by subtype. *Ann Surg Oncol*. 2017 Oct;24(11):3124-3132. PMID: 28755141. doi: 10.1245/s10434-017-6021-1
8. Christiansen P, Al-Suliman N, Bjerre K, Møller S; Danish Breast Cancer Cooperative Group. Recurrence pattern and prognosis in low-risk breast cancer patients--data from the DBCG 89-A programme. *Acta Oncol*. 2008;47(4):691-703. PMID: 18465337. doi: 10.1080/02841860802056594
9. Neuman HB, Schumacher JR, Francescatti AB, Adesoye T, Edge SB, Vanness DJ. Risk of synchronous distant recurrence at time of locoregional recurrence in patients with stage II and III breast cancer (AFT-01). *J Clin Oncol*. 2018;36:975-980. PMID: 29384721. PMID: PMC5877801. doi: 10.1200/JCO.2017.75.5389
10. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, Fisher B, Mamounas EP, Jeong J-H. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. *J Clin Oncol*. 2009;27:2466-2473. PMID: 19349544. PMID: PMC2684852. doi: 10.1200/JCO.2008.19.8424
11. van Tienhoven G, Voogd AC, Peterse JL, Nielsen M, Andersen KW, Mignolet F, et al. EORTC Breast Cancer Cooperative Group and the Danish Breast Cancer Cooperative Group Prognosis after treatment for loco-regional recurrence after mastectomy or breast conserving therapy in two randomised trials (EORTC 10801 and DBCG-82TM). *Eur J Cancer*. 1999 Jan;35(1):32-8. PMID: 10211085. doi: 10.1016/S0959-8049(98)00301-3

12. Merenbakh-Lamin K, Ben-Baruch N, Yeheskel A, Dvir A, Soussan-Gutman L, Jeselsohn R, et al. D538G mutation in estrogen receptor- α : a novel mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Cancer Res.* 2013 Dec 1;73(23):6856-64. PMID: 24217577. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-13-1197
13. Jeselsohn R, Yelensky R, Buchwalter G, Frampton G, Meric-Bernstam F, Gonzalez-Angulo AM, et al. Emergence of constitutively active estrogen receptor- α mutations in pretreated advanced estrogen receptor-positive breast cancer. *Clin Cancer Res.* 2014 Apr 1;20(7):1757-1767. PMID: 24398047. PMCID: PMC3998833. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-2332
14. Toy W, Shen Y, Won H, Green B, Sakr RA, Will M, et al. ESR1 ligand-binding domain mutations in hormone-resistant breast cancer. *Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1439-45. PMID: 24185512. PMCID: PMC3903423. doi: 10.1038/ng.2822
15. Robinson DR, Wu YM, Vats P, Su F, Lonigro RJ, Cao X, et al. Activating ESR1 mutations in hormone-resistant metastatic breast cancer. *Nat Genet.* 2013 Dec;45(12):1446-51. PMID: 24185510. PMCID: PMC4009946. doi: 10.1038/ng.2823
16. Gelsomino L, Gu G, Rechoum Y, Beyer AR, Pejerrey SM, Tsimelzon A, et al. ESR1 mutations affect anti-proliferative responses to tamoxifen through enhanced cross-talk with IGF signaling. *Breast Cancer Res Treat.* 2016 Jun;157(2):253-265. PMID: 27178332. PMCID: PMC5510243. doi: 10.1007/s10549-016-3829-5
17. Toy W, Weir H, Razavi P, Lawson M, Goepfert AU, Mazzola AM, et al. Activating ESR1 mutations differentially affect the efficacy of ER antagonists. *Cancer Discov.* 2017 Mar;7(3):277-287. PMID: 27986707. PMCID: PMC5340622. doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-1523
18. Zhang QX, Borg A, Wolf DM, Oesterreich S, Fuqua SA. An estrogen receptor mutant with strong hormone-independent activity from a metastatic breast cancer. *Cancer Res.* 1997 Apr 1;57(7):1244-9. PMID: 9102207.
19. Takeshita T, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Inao T, Sueta A, Fujiwara S, et al. Droplet digital polymerase chain reaction assay for screening of ESR1 mutations in 325 breast cancer specimens. *Transl Res.* 2015 Dec;166(6):540-553. PMID: 26434753. doi: 10.1016/j.trsl.2015.09.003
20. Schiavon G, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Cutts RJ, Pearson A, Tarazona N. Analysis of ESR1 mutation in circulating tumor DNA demonstrates evolution during therapy for metastatic breast cancer. *Sci Transl Med.* 2015;7:313. PMCID: PMC4998737. doi: 10.1126/scitranslmed.aac7551
21. Niu J, Andres G, Kramer K, Kundranda MN, Alvarez RH, Klimant E, et al. Incidence and clinical significance of ESR1 mutations in heavily pretreated metastatic breast cancer patients. *Onco Targets Ther.* 2015 Nov 11;8:3323-8. PMID: 26648736. PMCID: PMC4648593. doi: 10.2147/OTT.S92443
22. Chandarlapaty S, Chen D, He W, Sung P, Samoil A, You D, et al. Prevalence of ESR1 mutations in cell-free DNA and outcomes in metastatic breast cancer: a secondary analysis of the BOLERO-2 clinical trial. *JAMA Oncol.* 2016 Oct 1;2(10):1310-1315. PMID: 27532364. PMCID: PMC5063698. doi: 10.1001/jamaoncol.2016.1279
23. Fribbens C, O'Leary B, Kilburn L, Hrebien S, Garcia-Murillas I, Beaney M, et al. Plasma ESR1 mutations and the treatment of estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2016 Sep 1;34(25):2961-8. PMID: 27269946. doi: 10.1200/JCO.2016.67.3061
24. Clatot F, Perdrix A, Augusto L, Beaussire L, Delacour J, Calbrix C, et al. Kinetics, prognostic and predictive values of ESR1 circulating mutations in metastatic breast cancer patients progressing on aromatase inhibitor. *Oncotarget.* 2016 Nov 15;7(46):74448-74459. PMID: 27801670. PMCID: PMC5342678. doi: 10.18632/oncotarget.12950
25. Lefebvre C, Bachelot T, Filleron T, Pedrero M, Campone M, Soria JC, et al. Mutational profile of metastatic breast cancers: a retrospective analysis. *PLoS Med.* 2016 Dec 27;13(12):e1002201. PMID: 28027327. PMCID: PMC5189935. doi: 10.1371/journal.pmed.1002201
26. Wang P, Bahreini A, Gyanchandani R, Lucas PC, Hartmaier RJ, Watters RJ, et al. Sensitive detection of mono- and polyclonal ESR1 mutations in primary tumors, metastatic lesions, and cell-free DNA of breast cancer patients. *Clin Cancer Res.* 2016 Mar 1;22(5):1130-7. PMID: 26500237. PMCID: PMC4775406. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1534
27. O'Leary B, Cutts RJ, Liu Y, Hrebien S, Huang X, Fenwick K, et al. The genetic landscape and clonal evolution of breast cancer resistance to palbociclib plus fulvestrant in the PALOMA-3 trial. *Cancer Discov.* 2018 Nov;8(11):1390-1403. PMID: 30206110. PMCID: PMC6368247. doi: 10.1158/2159-8290.CD-18-0264
28. Fribbens C, Garcia Murillas I, Beaney M, Hrebien S, O'Leary B, Kilburn L, et al. Tracking evolution of aromatase inhibitor resistance with circulating tumour DNA analysis in metastatic breast cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2018 Jan 1;29(1):145-153. PMID: 29045530. PMCID: PMC6264798. doi: 10.1093/annonc/mdx483
29. Takeshita T, Yamamoto Y, Yamamoto-Ibusuki M, Tomiguchi M, Sueta A, Murakami K, et al. Comparison of ESR1 mutations in tumor tissue and matched plasma samples from metastatic breast cancer patients. *Transl Oncol.* 2017 Oct;10(5):766-771. PMID: 28778025. PMCID: PMC5538967. doi: 10.1016/j.tranon.2017.07.004

30. Jeselsohn R, Buchwalter G, De Angelis C, Brown M, Schiff R. ESR1 mutations-a mechanism for acquired endocrine resistance in breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015 Oct;12(10):573-83. PMID: 26122181. PMCID: PMC4911210. doi: 10.1038/nrclinonc.2015.117
31. Fuqua S, Gu G, Rechoum Y. Estrogen receptor (ER) alpha mutations in breast cancer: hidden in plain sight. *Breast Cancer Res Treat*. 2014 Feb;144(1):11-9. PMID: 24487689. PMCID: PMC4123761. doi: 10.1007/s10549-014-2847-4
32. Malorni L, Piazza S, Ciani Y, Guarducci C, Bonechi M, Biagioni C, et al. A gene expression signature of retinoblastoma loss-of-function is a predictive biomarker of resistance to palbociclib in breast cancer cell lines and is prognostic in patients with ER positive early breast cancer. *Oncotarget*. 2016 Sep 13;7(42):68012-68022. PMID: 27634906. PMCID: PMC5356535. doi: 10.18632/oncotarget.12010
33. Min A, Kim JE, Kim YJ, Lim JM, Kim S, Kim JW, et al. Cyclin E overexpression confers resistance to the CDK4/6 specific inhibitor palbociclib in gastric cancer cells. *Cancer Lett*. 2018 Aug 28;430:123-132. PMID: 29729292. doi: 10.1016/j.canlet.2018.04.037

UDC 618.19–006.6–02–092–07–037

ESR1 Mutations as a Predictor of Progression and Metastasis of Hormone-Dependent Breast Cancer

Zakharchuk S. V.

Abstract. The relevance of the work is due to the need for additional research to better understand the prevalence of ESR1 mutations at different stages of recurrent disease and their prognostic implications.

The purpose of the study was to determine the incidence of ESR1 mutations in ER-positive breast cancer, its prognostic value in the choice of treatment.

Materials and methods. A systematic review of quality studies, which were taken from PubMed and Thomas Reuters Web of Science databases, published between 2007 and 2019 was performed. Search terms included ESR1 mutations, estrogen receptor, breast cancer, recurrence, metastasis, aromatase inhibitors, fulvestrant and tamoxifen. Only full-text studies in English on the development of ESR1 mutations and their outcomes on disease progression were included. Studies were selected using predefined data fields, taking into account the quality of the study. This prospective clinical study is conducted by means of molecular genetic analysis, namely, gene polymorphism analysis by polymerase chain reaction. This study is carried out on the basis of the Kyiv City Clinical Oncology Center and the Department of Oncology of the Bogomolets National Medical University. A retrospective cohort of hormone receptor positive breast cancer patients experiencing either local or metastatic recurrence was collected from available archival specimens. All clinical data were obtained from the patients' clinical records by an expert breast oncologist. This included age, TNM stage, grade, immunohistochemistry scores for estrogen receptor, progesterone receptor, human epidermal growth factor receptor 2, and treatment lines.

Results and discussion. Estrogen receptor and progesterone receptor positivity was determined based on local pathology practice (> 1% positively stained cells). The article demonstrated that ESR1 mutations often occur during AI therapy in the setting of metastasis and may play a role in metastasis progression. Advances in DNA sequencing technology have led to more sensitive detection of ESR1 mutations in clinical samples, and there are now several studies using sequencing and ddPCR techniques to track ESR1 and other mutations during treatment and progression. Targeted DNA sequencing and ddPCR technologies have shown that ESR1 mutations may pre-exist in approximately 5% of primary tumors and are significantly enriched by 30-40% in the setting of metastasis. The ctDNA analysis provides a simple, non-invasive and relatively inexpensive method for monitoring mutations that may arise during treatment, which can ultimately be used to guide treatment decisions.

Conclusion. Importantly, ESR1 mutation monitoring alone is not clinically predictive of treatment; however, monitoring the acquisition of stem cell or other mutations may predict response and/or progression of treated cancers. Currently, patients with tumors expressing ESR1 mutations are best treated with the combination of fulvestrant and palbociclib, as this combination has significantly improved PFS in patients with most identified ESR1 mutations. Ongoing clinical trials using fulvestrant with specific PI3K-alpha inhibitors are showing promising clinical results, but analysis of whether patients with specific ESR1 mutations will benefit from this treatment has not yet been published.

Keywords: ESR1-mutations, DNA sequencing, estrogen receptors, progesterone receptors, hormone-dependent neoplasms.

ORCID and contributionship:

Sofia V. Zakharchuk : 0000-0002-6426-0130 ^{A,B,D,E,F}

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

CORRESPONDING AUTHOR**Sofia V. Zakharchuk**

Bogomolets National Medical University,
Department of Oncology
69, Verkhovynna Str., Kyiv 03115, Ukraine
tel: +380444508232, e-mail: zakharchuk.sv@gmail.com

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

Стаття надійшла 29.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.016

УДК 618.8-009.1-085.851.8

Котвіцька А. А., Кононенко Н. М.,

Чікіткіна В. В.

ОСНОВНІ НАПРЯМКИ МЕДИКО-ПСИХОЛОГІЧНОЇ РЕАБІЛІТАЦІЇ УЧАСНИКІВ БОЙОВИХ ДІЙ

Національний фармацевтичний університет,
Харків, Україна

Війна в Україні актуалізувала проблему посттравматичного стресового розладу. Комплексна реабілітація учасників бойових дій після закінчення бойових дій, тобто після припинення дії стресору, має особливе значення для суспільства. Зменшення впливу наслідків травматичного стресу на соматичне здоров'я і профілактика психосоматичної патології у цих пацієнтів - важливе завдання медицини.

Мета. Проаналізувати основні напрямки медико-психологічної реабілітації учасників бойових дій та заходи щодо їх покращення.

Методи. Проведено огляд літератури в спеціалізованих виданнях та мережі інтернет.

Результати. Медико-психологічна реабілітація учасників бойових дій повинна включати декілька напрямків: діагностика синдрому соціально-психологічної дезадаптації; психологічне консультування; психологічна корекція; навчання навичкам саморегуляції; соціально-психологічні тренінги; допомога в професійному самовизначенні, профорієнтація з метою перенавчання та подальшого працевлаштування.

Висновки. Отримані результати наочно довели, що на сьогодні вже не є актуальною реабілітація тільки фізичного стану пацієнтів, оскільки без врахування психологічного статусу особи, її соціальної адаптації неможливо говорити про повноцінне функціонування особистості. Всім учасникам бойових дій належить пройти період соціально-психологічної реабілітації. Реалізація Концепції Державної цільової програми з фізичної, медичної, психологічної, соціальної реабілітації та професійної реадaptaції учасників бойових дій потребує здійснення організаційно-правових заходів, пов'язаних із проведенням цілеспрямованих та скоординованих дій з боку органів державного управління, виконавчої влади, органів місцевого самоврядування, недержавних установ та громадських організацій, а в загальнодержавному масштабі повинна забезпечити лікувальну, соціальну та економічну ефективність. Система надання медико-психологічної допомоги та реабілітації учасників бойових дій за обсягом матеріально-технічного та кадрового забезпечення повинна розглядатись як складова національної безпеки держави.

Ключові слова: учасники бойових дій, медико-психологічна реабілітація, посттравматичний стресовий розлад.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Науково-методичні аспекти фізичної терапії при захворюваннях різних систем організму», № державної реєстрації 0121U110208.

Вступ. Всі війни закінчуються. Герої, які мужньо захищають суверенітет України та її територіальну цілісність, демобілізуються, і держава зобов'язана створити належні умови для відновлення їх здоров'я, забезпечення медико-психологічної реабілітації (МПР) та повернення їх до повноцінного життя. МПР – комплекс лікувально-профілактичних, реабілітаційних та оздоровчих заходів, спрямованих на відновлення психофізіологічних функцій, оптимальної працездатності, соціальної активності учасників бойових дій.

Бійці, крім фізичних ушкоджень, на війні отримують ще й психологічні травми. Так, війна в Україні актуалізувала проблему посттравматичного стресового розладу (ПТСР). Вперше термін «посттравматичний стресовий синдром», яким позначався викликаний важким стресом специфічний симптомокомплекс психічних розладів, був застосований у 1980 році М. Horowitz і співавт. [1]; цей термін був включений до американської класифікації психічних розладів (DSM-III). Раніше такі розлади відносилися до кола невротичних або близьких до них розладів. У подальшому ці критерії уточнено і доповнено у DSM-III-R і DSM-IV, так само, як і у МКХ-10.

Результати міжнародних досліджень у країнах, де відбувалася війна, показують, що поширеність ПТСР серед осіб, які перебували в зоні бойових дій (як військових, так і мирних жителів), зростає вдвічі і сягає 15-20%. Комплекс інтенсивних тривало діючих стресогенних чинників впливає не тільки на психофізичне здоров'я військовослужбовців, а й на їх психічну врівноваженість, світогляд, стабільність ціннісних орієнтацій [2].

Як показав аналіз, більшість військовослужбовців, які брали участь у бойових діях, піддані ПТСР, що викликаний такими обставинами [3].

По-перше, військовослужбовці перебувають в ситуації, яка безпосередньо загрожує їхньому життю, вони опосередковано переживають смерть та поранення товаришів, психологічна напруга підтримується постійними негативними очікуваннями.

По-друге, військовослужбовці в бойових умовах знаходяться в стані психічної депривації (deprivation – втрата, обмеження), що викликана неможливістю довгий час задовольнити важливі життєві потреби (зміна цивільного життя на воєнне, розлука з близькими та ін.).

При цьому, як свідчать дослідження, більшість осіб, які пережили психотравмуючу подію, не матимуть жодних проблем із психічним здоров'ям; значна кількість людей із ПТСР одужає спонтанно. Тож важливо не перебільшувати проблему, але водночас і не мінімізувати її. Важливо також усвідомлювати і те, що у значної частини осіб, які пережили психотравмуючу подію, проблеми у сфері психічного здоров'я виникатимуть не одразу, а можуть з'явитися за якийсь час. Варто пам'ятати, що ці проблеми можуть проявитися не лише як ПТСР, а й у формі інших розладів, зокрема: зловживання психоактивними речовинами, депресії, тривожні розлади, порушення контролю, спалахи злості та ін. Необхідно оперативно оцінювати стан потерпілих, прогнозувати розлади, які можуть виникнути, проводити всі можливі корекційно-лікувальні та реабілітаційні заходи [4].

Комплексна реабілітація після закінчення бойових дій, тобто після припинення дії стресору, має особливе значення для суспільства. Зменшення впливу наслідків травматичного стресу на соматичне здоров'я і профілактика психосоматичної патології у цих пацієнтів – важливе завдання медицини.

Метою роботи було проаналізувати основні напрямки медико-психологічної реабілітації учасників бойових дій та заходи щодо їх покращення.

Матеріал та методи дослідження. Проведено огляд літератури в спеціалізованих виданнях та мережі інтернет.

Результати дослідження. Європейська модель психологічної підготовки військових та їх реабілітації включає чіткі алгоритми, з психологічної підготовки військовослужбовців під час їх навчання на тренувальних базах, супроводу та роботи із військовими безпосередньо під час бойових дій, від цієї складової часто залежать не лише успішність військової операції, а й життя самих бійців; психологічну допомогу пораненим та членам їх сімей під час лікування та подальшої реабілітації, роботу із членами родин загиблих військовослужбовців.

У міжнародній реабілітології є термін «якість життя», який пов'язаний зі станом здоров'я [5]. Його розглядають як інтегральну оцінку і ефективність реабілітації. ВООЗ пропонує оцінювати «якість життя» за такими параметрами:

- фізичні: енергійність, втома, фізичний дискомфорт, сон, відпочинок;
- психологічні: самооцінка, концентрація, позитивні емоції, негативні переживання, мислення;
- ступінь незалежності: повсякденна активність, працездатність, залежність від ліків і лікування;
- життя в суспільстві: повсякденна активність, соціальні зв'язки, дружні зв'язки, суспільна значимість, професіоналізм;
- довілля: житло та побут, безпека, дозвілля, доступність інформації, екологія (клімат, забруднення, густозаселеність);
- духовність і особистісні переконання.

У процесі Євроінтеграції Україна приєдналася до Європейської декларації охорони психічного здоров'я і Європейського плану дій з охорони психічного здоров'я на «Європейській конференції ВООЗ на рівні міністрів з охорони психічного здоров'я, проблемах і шляхах їх вирішення», проведеної в м. Гельсінкі, Фінляндія. Одним з першочергових завдань Європейського плану дій є розробка і впровадження комплексних, інтегрованих систем охорони психічного здоров'я, які об'єднують зміцнення здоров'я, профілактику, лікування і реабілітацію, догляд та відновлення здоров'я. З огляду на це в Україні формується система МПР учасників бойових дій [6].

МПР має надаватись за ступеневим принципом, зокрема, для демобілізованих учасників бойових дій [7].

1. Перший ступінь – заклади первинної ланки охорони здоров'я (лікарі загальної практики – сімейної медицини).
2. Другий ступінь (за потребою) – амбулаторна допомога у територіальних загальносоматичних та спеціалізованих закладах охорони здоров'я (кабінети психотерапії).
3. Третій ступінь (за потребою) – реабілітаційні відділення госпіталів ветеранів війни і учасників бойових дій.
4. Четвертий ступінь (за потребою) – центри (відділення) медико-психологічної реабілітації санаторно-курортної мережі.

МПР учасників повинна спиратися на основні положення інтегративної копінг-концепції, згідно з якою подолання стресу – це процес, в якому індивід здійснює спроби: а) змінити або ліквідувати проблему; б) зменшити її інтенсивність, змінивши свою точку зору на неї; в) полегшити її вплив, відволікаючись на що-небудь або використовуючи інші різноманітні способи подолання [8].

Для того, щоб вирішити головні завдання МПР, необхідно оптимально використовувати різні фактори, індивідуально підбирати лікувальні впливи, уникати перенапруги адаптаційних механізмів, дотримуючись основних принципів побудови реабілітаційних заходів, а саме (рисунки):

1. Принцип максимальної синергічної співпраці: лікар-пацієнт-терапевтичний комплекс.
2. Багаторівневий характер саногенних заходів.
3. Поєднаний характер біологічних і психологічно-орієнтованих впливів.
4. Послідовність і етапність проведення заходів.
5. Комплексний підхід для вирішення клінічних завдань, тобто поєднаний послідовний вплив на всі етіопатогенетичні ланки функціональних розладів.
6. Принцип оптимальності застосування медико-психологічних, психотерапевтичних, природних, преформованих, медикаментозних і немедикаментозних факторів.

Медикаментозну терапію слід призначати водночас із заходами психотерапевтичного характеру [9]. У лікуванні посттравматичних стресових розладів застосовуються практично всі класи фармакологічних препаратів психотропної дії. Залежно від клінічної структури ведучих симптомкомплексів посттравматичного стресового розладу препаратами вибору можуть бути в подальшому в спадяючому ступені: антидепресанти, бензодіазепіни, атипіві нейрорептикі, і у край рідко, конвенційні нейрорептикі [10].

Діагностика психічних станів, рівня нервово-психічної діяльності, що проводиться психологами і психіатрами, повинна бути основним змістом роботи в ході медичного обстеження військовослужбовців після їх повернення з районів бойових дій. При цьому особлива увага повинна бути приділена проведенню групових та індивідуальних бесід, в ході яких необхідно зорієнтуватися в проблемах, що виникають в процесі реабілітації учасників бойових дій до звичайних умов життєдіяльності [11].

Психологічна допомога повинна сприяти успішній адаптації військовослужбовця до нових

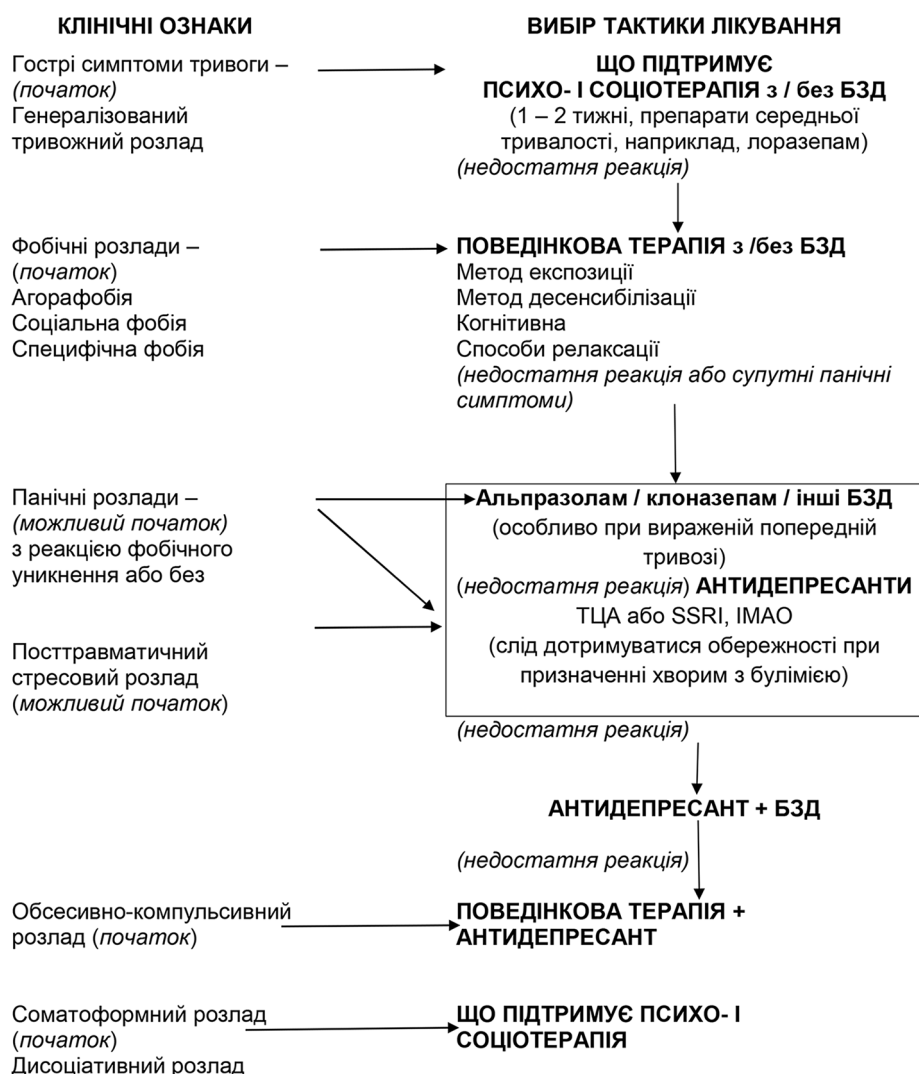


Рисунок – Принципи терапевтичної тактики у учасників бойових дій із ПТСР [3]

умов життя [12]. Психолог допомагає військовослужбовцям та членам їх сімей відновити й утвердити свої зв'язки з природним, соціальним і культурним просторами життя, структурувати в самосвідомості реальності зовнішнього світу, співвідносячи їх з реаліями внутрішнього світу.

МПР учасникам бойових дій повинна включати декілька **напрямків**:

1. Діагностика синдрому соціально-психологічної дезадаптації у військовослужбовця (психоемоційного стану на «гражданці», використовуваних стратегій адаптації, поведінки) на підставі результатів психодіагностики індивідуальних особливостей військовослужбовця.
2. Психологічне консультування (індивідуальне та сімейне). В індивідуальних бесідах необхідно дати військовослужбовцям можливість висловити все наболіле, проявляючи зацікавленість їх розповіддю. Потім доцільно роз'яснити, що пережитими ними стан тимчасовий, він притаманний всім, хто брав участь у бойових діях. Дуже важливо, щоб вони відчули розуміння і побачили готовність допомогти їм зі сторони не лише фахівців, але і близьких, рідних. Засобом психологічної реабілітації є щирий прояв розуміння і терпіння до проблем осіб, які пережили травмуючі військові умови. Відсутність такого розуміння і терпіння з боку близьких призводить до трагічних наслідків.
3. Психокорекційна робота. Психологічна корекція або психокорекція – це діяльність по виправленню тих особливостей психічного розвитку, які за прийнятою системою критеріїв не відповідають оптимальній моделі (нормі). Кваліфікована психотерапевтична допомога необхідна тим військовослужбовцям, у яких відзначаються різко виражені і запущені порушення адаптації (депресія, алкоголізм, девіантна поведінка та ін.).
4. Навчання навичкам саморегуляції (прийомам зняття напруженості за допомогою релаксації, аутотренінгу та інших методів).
5. Соціально-психологічні тренінги з метою підвищення адаптивності військовослужбовця і його особистісного розвитку.
6. Допомога в професійному самовизначенні, профорієнтація з метою перенавчання та подальшого працевлаштування.

Система психологічної корекції повинна також будуватися на підставі дидактичного підходу, який передбачає:

1. Етапність впливу.

2. Зв'язок кожного подальшого заняття з попереднім.
3. Доступність (зрозумілість) для хворих інформації.
4. Відповідність завдань можливостям хворого.
5. Систематичність в оволодінні навичками психічної саморегуляції.

При цьому, в процесі психологічної корекції виділяється три етапи: седативно-адаптуючий; лікувально-коректувальний; профілактично-закріплюючий [13].

Таким чином, основними принципами побудови системи психотерапії хворих із посттравматичними стресовими розладами повинні бути:

1. Системність і багаторівневість впливів.
2. Етапність психотерапевтичних заходів, яка базується на дидактичному підході.
3. Комплексність, використання декількох методів психотерапії, з послідовною зміною їх ролі залежно від завдань етапу системи.
4. Диференційоване поєднання ієрархічності патогенетичної, симптоматичної і профілактичної спрямованості психотерапевтичних заходів залежно від клініко-психопатологічних і психоанамнестичних особливостей хворих з посттравматичним стресовим розладом, а також особливостей сомато-вегетативних компонентів і особистісного реагування хворих на них.
5. Максимальна індивідуалізація психотерапевтичного впливу при переважно груповій формі роботи з хворими.

Для МПР використовують такі психокорекційні техніки: сугестія, раціональна (непряма - арттерапія, бібліотерапія), реконструктивно-особистісна, аналітична, бихевіоральна, когнітивна, екзистенційна та ін. [14].

Найбільш оптимальним для реалізації завдань системи соціальної реабілітації учасників бойових дій є створення спеціалізованого центру соціальної реабілітації осіб, які брали участь у бойових діях. Такий центр може вирішувати весь комплекс проблем соціальної адаптації та реабілітації ветеранів гарячих точок [15].

Центр соціально-психологічної реабілітації учасників бойових дій повинен вирішувати такі завдання:

Медична реабілітація військовослужбовців (особливо інвалідів);

1. Соціально-психологічна адаптація військовослужбовців – учасників бойових дій та членів їх сімей у системі ринкових відносин (індивідуальна психологічна та психотерапевтична допомога, групові та індивідуальні форми реабілітації);

2. Соціально-психологічна підтримка військовослужбовців і членів їх сімей (з цією метою повинна бути організована робота кімнати психологічного розвантаження при центрі);
3. Освітня діяльність (профконсультування, первинна або додаткова професійна освіта, підвищення кваліфікації за цивільними спеціальностями, професійна перепідготовка);
4. Сприяння в працевлаштуванні: створення банку вакансій робочих місць на ринку праці, підтримання зв'язків з роботодавцями;
5. Соціально-правовий захист (координація дій центру з військоматами, військовими частинами, службами зайнятості, навчальними центрами, юридичне консультування; підтримка підприємництва, участь у створенні і реалізації систем соціального захисту).

Розробка цілісної моделі соціальної адаптації військовослужбовців, які брали участь у бойових діях, в якій повинні знайти своє місце всі працюючі з учасниками бойових дій організаційні структури, такі як [16]:

1. Військові комісаріати, основним завданням яких є постановка на облік, створення комп'ютерної бази даних, систематичне інформування структур, які займаються питаннями соціальної адаптації даної категорії осіб;
2. Органи соціального захисту, які займаються питаннями матеріального забезпечення (грошових виплат, пільг) і правового захисту учасників бойових дій та їх сімей;
3. Органи охорони здоров'я, основним завданням яких має бути медична реабілітація ветеранів бойових дій і організація роботи медико-відновлювальних центрів для учасників бойових дій;
4. Фахівці, які забезпечують соціально-психологічну та психологічну реабілітацію учасників бойових дій (психологи і психотерапевти) і діючі в тісній співпраці з медиками;
5. Служба зайнятості, в чію компетенцію входить вирішення питань професійної підготовки та перепідготовки колишніх військовослужбовців, а також сприяння їм у працевлаштуванні;
6. Організації самих учасників військових дій, які вирішують насамперед проблему моральної підтримки ветеранів та членів їх сімей.

Для узгодженої діяльності структур, що займаються питаннями соціальної реабілітації осіб, які брали участь в бойових діях, за доцільне створювати регіональні координаційні ради, які включають представників даних структур.

Певних реабілітаційних заходів та психологічної допомоги потребують також батьки та члени сімей учасників бойових дій, які самі перебували в психотравмуючій ситуації, чекаючи щодня страшної звістки. Засобом реабілітації таких сімей можуть бути спеціальні центри соціально-психологічної адаптації учасників військових конфліктів, а також клуби родичів, осіб, які пройшли через військові дії [16].

Таким чином, для вирішення проблеми МПР учасників бойових дій необхідний системний і комплексний підхід. Розв'язати всі проблеми лікування та психологічної реабілітації постраждалих під час бойових дій буде нелегко, але це стане можливим при повній мобілізації зусиль державних органів, медиків, психологів, волонтерів, за підтримки зарубіжних партнерів.

«Ми виграємо війну, і ми виграємо мир!», – сказав під час Другої світової війни президент США Франклін Делано Рузвельт. Чудова теза для наслідування і втілення в життя в Україні.

Висновки

1. Отримані результати наочно довели, що на сьогодні вже не є актуальною реабілітація тільки фізичного стану пацієнтів, оскільки без врахування психологічного статусу особи, її соціальної адаптації неможливо говорити про повноцінне функціонування особистості.
2. Всім учасникам бойових дій належить пройти період соціально-психологічної реабілітації. Головне завдання: надання не лише реальної психолого-соціальної підтримки, а й інформування про надані урядом пільги і скерування до відповідних інстанцій та установ охорони здоров'я для отримання цих пільг і лікування.
3. Реалізація Концепції Державної цільової програми з фізичної, медичної, психологічної, соціальної реабілітації та професійної реадaptaції учасників бойових дій потребує здійснення організаційно-правових заходів, пов'язаних із проведенням цілеспрямованих та скоординованих дій з боку органів державного управління, виконавчої влади, органів місцевого самоврядування, недержавних установ та громадських організацій, а в загальнодержавному масштабі повинна забезпечити лікувальну, соціальну та економічну ефективність.

4. Система надання медико-психологічної допомоги та реабілітації учасників бойових дій за обсягом матеріально-технічного та кадрового забезпечення повинна розглядатись як складова національної безпеки держави.

Перспективи подальших досліджень Подальші дослідження будуть присвячені визначенню ролі посттравматичного стресового розладу у розвитку гострих та хронічних захворювань в учасників бойових дій під час воєнних дій та в після-стресовий період.

References

1. Horowitz MJ, Wilner N, Kaltreider N, Alvarez W. Signs and symptoms of posttraumatic stress disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37(1): 85-92. PMID: 7352843. doi: 10.1001/archpsyc.1980.01780140087010
2. Aleshchenko VI. Posttravmatychnyi stres viiskovosluzhbovtziv – uchasnykiv boiovykh dii: psykholohichniy analiz [Post-traumatic stress of military personnel - participants in hostilities: a psychological analysis]. *Visnyk Kyiv Nats un-tu im T Shevchenka. Viisk-spetsialni nauky*. 2015;1(32):5-10. [Ukrainian]
3. Mykhailov BV, Chuhunov VV, Kurylo VO, Sarzhevskiy SN. *Posttravmatychni stresovi rozlady* [Post-traumatic stress disorders]. Navchalnyi posibnyk. Pid zah red prof BV Mykhailova. Vyd 2-e, pereroblene ta dopovnene. Kh: KhMAPO; 2014. 223 p. [Ukrainian]
4. Musii OS, Pinchuk Ila, Khaustova OO. *Innovatsiini pidkhody do orhanizatsii medyko-psykholohichnoi dopomohy pislitratravmatychnoho stresovoho rozladu* [Innovative approaches to the organization of medical and psychological care for post-traumatic stress disorder]. Metodychni rekomendatsii. K: MOZ Ukrainy; 2014. 32 p. [Ukrainian]
5. Safin OD. Osnovni pidkhody do funktsionuvannia systemy psykholohichnoi rehabilitatsii ta readaptatsii uchasnykiv antyterorystychnoi operatsii [Basic approaches to the functioning of the system of psychological rehabilitation and readaptation of the participants of the anti-terrorist operation]. *Nauka i oborona*. 2016;1:24-30. [Ukrainian]
6. *Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy vid 27 hrudnia 2017 r. № 1057*. Pro zatverdzhennia Poriadku provedennia psykholohichnoi rehabilitatsii uchasnykiv antyterorystychnoi operatsii [On approval of the Procedure for conducting psychological rehabilitation of participants in the anti-terrorist operation]. 2017. [Ukrainian]
7. Syropiatov OH, Naprieienko OK, Dzeruzhynska NO. *Likuvannia ta rehabilitatsiia kombatantiv – myrotvortsiv iz posttravmatychnym stresovym rozladom* [Treatment and rehabilitation of combatants - peacekeepers with post-traumatic stress disorder]. K: OT Rostunov; 2012. 76 p. [Ukrainian]
8. Voloshyn PV, Maruta NO, Shestopalova LF. *Diahnostyka, terapiia ta profilaktyka medyko-psykholohichnykh naslidkiv boiovykh dii v suchasnykh umovakh* [Diagnostics, therapy and prevention of medical and psychological consequences of hostilities in modern conditions]. Metodychni rekomendatsii. MOZ Ukrainy; 2014. 79 p. [Ukrainian]
9. Mykhailov BV, Zinchenko OM, Fedak BS, Sarvir IM. *Ekstrena medyko-psykholohichna dopomoha osobam z hostryimi rozladamy psykhyky i povedinky psykhhohennoho pokhodzhennia* [Emergency medical and psychological assistance to persons with acute mental and behavioral disorders of psychogenic origin]. Metodychni rekomendatsii. Kharkiv; 2014. 16 p. [Ukrainian]
10. Maenera YaV, Vorobiova IV, Kolesnichenko OS. *Psykhologichnyi suprovid viiskovosluzhbovtziv, yaki vykonuiut sluzhbovo-boiovi zavdannia v ekstremalnykh umovakh* [Psychological support of military personnel who perform official combat tasks in extreme conditions]. Metodychni rekomendatsii. Kh: NANHU; 2015. 68 p. [Ukrainian]
11. Mykhailov BV. Rozlady psykhyky i povedinky ekstremalno-psykholohichnogo pokhodzhennia [Disorders of the psyche and extreme psychological behavior origin]. *Psykhichne zdorovia*. 2015;2(47):9-18. [Ukrainian]
12. Mykhailov BV. *Medyko-psykholohichna rehabilitatsiia uchasnykiv ATO v sanatorio-kurortnii merezhi (klinichna nastanova)* [Medical and psychological rehabilitation of ATO participants in the sanatorium-resort network (clinical guideline)]. K-Kh; 2015. 72 p. [Ukrainian]
13. *Okhrona psykhychnoho zdorovia v umovakh viiny* [Protection of mental health in conditions of war]. Per z anhl Tetiana Semyhina, Iryna Pavlenko, Yevheniia Ovsiannikova. K: Nash format; 2017. 1068 p. [Ukrainian]
14. Kokun OM, Ahaiev NA, Pishko IO, Lozinska NS, Ostapchuk VV. *Psykhologichna robota z viiskovosluzhbovt-siamy – uchasnykamy ATO na etapi vidnovlennia* [Psychological work with servicemen - participants of the anti-terrorist operation at the stage of recovery]. Metod posib. K: NDTs HP ZSU; 2017. 282 p. [Ukrainian]
15. Kokun OM, Ahaiev NA, Pishko IO, Lozinska NS. *Osnovy psykholohichnoi dopomohy viiskovosluzhbovt-siamy v umovakh boiovykh dii* [Basics of psychological assistance to servicemen in combat conditions]. Metod posib. K: NDTs HP ZSU; 2015. 170 p. [Ukrainian]
16. Storozhuk NA, Mas NM, Pokotylo VV. Suchasnyi stan systemy psykholohichnoi rehabilitatsii uchasnykiv antyterorystychnoi operatsii [The current state of the system of psychological rehabilitation of participants in an anti-terrorist operation]. *Zb nauk pr Nats un-t im T Shevchenka. Viisk-spetsialni nauky*. K.; 2016. 1(34): 34-38. [Ukrainian]

UDC 618.8-009.1-085.851.8

Main Directions of Medical and Psychological Rehabilitation of Combatants

Kotvitska A. A., Kononenko N. M., Chikitkina V. V.

Abstract. The war in Ukraine actualized the problem of post-traumatic stress disorder. Comprehensive rehabilitation of combatants after the end of hostilities, that is, after the termination of the stressor, is of particular importance for society. Reducing the impact of the consequences of traumatic stress on somatic health and preventing psychosomatic pathology in these patients is an important task of medicine.

The purpose of the study was to analyze the main directions of medical and psychological rehabilitation of combatants and measures to improve them.

Materials and methods. A review of the literature in specialized publications and the Internet was carried out.

Results and discussion. Medical and psychological rehabilitation of combatants should include several areas: diagnosis of the syndrome of socio-psychological maladaptation; psychological counseling; psychological correction; training in self-regulation skills; socio-psychological trainings; assistance in professional self-determination, career guidance for retraining and subsequent employment. The medical and psychological rehabilitation of combatants should be based on the main provisions of the integrative coping concept, according to which overcoming stress is a process in which an individual attempts to change or eliminate the problem, to reduce its intensity by changing their point of view on it, to ease its impact by distracting themselves from something or using other various coping methods.

Conclusion. The results obtained clearly proved that today the rehabilitation of only the physical condition of patients is no longer relevant, since without taking into account the psychological status of the individual, its social adaptation, it is impossible to talk about the full functioning of the individual. All combatants will have to go through a period of social and psychological rehabilitation. The implementation of the Concept of the State Target Program for the physical, medical, psychological, social rehabilitation and professional readaptation of combatants requires the implementation of organizational and legal measures related to the conduct of targeted and coordinated actions on the part of government bodies, executive authorities, local governments, non-state institutions and organizations, and on a nationwide scale should provide medical, social and economic efficiency. The system of providing medical and psychological assistance and rehabilitation of combatants actions in terms of material, technical and personnel support should be considered as a component of the national security of the state.

Keywords: combatants, medical and psychological rehabilitation, post-traumatic stress disorder.

ORCID and contributionship:

Alla Kotvitska : 0000-0002-6650-1583 ^{A,B,D,E,F}

Nadiia Kononenko : 0000-0002-3850-6942 ^{A,B,D,E,F}

Chikitkina Valentyna : 0000-0002-8277-0388 ^{A,B,D,E,F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Valentyna Chikitkina

National University of Pharmacy,
Department of Physiology and Pathological Physiology
53, Pushkinska Str., Kharkiv 61002, Ukraine
tel.: +38(057)7063066, e-mail: valentina.chikitkina@gmail.com

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

Стаття надійшла 29.08.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.023

УДК 616.132.2-08:611.018.013

Левчишина О. В., Аксьонов Є. В.,
Сало С. В.

ЕВОЛЮЦІЯ ТАКТИК ЛІКУВАННЯ ПАЦІЄНТІВ ЗІ СТОВБУРОВИМИ УРАЖЕННЯМИ КОРОНАРНИХ АРТЕРІЙ

Національний інститут серцево-судинної хірургії імені М.М. Амосова НАМН України,
Київ, Україна

Мета. Аналіз літературних даних щодо еволюції та особливостей вибору методів хірургічного лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з вираженим ураженням стовбуру лівої коронарної артерії.

Результати та висновки. Стівбур лівої коронарної артерії є початковою частиною коронарного русла, має великий діаметр і коротку довжину, тому стенози стовбура лівої коронарної артерії уявлялись анатомічно привабливою мішенню, навіть у ранній період балонної ангіопластики. Оскільки стівбур лівої коронарної артерії містить більше еластичної тканини в порівнянні з іншими ділянками коронарних артерій, звичайна балонна ангіопластика була пов'язана з високими показниками рестенозу та ранньої смертності. Використання голометалевих стентів відродило інтерес до перкутаних коронарних втручань при ураженні стівбуру лівої коронарної артерії і знизило частоту гострих ускладнень, таких як феномен «еластичного спадання», тромбоз та дисекція стівбуру лівої коронарної артерії.

На підставі попередніх клінічних досліджень, що демонструють переваги аортокоронарного шунтування над медикаментозною терапією щодо виживаності пацієнтів, коронарне шунтування розглядалось як золотий стандарт лікування даних уражень протягом тривалого часу. Разом з удосконаленням ендоваскулярного інструментарію, процедури стентування, антитромботичних агентів, а також супутньої медикаментозної терапії, перкутанні коронарні втручання при ураженнях стівбура лівої коронарної артерії отримують дедалі більш широке поширення і показують сприятливі клінічні результати у даних пацієнтів. Про це свідчать дані багатьох рандомізованих багатоцентрових досліджень (SYNTAX, EXCEL). На основі результатів даних досліджень ESC/EACTS затвердили наступні рекомендації щодо реваскуляризації міокарда у 2018 року. Перкутанні коронарні втручання показані у разі ураження стівбура лівої коронарної артерії з балами за шкалою SYNTAX менше 22 - I клас, балом за шкалою SYNTAX 23-32 - IIa клас та клас III при балах за шкалою Syntax більш 32. Однак варто зауважити, що як Американське, так і Європейське керівництво рекомендують при виборі тактики лікування пацієнтів ІХС з ураженнями

стовбуру лівої коронарної артерії обговорення командою ендоваскулярних хірургів, кардіологів та кардіохірургів (Heart Team). Дані багатьох досліджень щодо лікування пацієнтів з ураженнями стівбуру лівої коронарної артерії залишаються досить суперечливими та неоднозначними.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, ліва коронарна артерія, перкутанне коронарне втручання, аорто-коронарне шунтування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Розробити комплексний підхід щодо лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з ураженням стівбуру лівої коронарної артерії», № держ. реєстрації 0121U111747.

Вступ. Ураження стівбуру лівої коронарної артерії (ЛКА) є найбільш небезпечним проявом коронарного атеросклерозу. Смертність при даному типі уражень виникає в 3-4 рази частіше порівняно з ураженням інших сегментів коронарних артерій [1]. При діагностичній коронарографії гемодинамічно значущий стеноз стівбура ЛКА виявляється у 5-10% пацієнтів [2]. Для більшості пацієнтів зі стенозом стівбура ЛКА характерне багатосудинне ураження. За даними різних реєстрів та досліджень, випадки ізольованого ураження стівбура становлять 6-9%, тоді як у 70-90% випадків стеноз стівбура ЛКА поєднується з багатосудинним ураженням коронарного русла [2].

На підставі попередніх клінічних досліджень, що демонструють переваги аортокоронарного шунтування (АКШ) над медикаментозною терапією щодо виживаності пацієнтів, АКШ розглядалось як золотий стандарт лікування даних уражень протягом тривалого часу. Тим не менш, разом з удосконаленням ендоваскулярного інструментарію, процедури стентування, антитромботичних агентів, а також супутньої медикаментозної терапії, перкутанні коронарні втручання (ПКВ) при ураженнях стівбура ЛКА отримують дедалі більш широке поширення і показують сприятливі клінічні результати у даних пацієнтів. Слід зазначити, що використання стентів з лікувальним покриттям з нижчим ризиком рестенозу призвело до того, що цей малоінвазивний підхід затвердився як розум-

на альтернатива для лікування як захищеного, так і незахищеного стовбуру ЛКА [3, 4].

Стовбур ЛКА є проксимальним сегментом лівої коронарної артерії від її устя до біфуркації на передню міжшлуночкову гілку (ПМШГ) та огинаючу гілку (ОГ). У 23% випадків від стовбура ЛКА відходить три або чотири гілки. Найчастіше ЛКА кровопостачає приблизно 75% маси міокарда лівого шлуночка (ЛШ) [5]. Тому виражене атеросклеротичне ураження стовбура ЛКА може викликати життєво загрозливі порушення ритму серця та дисфункцію ЛШ [6]. Реваскуляризація шляхом АКШ або ПКВ є єдиним ефективним способом лікування таких хворих [7].

Метою дослідження стало вивчення літературних даних щодо еволюції та особливостей вибору методів хірургічного лікування ішемічної хвороби серця у пацієнтів з вираженим ураженням стовбуру ЛКА.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні використано аналітичний та бібліосемантичний методи. Під час проведення наукового пошуку було проведено огляд та проаналізовано 42 джерела сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури за даними мережі Інтернет та сервісу Google Scholar, PubMed, Medline, MedNet, Embase, BMJ Group, Free Medical Journals, Free Medical Book, Scirus.

Результати дослідження та їх обговорення. Першим рандомізованим дослідженням, що показало перевагу хірургічного методу лікування над медикаментозною терапією стало дослідження Veteran Administration Study. Takaro T. із співавт. [8] під час аналізу двох груп пацієнтів зі стенотичним ураженням стовбура лівої коронарної артерії виявив достовірну різницю у виживаності пацієнтів протягом 3,5 років після АКШ у порівнянні з групою пацієнтів, які отримували медикаментозну терапію. У дослідженні ECSS [9] також була продемонстрована перевага АКШ над медикаментозною терапією. У підгрупі з ураженням стовбура ЛКА п'ятирічна виживаність була 92.9% у групі АКШ та 61.7% у групі медикаментозної терапії. Тому АКШ стало «золотим стандартом» у лікуванні ураження стовбура ЛКА [10]. Проте низка авторів відзначало, що ураження стовбура ЛКА збільшує ризик операції АКШ [11]. Летальність при АКШ у пацієнтів із ураженням стовбура досягала 2,8%, що практично в 2 рази вища, ніж у групі пацієнтів без ураження стовбура ЛКА. А при ізольованому ураженні стовбура ЛКА летальність при АКШ становить 4.7% [12].

Оскільки стовбур ЛКА є початковою частиною коронарного русла, має великий діаметр і коротку довжину, стенози стовбура ЛКА уявлялись анатомічно привабливою мішенню, навіть у ранній

період балонної ангіопластики. Однак, оскільки стовбур ЛКА містить більше еластичної тканини в порівнянні з іншими ділянками коронарних артерій, звичайна балонна ангіопластика була пов'язана з високими показниками рестенозу та ранньої смертності [13]. Використання голометалевих стентів відродило інтерес до ПКВ при ураженні стовбуру ЛКА і знизило частоту гострих ускладнень, таких як феномен «еластичного спадання», тромбоз та дисекція стовбуру ЛКА. Оскільки на той час ПКВ при ураженні стовбуру ЛКА виконувалася у пацієнтів, які піддавалися екстремому ендоваскулярному втручанню, тому результати демонстрували високий рівень гострих ускладнень та ранньої смертності [14]. На противагу цьому, серед планових операцій, у пацієнтів з низьким рівнем ризику, безпосередні та короткострокові результати були прийнятними [15]. Проте частота рестенозу залишалася високою (від 20% до 40%), особливо при виконанні втручань на біфуркації стовбуру ЛКА. Після поширення стентів з лікувальним покриттям (DES), які значно знизили частоту рестенозу та повторної реваскуляризації, ПКВ стало більш широко застосовується при більш складних ураженнях стовбуру ЛКА. У кількох дослідженнях стенти з лікувальним покриттям першого покоління показали більш сприятливі ангіографічні та клінічні результати порівняно з голометалевими стентами [16-18]. Навіть після того, як виникла проблема пізнього тромбозу стентів, пов'язаного з ранніми поколіннями DES, показання для виконання ангіопластики зі стентуванням у пацієнтів зі стенозом стовбура ЛКА стали більш розширеними, і частота виконання ПКВ при стовбурових ураженнях почала різко зростати [19]. Після цього нові покоління DES з більш тонкими стратами та біосумісними полімерами були впроваджені в клінічну практику, що дозволило додатково знизити ризик тромбозу та рестенозу порівняно з попередніми генераціями стентів [20, 21].

З моменту свого виникнення ПКВ стрімко розвивалася, випереджаючи інші методи лікування ІХС, особливо у пацієнтів з ураженнями стовбуру ЛКА. Адже ПКВ менш інвазивне та травматичне, ніж АКШ.

Відповідно до рекомендацій щодо перкутанних коронарних втручань ACCF/AHA/SCAI 2011 року, ПКВ стовбура ЛКА показано у пацієнтів з ураженням устьового та середнього сегмента, що мають низький бал за шкалою SYNTAX (<23) за умови підвищеного ризику при виконанні відкритої хірургічної реваскуляризації [22]. Так само ПКВ краще при нестабільній стенокардії / ІМ без підйому ST, якщо пацієнт не є кандидатом на проведення АКШ або у разі гострого інфаркту міокарда з підйомом ST, якщо коронарний кровотік скомпрометований і

ПКВ може бути виконана швидше та безпечніше, ніж операція АКШ. У пацієнтів із біфуркаційним стенозом, підвищеним хірургічним ризиком та балами за шкалою SYNTAX 23-32 коронарне стентування може бути розглянуто в окремих випадках. Хоча ці рекомендації не повністю віддають перевагу ПКВ при стенозах стовбуру ЛКА, однак це значний відступ порівняно з попередніми рекомендаціями, які не рекомендували ПКВ при ураженнях стовбуру ЛКА, крім випадків нестабільної стенокардії/ІМ з та без підйому ST з нестабільністю гемодинаміки [23].

У рекомендаціях щодо реваскуляризації міокарда 2018 року ESC/EACTS ПКВ показано у разі ураження стовбура ЛКА з балами за шкалою SYNTAX менше 22 - I клас, балом за шкалою SYNTAX 23-32 - IIa клас та клас III при балах за шкалою Syntax більш 32 [24] (табл. 1, 2).

Як Американське, так і Європейське керівництво рекомендують при виборі тактики лікування пацієнтів ІХС з ураженнями стовбуру ЛКА обговорення командою ендovasкулярних хірургів, кардіологів та кардіохірургів (Heart Team).

Таблиця 1 – Класи та рівні рекомендацій з реваскуляризації міокарда у пацієнтів ІХС з ураженням стовбуру ЛКА згідно рекомендацій АНА та ESC (2011)

Група хворих ІХС з ураженнями стовбура ЛКА	АКШ	ЧКВ
ОС ЛКА (ізолюване чи одностудинне, устьове/стовбурове ураження)	I A	IIa B
ОС ЛКА (ізолюване чи одностудинне, дистальне біфуркаційне ураження)	I A	IIb B
ОС ЛКА + двостудинне або трисудинне ураження (SYNTAX score $\leq$ 32)	I A	IIb B
ОС ЛКА + двостудинне або трисудинне ураження (SYNTAX score $\geq$ 33)	I A	III B

Таблиця 2 – Класи та рівні рекомендацій з реваскуляризації міокарда у пацієнтів ІХС з ураженням основного стовбуру ЛКА згідно рекомендацій ESC (2018)

Група хворих ІХС з ураженнями стовбура ЛКА	АКШ	ЧКВ
Ураження ОС ЛКА із низьким SYNTAX score (0-22)	I A	I A
Ураження ОС ЛКА із проміжним/середнім SYNTAX score (23-32)	I A	IIa A
Ураження ОС ЛКА із високим SYNTAX score (33 $\geq$)	I A	III B

Перше багатоцентрове дослідження було здійснено в 1994 році. У нього було включено 107 пацієнтів. Оцінювалися безпосередні та середньострокові результати ПКВ стовбура ЛКА [25].

Стенти були використані в 50% випадків, атеректомія у 30% випадків, балонна ангіопластика у 20%. Успіх процедури було досягнуто в 96,4%. Однак, незважаючи на задовільний ангіографічний результат летальність склала 20,6%. Віддалені результати також були несприятливими.

У дослідженні ULTRA [26] на 284 пацієнтах було отримано оптимістичні результати стентування стовбура ЛКА у пацієнтів зі стабільною стенокардією в порівнянні з пацієнтами, яким ангіопластика виконувалася в екстреному порядку. Летальність у групі ГІМ склала 34%, тоді як при плановому втручанні вона не перевищувала 0,6%. У віддаленому періоді частота рестенозу у групі стабільних пацієнтів склала 22%. За результатами всіх цих досліджень АКШ було визнано «золотим стандартом» у лікуванні ураження стовбура ЛКА, так як частота повторних втручань при АКШ була набагато нижчою [27].

Park S.J. із співавт. описав 127 випадків стентування стовбура ЛКА у пацієнтів з нормальною фракцією викиду (ФВ). Успіх процедури становив 99,1%. Летальних результатів не було. У 1 випадку розвинувся тромбоз стенту і виник Q-ІМ. Рестеноз визначався у 19% пацієнтів. Також було показано, що частота виникнення рестенозу корелює з виконанням атеректомії та залишковим просвітом після стентування за даними ВСУЗД. Частота повторних втручань протягом 2 років була вищою у групі, де залишковий просвіт після стентування був $<3,6$ мм [28].

У 2002 році Lefevre T. [29] представив дані реєстру Франції щодо хворих з ураженням стовбура ЛКА. Було проведено порівняння безпосередніх та віддалених результатів у групах хворих з АКШ та хворих зі стентуванням стовбура ЛКА. 32% пацієнтів належали до групи підвищеного хірургічного ризику. Летальність була вищою у групі хворих з АКШ (3,8% проти 0%). Смертність протягом 6 місяців склала 6,4% у хворих з ПКВ та 8,1% у хворих з АКШ. Однак частота повторних втручань була набагато вищою в групі хворих з ПКВ 15,2% та 2,7%. Слід враховувати, що ці дані були отримані у нерандомізованому дослідженні, а більшість пацієнтів, які зазнали ПКВ мали високий ризик хірургічного втручання. Смертність протягом першого року після операції АКШ становила 11,3%. Незважаючи на результати ПКВ і АКШ при ураженні стовбура ЛКА, як за частотою розвитку серйозних ускладнень, так і за виживаністю, основним фактором, що обмежував широке впровадження ПКВ у всіх перерахованих вище дослідженнях, став частий розвиток рестенозу у місці балонної дилатації або в стентованому сегменті та необхідність у повторній процедури. Поява стентів із лікувальним покриттям дозволило різко знизити частоту

повторних втручань під час проведення ПКВ [30, 31]. Перевагу застосування стентів з лікувальним покриттям при стентуванні стовбура ЛКА першим продемонстрував Park SJ. із співавт. [32]. 102 пацієнтам були імплантовані стенти з лікувальним покриттям і 121 пацієнту стенти без лікувального покриття. Летальних випадків, ГІМ та тромбозів стентів не було зафіксовано. Частота виникнення рестенозу групи покритих стентів була набагато нижче (7.0% проти 30.3%). Частота повторних втручань протягом року становила 2% у групі стентів з лікувальним покриттям та 17.4% у групі звичайних стентів. Подібні результати було отримано і в інших дослідженнях [33]. Chieffo A. із співавт. [34] описав результати стентування стовбура ЛКА стентами з лікувальним покриттям у 85 пацієнтів (41 із покриттям сиролімум і 44 з покриттям паклітаксель) і порівняв їх з результатами стентування 64 пацієнтів з стентами без лікувального покриття. На госпітальному етапі відмінностей між двома групами пацієнтів не виявлено. Протягом 6 місяців частота повторних втручань у групі стентів із лікувальним покриттям була нижчою, але достовірних відмінностей отримано не було (14.1% проти 24.2% при $p = 0,13$). Valgimini M. із співавт. [35, 37] проаналізував частоту рестенозу при стентуванні стовбура ЛКА в залежності від застосовуваного лікувального покриття. Значущих відмінностей у групах стентів з покриттям, що містить сиролімум і паклітаксель не було. Частота повторних втручань склала 9% та 11% відповідно ($p=0,67$).

Першим проспективним контрольованим дослідженням, присвяченим вибору між ПКВ та АКШ у пацієнтів зі стенозом стовбура ЛКА, було дослідження LeMans. Найбільшим обмеженням цього дослідження була мала кількість пацієнтів (52 пацієнти у групі ПКВ та 52 у групі АКШ). Приблизно третина всіх пацієнтів у групі ПКВ отримало стенти з лікувальним покриттям, і більше ніж у двох третинах пацієнтів у групі АКШ була використана ліва внутрішня грудна артерія. Через 1 рік спостережень не було виявлено різниці виживаністю та основними несприятливими кардіоваскулярними і цереброваскулярними подіями (MACCE) [36].

Сучасні рекомендації щодо ревааскуляризації міокарда ґрунтуються на результатах дослідження SYNTAX, в якому було рандомізовано 1800 пацієнтів з трисудинним ураженням або ураженням стовбура ЛКА, яким було проведено ПКВ чи АКШ. У 357 пацієнтів були використані стенти покриті паклітакселем (TAXUS), а 348 пацієнтам було проведено АКШ [38]. Після 1 року спостережень практично не було різниці між групами по первинній кінцевій точці: основним несприятливим кардіоваскулярним і цереброваскулярним подіям (13,7%

у групі АКШ проти 15,8% у групі ПКВ, $P = 0,44$). У групі ПКВ ризик повторної ревааскуляризації був вищим (11,8% проти 6,5%, $P=0,02$), а в групі АКШ - вище частота інсульту (2,7% проти 0,3%, $P = 0,01$). Ці відмінності збереглися і при тривалому спостереженні. За трирічного спостереження спостерігалися деякі відмінності між групами з низьким, середнім та високим балом за шкалою SYNTAX. У пацієнтів з низьким та середнім балом практично не було різниці в частоті основних несприятливих кардіоваскулярних та цереброваскулярних подій в обох групах (23% у групі АКШ проти 18% групи ПКВ, $P=0,33$). Частота MACCE була значно вище для групи ПКВ при високому балі за шкалою SYNTAX (більше 32) (21,2% групи АКШ проти 37,3% групи ПКВ, $P=0,0003$). Ті самі результати були отримані після п'ятирічного спостереження [38].

До дослідження PRECOMBAT було включено 600 пацієнтів із незахищеним стенозом стовбура ЛКА, які були рандомізовані у співвідношенні 1:1 у групі ПКВ зі стентом, вкритим сиролімумом (Cypher), та АКШ [39]. Первинна кінцева точка дослідження - основні несприятливі кардіоваскулярні та цереброваскулярні події (смерть від будь-яких причин, ГІМ, інсульт, повторна ревааскуляризація) достовірно не відрізнялися протягом однорічного та дворічного періоду спостереження в обох групах (8,7% у групі ПКВ та 6,7% у групі АКШ, $P=0,01$, і 12,2% групи ПКВ і 8,1% групи АКШ, $P = 0,12$). Частота повторної ревааскуляризації була вищою у групі ПКВ при дворічному спостереженні (9,0% проти 4,2%, $p=0,02$).

У 2015 році Ahn із співавт. опублікував п'ятирічні результати дослідження PRECOMBAT. За п'ять років спостережень це дослідження не показало значних відмінностей щодо частоти основних несприятливих кардіоваскулярних та цереброваскулярних подій між пацієнтами, які перенесли ПКВ зі стентом, покритим сиролімумом, та пацієнтами, яким була проведена операція АКШ [39].

Нещодавно були опубліковані результати дослідження EXCEL, в якому порівнювалися ПКВ зі стентом, вкритим еверолімумом, та АКШ у пацієнтів зі стенозом стовбура ЛКА та балами за шкалою SYNTAX менше 33. Через 3 роки спостережень різниці щодо первинної кінцевої точки (MACCE) у групі пацієнтів з ПКВ та АКШ не було: 15,4% проти 14,7%, $p=0,02$ [40].

У 2010 році було опубліковано дані мета-аналізу з 27 досліджень, який включав 11148 пацієнтів з ураженням стовбура ЛКА. 6334 пацієнтам була проведена операція АКШ, а 4814 - ПКВ з використанням стенту з лікувальним покриттям. Через 30 днів ПКВ при ураженні стовбура ЛКА асоціювалася з нижчою частотою MACCE та інсульту

порівняно з АКШ. Через 12 місяців, у групі ПКВ відзначався вищий рівень повторної реваскуляризації, але нижчі показники інсульту та смертності. Через 60 місяців ПКВ асоціювалося з нижчими показниками інсульту і вищим рівнем MACCE та повторної реваскуляризації. Однак різниці в показниках смертності між групами не було. Інші метааналізи показали схожі результати [41].

Дані кількох реєстрів та одного великого рандомізованого дослідження, ISAR- LEFT MAIN (Intracoronary Stenting and Angiographic Results: Drug-Eluting Stents for Unprotected Coronary Left Main Lesions) свідчать про те, що стенти покриті сиролімусом і стенти покриті паклітакселом однаково ефективні та безпечні у пацієнтів, яким виконувалось стентування стовбуру ЛКА, показуючи порівняно низькі ризики смерті, інфаркту міокарда, повторної реваскуляризації та тромбозу стенту [42].

Висновки та перспективи подальших досліджень. АКШ розцінюється багатьма авторами як «золотий стандарт» у лікуванні ураження стовбуру лівої коронарної артерії. Однак сучасні літературні дані показали, що стентування стовбуру ЛКА є досить безпечною процедурою, з високою частотою безпосереднього успіху, низькою летальністю та малою кількістю ускладнень, особливо у пацієнтів із низьким ризиком хірургічного втручання. Застосування стентів із лікувальним покриттям дозволило знизити частоту повторних втручань до 10-12%. Залишається низка питань, вирішення яких дозволило б оптимізувати застосування цієї методики. До них належить: вироблення показань до хірургічного або ендоваскулярного лікування ураження стовбура ЛКА, оптимізація методики проведення стентування, оцінка значущості супутньої патології в ефективності лікування пацієнтів з ураженням стовбуру ЛКА.

References

1. Shevchenko OP, Myshnev OD. *Ischemic heart disease*. Reafarm; 2005. 416 p.
2. Karpov PC, Pavlyukova EH, Vrublevskiy AB, Chernov VY, Usov VYu. Modern methods of diagnosis of coronary atherosclerosis. *Byulleten SO RAMN*. 2006;2(120):105-117.
3. Cherkavskaya OV. *Vnutrysosudystoe ultrazvukovoe yssledovanye koronarnykh arteryi v kompleksnoy dyahnostyke y optymyzatsyi rezultatov endovaskulyarnoho lechenyya yshemycheskoy bolezny serdtsa* [Intravascular ultrasound examination of coronary arteries in complex diagnostics and optimization of the results of endovascular treatment of ischemic heart disease]. Abstr. PhD. (Med.). M; 2000. 198 s. [Russian]
4. Bokeryya LA, Alekhan BH, Buzyashvily YuY. Immediate and remote results of stenting of the trunk of the left coronary artery in patients with ischemic heart disease. *Cardiology*. 2006;46(3):4-12.
5. Kalbfleisch H, Hort W. «Quantitative study on the size of coronary artery supplying areas postmortem.» *Am Heart J*. 1977;94:183-188. PMID: 141876. doi: 10.1016/S0002-8703(77)80278-0
6. Li M, Zheng X, Liu H, Liu Y. Recurrent syncope attributed to left main coronary artery severe stenosis. *Case Rep Med*. 2015;2015:782347. PMID: 25685155. PMCID: PMC4312630. doi: 10.1155/2015/782347
7. Karabulut A, Cakmak M. Treatment strategies in the left main coronary artery disease associated with acute coronary syndromes. *J Saudi Heart Assoc*. 2015;27(4):272-6. PMID: 26557745. PMCID: PMC4614897. doi: 10.1016/j.jsha.2015.03.002
8. Takaro T, Hultgren NH, Lipton MJ, Detre KM. The VA cooperative randomized study of surgery for coronary artery occlusive disease: II subgroup with significant left main lesions. *Circulation*. 1976;54(Suppl 3):107-117. PMID: 791537
9. European Coronary Surgery Study Group. Prospective randomized study of coronary artery bypass in stable angina pectoris. Second interim report by the European Coronary Surgery Study Group. *Lancet*. 1980;2:491-495. doi: 10.1016/S0140-6736(80)91829-2
10. Smith SC Jr, Feldman TE, Hirshfeld JW Jr, Jacobs AK, Kern MJ, King SB 3rd, et al. A ACC/AHA/SCAI 2005 Guideline Update for Percutaneous Coronary Intervention--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI Writing Committee to Update the 2001 Guidelines for Percutaneous Coronary Intervention). *Circulation*. 2006 Jan 3;113(1):156-75. PMID: 16391169. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.170815
11. Ellis SG, Hill CM, Lytle BW. Spectrum of surgical risk for left main coronary stenosis: benchmark for potentially competing percutaneous therapies. *Am Heart J*. 1998;135:335-338. PMID: 9489985. doi: 10.1016/S0002-8703(98)70102-4
12. d'Allones FR, Corbineau H, Le Breton H, Leclercq C, Leguerrier A, Daubert C. Isolated left main coronary artery stenosis: long term follow up in 106 patients after surgery. *Heart*. 2002 Jun;87(6):544-8. PMID: 12010936. PMCID: PMC1767146. doi: 10.1136/heart.87.6.544
13. Rodriguez A, Bernardi V, Navia J, Baldi J, Grinfeld L, Martinez J, et al. 81 Argentine randomized study: coronary angioplasty stenting versus coronary bypass surgery in patients with multiple vessel disease (ERACI II):

- 30-day and one-year follow-up results. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:51-58. PMID: 11153772. doi: 10.1016/S0735-1097(00)01052-4
14. Colombo A, Moses JW, Morice MC, Ludwig J, Holmes DR Jr, Spanos V, et al. Randomized study to evaluate sirolimus-eluting stents implanted at coronary bifurcation lesions. *Circulation*. 2004 Mar 16;109(10):1244-9. PMID: 14981005. doi: 10.1161/01.CIR.0000118474.71662.E3
 15. Erglis A, Narbutė I, Kumsars I, Jegere S, Mintale I, Zakke I, et al. A randomized comparison of paclitaxel-eluting stents versus bare-metal stents for treatment of unprotected left main coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Aug 7;50(6):491-7. PMID: 17678730. doi: 10.1016/j.jacc.2007.03.055
 16. Tamburino C, Di Salvo ME, Capodanno D, Palmerini T, Sheiban I, Margheri M, et al. Comparison of drug-eluting stents and bare-metal stents for the treatment of unprotected left main coronary artery disease in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2009 Jan 15;103(2):187-93. PMID: 19121434. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.08.059
 17. Palmerini T, Marzocchi A, Tamburino C, Sheiban I, Margheri M, Vecchi G, et al. Two-year clinical outcome with drug-eluting stents versus bare-metal stents in a real-world registry of unprotected left main coronary artery stenosis from the Italian Society of Invasive Cardiology. *Am J Cardiol*. 2008 Dec 1;102(11):1463-8. PMID: 19026296. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.07.030
 18. Ramadan R, Boden WE, Kinlay S. Management of Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(7):e008151. PMID: 29605817. PMCID: PMC5907594. doi: 10.1161/JAHA.117.008151
 19. Lee PH, Kwon O, Ahn JM, Lee CH, Kang DY, Lee JB, et al. Safety and Effectiveness of Second-Generation Drug-Eluting Stents in Patients With Left Main Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Feb 27;71(8):832-841. PMID: 29471933. doi: 10.1016/j.jacc.2017.12.032
 20. Benedetto U, Taggart DP, Sousa-Uva M, Biondi-Zoccai G, Di Franco A, Ohmes LB, et al. New-generation stents compared with coronary bypass surgery for unprotected left main disease: A word of caution. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 May;155(5):2013-2019.e16. PMID: 29338862. doi: 10.1016/j.jtcvs.2017.11.066
 21. Gruentzig AR. Transluminal dilatation of coronary artery stenosis. *Lancet*. 1978 Feb 4;1(8058):263. PMID: 74678. doi: 10.1016/S0140-6736(78)90500-7
 22. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. ESC Scientific Document Group; 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019 Jan 7;40(2):87-165. PMID: 30165437. doi: 10.1093/eurheartj/ehy394
 23. Ellis SG, Tamai H, Nobuyoshi M, Kosuga K, Colombo A, Holmes DR, et al. Contemporary percutaneous treatment of unprotected left main stenosis: initial results from multicenter registry analysis 1994-1996. *Circulation*. 1997 Dec 2;96(11):3867-72. PMID: 9403609. doi: 10.1161/01.CIR.96.11.3867
 24. Tan WA, Tamai H, Park SJ, Plokker HW, Nobuyoshi M, Suzuki T, et al. Long-Term Clinical Outcomes After Unprotected Left Main Trunk Percutaneous Revascularization in 279 Patients. *Circulation*. 2001 Oct 2;104(14):1609-14. PMID: 11581137. doi: 10.1161/hc3901.096669
 25. Silvestri M, Barragan P, Sainsous J, Bayet G, Simeoni JB, Roquebert PO, et al. Unprotected left main coronary artery stenting: immediate and medium-term outcomes of 140 elective procedures. *J Am Coll Cardiol*. 2000 May;35(6):1543-50. PMID: 10807458. doi: 10.1016/S0735-1097(00)00588-X
 26. Brigrori C, Sarais C, Pagnotta P, Airolidi F, Liistro F, Sgura F, et al. Elective versus provisional pumping in high-risk percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am Heart J*. 2003 Apr; 145(4):700-707. PMID: 12679768. doi: 10.1067/mhj.2003.14
 27. Silvestri M, Lefevre T, Labrunie P, Khalife K, Bayet G, Morice MC, et al. The French registry of left main coronary artery treatment: Preliminary results. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):45-46. doi: 10.1016/S0735-1097(03)80196-1
 28. Nishikawa H, Nakajima K, Tamai H. *ULTRA experiences*. Presented at the Complex Catheter Technique 2002 Meeting, Kobe, Japan. 2002.
 29. Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2004 Oct 5;110(14):e340-437. PMID: 15466654. doi: 10.1161/circ.110.14.e340
 30. Park SJ, Hong MK, Lee CW, Kim JJ, Song JK, Kang DH, et al. Elective stenting of unprotected left main coronary artery stenosis: effect of debulking before stenting and intravascular ultrasound guidance. *J Am Coll Cardiol*. 2001 Oct;38(4):1054-60. PMID: 11583882. doi: 10.1016/S0735-1097(01)01491-7
 31. Ehara M, Kato O, Ito S. Long term prognosis of percutaneous intervention for the left main coronary artery: how to achieve an outcome as reliable as bypass surgery. *Am J Cardiol*. 2004;94 (suppl 6A):3E.
 32. Lefevre T. *Left main stenting*. Presented at the Complex Catheter Technique 2002 Meeting, Kobe, Japan. 2002.
 33. Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, Fajadet J, Ban Hayashi E, Perin M, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2002 Jun 6;346(23):1773-80. PMID: 12050336. doi: 10.1056/NEJMoa012843

34. Park SJ, Kim YH, Lee BK, Lee SW, Lee CW, Hong MK, et al. Sirolimus-eluting stent implantation for the left main coronary artery stenosis: comparison with bare metal stent implantation. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb 1;45(3):351-6. PMID: 15680711. doi: 10.1016/j.jacc.2004.10.039
35. Valgimigli M, van Mieghem CA, Ong AT, Aoki J, Granillo GA, McFadden EP, et al. Short- and long- term clinical outcome after drug-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of the left main coronary artery disease: insight from the RapamycinEluting and Taxus Stent Evaluated at Rotterdam Cardiology Hospital registries (RESEARCH and T-RESEARCH). *Circulation*. 2005 Mar 22;111(11):1383-9. PMID: 15781749. doi: 10.1161/01.CIR.0000158486.20865.8B
36. Chieffo A, Stankovic G, Bonizzoni E, Tsagalou E, Iakovou I, Montorfano M, et al. Early and mid-term results of drug-eluting stent implantation in unprotected left main. *Circulation*. 2005 Feb 15;111(6):791-5. PMID: 15699254. doi: 10.1161/01.CIR.0000155256.88940.F8
37. Valgimigli M, Malagutti P, Aoki J, Garcia-Garcia HM, Rodriguez Granillo GA, van Mieghem CA, et al. Sirolimus-eluting versus paclitaxel-eluting stent implantation for the percutaneous treatment of left main coronary artery disease: a combined RESEARCH and T-SEARCH long-term analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Feb 7;47(3):507-14. PMID: 16458128. doi: 10.1016/j.jacc.2005.09.040
38. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Stähle E, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet*. 2013 Feb 23;381(9867):629-38. PMID: 23439102. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
39. Ahn JM, Roh JH, Kim YH, Park DW, Yun SC, Lee PH, et al. Randomized Trial of Stents Versus Bypass Surgery for Left Main Coronary Artery Disease: 5-Year Outcomes of the PRECOMBAT Study. *J Am Coll Cardiol*. 2015 May 26;65(20):2198-206. PMID: 25787197. doi: 10.1016/j.jacc.2015.03.033
40. Sardar P, Giri J, Elmariah S, Kolte D, Kundu A, Nairouz R, et al. Meta-Analysis of Drug-Eluting Stents Versus Coronary Artery Bypass Grafting in Unprotected Left Main Coronary Narrowing. *Am J Cardiol*. 2017 Jun 1;119(11):1746-1752. PMID: 28400029. doi: 10.1016/j.amjcard.2017.03.009
41. Athappan G, Patvardhan E, Tuzcu ME, Ellis S, Whitlow P, Kapadia SR. Left main coronary artery stenosis: a meta-analysis of drug-eluting stents versus coronary artery bypass grafting. *JACC Cardiovasc Interv*. 2013 Dec;6(12):1219-30. PMID: 24355112. doi: 10.1016/j.jcin.2013.07.008
42. Cassese S, Kufner S, Xhepa E, Byrne RA, Kreutzer J, Ibrahim T, et al. Three-year efficacy and safety of new versus early-generation drug-eluting stents for unprotected left main coronary artery disease insights from the ISAR-LEFT MAIN and ISAR-LEFT MAIN 2 trials. *Clin Res Cardiol*. 2016 Jul;105(7):57584. PMID: 26689707. doi: 10.1007/s00392-015-0953-x

UDC 616.132.2-08:611.018.013

Evolution of Treatment Tactics for Patients with Trunk Lesions of Coronary Arteries

Levchyshyna O. V., Aksyonov Ye. V., Salo S. V.

Abstract. Damage to the trunk of the left coronary artery is the most dangerous manifestation of coronary atherosclerosis. Mortality with this type of lesions occurs by 3–4 times more often compared to lesions of other segments of coronary arteries. On the basis of previous clinical studies demonstrating advantages of coronary artery bypass grafting over drug therapy in terms of patient survival, coronary artery bypass grafting has long been considered the gold standard for the treatment of these lesions.

The purpose of the work was to study the literature data on the evolution and peculiarities of the choice of methods of surgical treatment of coronary heart disease in patients with severe lesions of the trunk of the left coronary artery.

Results and discussion. Along with the improvement of endovascular instrumentation, stenting procedures, antithrombotic agents, as well as concomitant drug therapy, percutaneous coronary interventions for lesions of the left trunk are becoming more and more widespread and show favorable clinical results in these patients. This is evidenced by the data of many randomized multicenter studies (SYNTAX, EXCEL). Based on the results of these studies, ESC/EACTS approved the following guidelines for myocardial revascularization in 2018.

Percutaneous coronary interventions are indicated in the case of damage to the left trunk with scores on the SYNTAX scale less than 22 – class I, scores on the SYNTAX scale 23–32 – class IIa, and scores on the SYNTAX scale greater than 32 – class III.

However, it is worth noting that both the American and the European guidelines recommend a discussion by a team of endovascular surgeons, cardiologists and cardiac surgeons (Heart Team) when choosing a treatment strategy for coronary artery disease patients with lesions of the trunk of the left coronary artery. Since the data of many studies on the treatment of patients with lesions of the trunk of the left coronary artery remain quite contradictory and ambiguous.

Conclusion. Current literature data have shown that left coronary artery stenting is a fairly safe procedure, with a high rate of immediate success, low mortality, and few complications, especially in low-risk surgical patients. The use of stents with medical coating made it possible to reduce the frequency of repeated interventions to 10–12%. A number of issues remain, the solution of which would allow optimizing the application of this technique. These include: development of indications for surgical or endovascular treatment of lesions of the left coronary artery trunk, optimization of stenting techniques, assessment of the significance of concomitant pathology in the effectiveness of treatment of patients with lesions of the left coronary artery trunk.

Keywords: ischemic heart disease, left coronary artery, percutaneous coronary intervention, coronary artery bypass grafting.

ORCID and contributionship:

Olena V. Levchyshyna : 0000-0003-0276-4533 ^{A,B,D,E,F}

Yevhen V. Aksyonov : ^{A,B,D,E,F}

Salo Serhii V. : ^{A,B,D,E,F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Olena V. Levchyshyna

National Institute of Cardiovascular Surgery named after MM Amosova NAMS,
Department of X-ray Surgical Methods of Treatment of Heart and Blood Vessels Diseases
6, Amosov St., Kyiv 03038, Ukraine
tel: +3800501609575, e-mail: levchyshynalena@icloud.com

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

Стаття надійшла 22.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.031

УДК 616.717.4:615.8

Русанов А. П.^{1,2}, Вітомський В. В.^{1,3}

ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ У ЛІКУВАННІ АДГЕЗИВНОГО КАПСУЛІТУ ПЛЕЧОВОГО СУГЛОБУ

¹Національний університет фізичного виховання і спорту України,
Київ, Україна

²ДУ «Інститут травматології та ортопедії НАМН України»,
Київ, Україна

³ДУ «Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії МОЗ України»,
Київ, Україна

Мета роботи – виконати аналіз результатів досліджень, присвячених вивченню ефективності фізичної терапії у лікуванні пацієнтів з адгезивним капсулітом плечового суглоба.

Матеріал та методи дослідження. Дана робота є результатом аналізу досліджень, котрі присвячені вивченню впливу фізичної терапії на амплітуду рухів у плечовому суглобі, біль за візуально аналоговою шкалою, індекс болю та інвалідності плеча, бал Оксфордської шкали плеча, працездатність у пацієнтів з адгезивним капсулітом плечового суглоба, а також порівнянню ефективності фізичної терапії з іншими методами лікування.

Результати. Аналіз літературних джерел дозволив встановити, що терапевтичні вправи та мануальну терапію рекомендують застосовувати окремо або як доповнення до внутрішньосуглобової ін'єкції глюкокортикостероїдів, маніпуляцій під анестезією або артроскопічним капсульним вивільненням. Наявні результати, котрі вказують на відсутність ефективності за показниками болю в плечі або працездатності від додавання маніпуляцій під анестезією до фізичної терапії; на однакову ефективність маніпуляцій під анестезією, терапевтичних вправ, структурованої фізичної терапії щодо оцінок болю, інвалідності та функції. Велике дослідження клінічної та економічної ефективності інвазивних і дорогих хірургічних втручань та ранньої структурованої фізичної терапії встановило відсутність переваг жодного підходу через 12 місяців від початку лікування за умови, що усі пацієнти отримували ін'єкцію стероїдів. Щодо порівняння фізичної терапії з ін'єкціями стероїдів, то є підтвердження переваг від використання ін'єкцій окремо чи у комбінації з фізичною терапією у короткостроковій перспективі. Проте є результати щодо їх однакової ефективності. Водночас усі розглянуті роботи вказували на однаковий ефект у довгостроковій перспективі.

Висновки. Використання фізичної терапії у лікуванні пацієнтів з адгезивним капсулітом плечового суглоба є корисним і ефективним. Фізична терапія має не гіршу ефективність ніж хірургічні втручання, ін'єкції стероїдів. Додавання ін'єкцій

стероїдів до фізичної терапії може покращити короткострокову ефективність лікування. Висновки переважної більшості досліджень підтверджують ефективність фізичної терапії, що має враховуватися при визначенні тактики лікування.

Ключові слова: опорно-руховий апарат, плечовий суглоб, терапевтичні вправи, реабілітація, біль, амплітуда.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана згідно плану НДР НУФВСУ «Відновлення функціональних можливостей, діяльності та участі осіб різних нозологічних, професійних та вікових груп засобами фізичної терапії», № державної реєстрації 0121U107926.

Вступ. Фізична терапія (ФТ) відіграє значну роль у поліпшенні якості життя, функціонування та активності пацієнтів з захворюваннями опорно-рухового апарату [1, 2, 3]. Існує ряд варіантів лікування адгезивного капсуліту плечового суглобу (АКПС) зі зростаючим ступенем інвазивності, але наявна невизначеність щодо того, коли вони повинні бути застосовані, а також їх клінічна та економічна ефективність [4]. Нестероїдні протизапальні препарати, ФТ, внутрішньосуглобове введення кортикостероїдів, гідродилатація, артроскопічне капсульне вивільнення (АКВ) та маніпуляції під анестезією (МПА) є різними методами терапії [5, 6, 7]. Аналіз опитування спеціалізованих медичних фахівців, визначив три втручання які найбільш часто використовуються: ФТ, МПА та АКВ [8]. У дослідженнях відзначають, що ФТ може бути більш швидкодоступною у рамках вторинної медичної допомоги, ніж хірургічні втручання [9]. Водночас існують обмежені літературні дані щодо ефективності спеціального режиму терапевтичних вправ для лікування АКПС [10]. Водночас доказів оптимального безопераційного лікування замороженого плеча бракує [11].

Дослідження сучасних тенденції в лікуванні АКПС на основі опитування хірургів, котрі є членами Британського товариства ліктьового суглоба та плеча, встановило, що більшість респондентів

рекомендували ФТ як спосіб нехірургічного лікування, тоді як артроскопічний артроліз був найбільш часто використовуваним хірургічним втручанням. Відзначено, що значна частина хірургів ґрунтувалася у відповідях на особистому досвіді та отриманому навчанні, а не на опублікованих наукових даних [12].

На початку XXI століття у систематичному огляді J. Cleland та C.J. Durall було відзначено, що невідомо наскільки ефективною є ФТ для пацієнтів з адгезивним капсулітом. Розглянуті авторами дослідження показали, що у багатьох пацієнтів, які проходили ФТ, відбувалося зменшення симптомів, збільшення рухливості та функціональне поліпшення. Однак погана стандартизація термінології, методології та вимірювань результатів у цих дослідженнях знижувала їх валідність та можливість клінічного використання. Дослідниками наголошено на необхідності більш ретельних і якісних досліджень для порівняння ефектів і вартості окремих втручань ФТ [13]. Роль відновного лікування при захворюваннях опорно-рухового апарату є значною [14, 15, 16]. Водночас впродовж останніх років виконано багато досліджень присвячених терапії АКПС, що обумовлює необхідність аналізу ролі ФТ відновному лікуванню.

Мета роботи – виконати аналіз результатів досліджень, присвячених вивченню ефективності ФТ у лікуванні пацієнтів з АКПС.

Матеріал та методи дослідження. Ця робота є результатом аналізу досліджень, котрі присвячені вивченню впливу ФТ на амплітуду рухів у плечовому суглобі, біль за візуально аналоговою шкалою (ВАШ), індекс болю та інвалідності плеча (ІБІП), бал Оксфордської шкали плеча, працездатність у пацієнтів з АКПС, а також порівнянню ефективності ФТ з іншими методами лікування.

Результати дослідження. Національні рекомендації Великобританії з ФТ при АКПС рекомендують терапевтичні вправи та мануальну терапію окремо або як доповнення до внутрішньосуглобової ін'єкції глюкокортикостероїду, МПА або АКВ [17].

Наявні роботи, котрі вказують на відсутність визначеності у питанні переваги певних методів лікування над іншими. Зокрема E. Maund наголошує на тому, що відсутній консенсус щодо кращої ефективності ранньої ФТ або хірургічного втручання з подальшою ФТ [18]. Систематичні огляди виявили великі прогалини в доказах і вказали на необхідність високої якості досліджень [18, 19]. Водночас з метою сприяння більш швидкому одужанню все частіше використовуються МПА та АКВ, незважаючи на брак достовірних доказів [19, 20].

Порівнюючи результат втручань та враховуючи витрати і потенційні ризики МПА колектив дослідників на чолі з M. I. Butt [5] рекомендують використовувати ін'єкції стероїдів, як кращий варіант лікування, та ФТ, як основний варіант лікування, під час фази «заморожування» адгезивного капсуліту. Ці висновки базувалися на аналізі оцінок ІБІП разом із показником ВАШ для оцінки рівня болю.

Колектив науковців на чолі з J. Kivimäki встановили, що додавання МПА до ФТ (інструкції фізичних терапевтів щодо спеціальних терапевтичних вправ) не вплинуло на ефективність у всіх термінах контролю (через 6 тижнів та 3, 6, 12 місяців після рандомізації) за показниками болю в плечі або працездатності. Невеликі відмінності були виявлені в показниках амплітуди рухів на користь МПА. Біль у плечі зменшився однаково у обох групах, а через рік після рандомізації залишився лише легкий біль. Дослідники зробили висновок, що МПА не додає ефективності програмі терапевтичних вправ, які виконує пацієнт після інструктажу [21].

Дослідження ефективності МПА порівняно з іншими нехірургічними терапевтичними стратегіями (терапевтичні вправи, мануальна терапія, ін'єкції) для пацієнтів АКПС проведено у систематичному огляді M. Salomon та співавторів [22]. Дослідники встановили, що МПА не є кращими щодо зменшення болю та покращення функції порівняно з терапевтичними вправами, котрі виконувалися вдома, у короткостроковій перспективі (3 місяці). Щодо оцінки Оксфордської шкали плеча, то МПА не мала переваг порівняно з структурованою ФТ під час довгострокового спостереження. Подібні результати були отримані дослідниками для показників інвалідності при порівнянні МПА з терапевтичними вправами чи структурованою ФТ.

Таким чином цей огляд свідчить про те, що наразі існують обмежені та суперечливі докази кращої ефективності МПА порівняно з іншими нехірургічними стратегіями лікування пацієнтів із АКПС, зокрема з ФТ.

Порівняння ефективності чотирьох типів терапії (1 – комбінація ін'єкції кортикостероїдів з наступними 12 сеансами ФТ під наглядом; 2 – ін'єкція кортикостероїдів; 3 – ФТ під наглядом, ін'єкція фізіологічного розчину; 4 – ін'єкція фізіологічного розчину) встановило, що через 6 тижнів загальний бал ІБІП значно покращився в першій та другій групах порівняно з групами три і чотири. Усіх пацієнтів навчали простій домашній програмі терапевтичних вправ. Загальна амплітуда активних і пасивних рухів збільшився в усіх групах, але в першій групі динаміка була краща, ніж у інших. Через три місяці перша та друга групи все ще демонстрували значно більше покращення показників ІБІП, ніж група 4. Відзначимо, що не було жодної різниці між

третьою і четвертою групами під час оцінювання у термін 3 місяців, за винятком значного покращення діапазону згинання плеча в третій групі. Водночас, через 12 місяців у всіх групах відбулося однакове покращення за всіма показниками результатів. Дослідники відзначили, що одна внутрішньосуглобова ін'єкція кортикостероїду в поєднанні з простою програмою фізичних вправ у домашніх умовах ефективна для зменшення болю в плечі та втрати працездатності у пацієнтів із адгезивним капсулітом. Додавання ФТ під наглядом забезпечує швидше покращення амплітуди рухів, але окреме застосування ФТ під наглядом має обмежену ефективність у лікуванні адгезивного капсуліту [23].

Дослідження, котре було виконане S. Arslan та R. Çeliker [24], встановило, що використання ФТ з нестероїдними протизапальними препаратами має однакову ефективність порівняно з ін'єкцією метилпреднізолону ацетату щодо поліпшення амплітуди рухів на 2-му та 12-му тижнях дослідження. ФТ включала застосування гарячих компресів, ультразвукову терапію і пасивні вправи на розтягування плечового суглоба.

Порівняння ефекту ін'єкцій кортикостероїдів, ФТ та комбінованої терапії при лікуванні замороженого плеча встановило, що через 6 тижнів після втручання пацієнти, які отримували комбіновану терапію, мали краще поліпшення за загальним балом ІБІП та балом інвалідності, ніж група ФТ. Динаміка зовнішньої ротації мала кращу динаміку у групі ін'єкцій, але це не було значимим, як і у інших показниках амплітуди. При оцінці на 24 місяці групи не відрізнялися за жодним критерієм. Проте дослідники прийшли до висновку, що комбінована терапія ефективніша за ФТ, котра при окремому застосуванні має обмежену ефективність у лікуванні замороженого плеча [25].

Схожі результати отримано у систематичному огляді, котрий був виконаний V. Blanchard та співавторами [26] для визначення переваг ефективності ін'єкцій кортикостероїдів порівняно з ФТ, встановив такі переваги щодо результатів пасивної зовнішньої ротації та інвалідності плеча у термін 6-7 тижнів, але не для болю за ВАШ. Водночас переваги ін'єкцій на 12-16 тижні отримано лише для поліпшення показника інвалідності плеча. На 52 тижні не було суттєвої різниці між ФТ та ін'єкціями з точки зору інвалідності плеча, але була невелика користь за показником болю. Існували деякі відмінності між дослідженнями як щодо ін'єкцій, так і ФТ. Результати цього огляду показують, що ін'єкції кортикостероїдів мають кращий ефект у короткостроковій перспективі порівняно з ФТ. Результати цього огляду слід інтерпретувати з певною обережністю через обмежену кількість досліджень і відмінності у втручаннях між дослідженнями.

Дещо пізніше колектив науковців на чолі з Y. Sun [27] при порівнянні ефектів ін'єкції стероїдів та ФТ (включаючи активний гленогумеральний рух, екстракорпоральну ударно-хвильову терапію (ЕУХТ), холод та тепло, ультразвук та ПНФ) встановили, що ін'єкція стероїдів і ФТ однаково ефективні для пацієнтів з АКПС, але одна ін'єкція стероїдів може бути першим варіантом вибору. Водночас у роботі зазначено, що у термін від 6-7 до 24-26 тижня після втручання не відзначається переваг у показниках функціонального поліпшення чи знеболення. Водночас дослідники наголошують, що результати слід інтерпретувати з обережністю через неоднорідність серед досліджень [27].

Актуальними є результати нещодавнього великого дослідження з оцінки клінічної та економічної ефективності двох інвазивних і дорогих хірургічних втручань (МПА, АКВ) та ранньої структурованої ФТ [28, 29, 30]. Рання структурована ФТ включала методи мобілізації та структуровану домашню програму вправ. Усі методи доповнювалися ін'єкцією стероїдів, а за обома формами хірургічного втручання слідувала постпроцедуральна ФТ. Як рання структурована ФТ, так і постпроцедуральна ФТ включали 12 сеансів впродовж 12 тижнів. Щодо результатів, то усі середні відмінності між групами в оцінці болю і функції плеча через 12 місяців від початку лікування були меншими, ніж цільові відмінності. Усі методи призвели до значного покращення болю та функції плеча [29, 30].

Порівняння ефективності комбінації гідролатації з мануальною терапією та лише мануальної терапії встановило, що комбіноване втручання забезпечувало швидше полегшення болю, вищий рівень задоволеності пацієнтів і більш раннє покращення активної амплітуди руху у плечовому суглобі. Однак суттєвої різниці в ВАШ болю, рівня задоволеності між групами не спостерігалось на 6 місяці після останньої ін'єкції та під час останнього спостереження (1 рік), а амплітуда покращилася у обох групах [31].

Висновки, котрі підтримують ефективність консервативних методів, отримано й нещодавньому систематичному огляді дослідників на чолі з W. Albishi [32]. Наголошено, що консервативна терапія є корисною та ефективною незалежно від варіанту. Отримані результати, за словами авторів, мають спрямувати клініцистів у прийнятті рішень та дозволять уникнути зайвого навантаження на систему охорони здоров'я та пацієнтів, оскільки їх можна буде ефективно лікувати без операції.

Дискусія. Аналіз літературних джерел дозволив встановити, що терапевтичні вправи та мануальну терапію рекомендують застосовувати окремо або як доповнення до внутрішньосуглобової ін'єкції глюкокортикостероїдів, МПА або

АКВ [5, 17]. Наявні дослідження, котрі вказують на відсутність згоди щодо оптимального підходу до лікування, проте МПА та АКВ використовуються для більш швидкого відновлення.

З іншої сторони є висновки, котрі вказують на: відсутність ефективності за показниками болю в плечі або працездатності від додавання МПА до ФТ [21]; однакову ефективність МПА, терапевтичних вправ, структурованої ФТ щодо оцінок болю, інвалідності та функції [22]. Оцінка клінічної та економічної ефективності інвазивних і дорогих хірургічних втручань та ранньої структурованої ФТ (мобілізація та домашні терапевтичні вправи), котра була виконана у великому дослідженні, встановила відсутність переваг жодного підходу через 12 місяців від початку лікування за умови, що усі пацієнти отримували ін'єкцію стероїдів. Тому жодне з трьох втручань не було клінічно кращим, але АКВ мало більш високі ризики, а МПА були найбільш економічно ефективними [29, 30].

Щодо порівняння ФТ з ін'єкціями стероїдів, то є підтвердження переваг від використання їх окремо чи у комбінації з ФТ у короткостроковій перспективі [23, 25, 26]. Проте є висновки щодо їх однакової ефективності [27], а також за умови додавання нестероїдних протизапальних до ФТ [24]. Водночас усі розглянуті роботи вказували на однаковий ефект у довгостроковій перспективі [23, 25, 26, 27]. Є погляди, котрі вказують, що ін'єкція стероїдів і ФТ однаково ефективні для пацієнтів з АКПС, але одна ін'єкція стероїдів може бути першим варіантом вибору [27].

Водночас дослідники проблеми ефективності нехірургічного лікування АКС наголошують на ряді обмежень, котрі існують у наукових дослідженнях. Зокрема згадується ризик упередженості, надмірну неоднорідність досліджень, відсутність інформації про фазу захворювання, різну тривалість ФТ та кількість занять. Звертається увага на те, що терміни проведення терапії в конкретні моменти прогресу захворювання є важливим питанням для майбутніх досліджень [33].

Слід відзначити, що відповідно до результатів нещодавнього систематичного огляду S. S. Rex та співавторів [34] докази невеликих рандомізованих контрольованих досліджень не змінюють висновку багатоцентрового дослідження [28, 29, 30], де отримано найпереконливіші докази того, що ФТ, АКВ та МПА не мають клінічних переваг між собою [34]. Водночас значимість ФТ, кількість доказів щодо її ефективності та визнання необхідності їх впровадження у практику покращується, якщо враховувати роки публікації досліджень.

Висновки. Використання ФТ у лікуванні пацієнтів з АКПС є корисним і ефективним. ФТ має не гіршу ефективність ніж хірургічні втручання, ін'єкції стероїдів. Додавання ін'єкцій стероїдів до ФТ може покращити короткострокову ефективність лікування. Висновки переважної більшості досліджень підтверджують ефективність ФТ, що має враховуватися при визначенні тактики лікування.

Перспективи подальших досліджень полягають у дослідженні ефективності ФТ на показники якості життя, активності та участі пацієнтів з АКПС.

References

1. Fedorenko S, Onopriienko I, Vitomskyi V, Vitomska M, Kovelska A. Influence of a psychotype of a patient with musculoskeletal disorder on the degree of work disability. *Georgian Medical News*. 2021;4(313):66-71.
2. Fedorenko SM, Vitomskyi VV, Lazarieva OB, Doroshenko EYu, Vitomska MV, Onopriienko IV. Quality of life using the EQ-5D-5L and the features of its dynamics among the orthopedic profile patients in outpatient program of physical therapy. *Zaporizhzhya Med J*. 2020;22(3):315-22. doi: 10.14739/2310-1210.2020.3.204898
3. Vitomskyi VV, Lazarieva OB, Ra'ad Abdul Hadi Mohammad Alalwan, Vitomska MV. Restoration of ankle joint, quality of life dynamics and assessment of achilles tendon rupture consequences. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2017;21(6):308-14. doi: 10.15561/18189172.2017.0608
4. Rangan A, Hanchard N, McDaid C. What is the most effective treatment for frozen shoulder? *BMJ*. 2016 Aug 23;354:i4162. PMID: 27554676. doi: 10.1136/bmj.i4162
5. Butt MI, Iqbal T, Anjum S. Comparison between manipulation under anaesthesia and intra-articular steroid injections for frozen shoulder. *J Rawalpindi Med College*. 2018;22(4):342-5.
6. Mandal MK, Sen A, Paul A, Jash S. Short-term and long-term outcome of manipulation under anesthesia in primary frozen shoulder. *Asian J Med Sci*. 2021;12(11):169-73. doi: 10.3126/ajms.v12i11.38495
7. Asghar K, Ahmad T, Maqbool N. Functional Outcome of Hydrodilatation Versus Intra-Articular Corticosteroid Injection in Patients with Frozen Shoulder. *J Rawalpindi Med College*. 2018;22:137-9.
8. Dennis L, Brealey S, Rangan A, Rookmonee M, Watson J. Managing Idiopathic Frozen Shoulder: A Survey of Health Professionals' Current Practice and Research Priorities. *Shoulder Elbow*. 2010;2(4):294-300. doi: 10.1111/j.1758-5740.2010.00073.x
9. Hanchard NCA, Goodchild L, Brealey SD, Lamb SE, Rangan A. Physiotherapy for primary frozen shoulder in secondary care: Developing and implementing stand-alone and post operative protocols for UK FROST and inferences for wider practice. *Physiotherapy*. 2020 Jun;107:150-60. PMID: 32026815. doi: 10.1016/j.physio.2019.07.004

10. Jain TK, Sharma NK. The effectiveness of physiotherapeutic interventions in treatment of frozen shoulder/adhesive capsulitis: a systematic review. *J Back Musculoskelet Rehabil.* 2014;27(3):247-3. PMID: 24284277. doi: 10.3233/BMR-130443
11. Bryant M, Gough A, Selfe J, Richards J, Burgess E. The effectiveness of ultrasound guided hydrodistension and physiotherapy in the treatment of frozen shoulder/adhesive capsulitis in primary care: a single centre service evaluation. *Shoulder Elbow.* 2017 Oct;9(4):292-8. PMID: 28932287. PMCID: PMC5598823. doi: 10.1177/1758573217701063
12. Kwaees TA, Charalambous CP. Surgical and non-surgical treatment of frozen shoulder. Survey on surgeons treatment preferences. *Muscles Ligaments Tendons J.* 2015 Feb 5;4(4):420-4. PMID: 25767778. doi: 10.11138/mltj/2014.4.4.420
13. Cleland J, Durall CJ. Physical therapy for adhesive capsulitis: systematic review. *Physiotherapy.* 2002;88(8):450-7. doi: 10.1016/S0031-9406(05)60847-4
14. Imas Y, Dutchak M, Nikanorov O, Lazarieva O, Andrieieva O, Vitomskyi V, et al. Physical Rehabilitation after Intramedullary Osteosynthesis in Athletes with Tibia Shaft Fractures. *Int J Appl Exercise Physiol.* 2019;(8.3.1):253-60.
15. Vitomskyi VV, Lazarieva OB, Fedorenko SM, Vitomska MV. Methods of management and motivation in personnel management of the center of physical therapy and improving the quality of services for patients with orthopedic profile at the outpatient stage. *Health, sport, rehabilitation.* 2019;2:17-27. doi: 10.34142/HSR.2019.05.02.02
16. Fedorenko S, Balazh M, Vitomskyi V, Lazarieva O, Vitomska M. Economic components of the morbidity and rehabilitation of the musculoskeletal system as factors of the organization of the system of physical therapy at the ambulatory stage. *Health, sport, rehabilitation.* 2020;1:59-67. doi: 10.34142/HSR.2020.06.01.07
17. Hanchard NC, Goodchild L, Thompson J, O'Brien T, Davison D, Richardson C. Evidence-based clinical guidelines for the diagnosis, assessment and physiotherapy management of contracted (frozen) shoulder: quick reference summary. *Physiotherapy.* 2012 Jun;98(2):117-20. PMID: 22507361. doi: 10.1016/j.physio.2012.01.001
18. Maund E, Craig D, Suekarran S, Neilson A, Wright K, Brealey S, et al. Management of frozen shoulder: a systematic review and cost-effectiveness analysis. *Health Technol Assess.* 2012;16(11):1-264. PMID: 22405512. PMCID: PMC4781571. doi: 10.3310/hta16110
19. Grant JA, Schroeder N, Miller BS, Carpenter JE. Comparison of manipulation and arthroscopic capsular release for adhesive capsulitis: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013 Aug;22(8):1135-45. PMID: 23510748. doi: 10.1016/j.jse.2013.01.010
20. Uppal HS, Evans JP, Smith C. Frozen shoulder: A systematic review of therapeutic options. *World J Orthop.* 2015 Mar 18;6(2):263-8. PMID: 25793166. PMCID: PMC4363808. doi: 10.5312/wjo.v6.i2.263
21. Kivimäki J, Pohjolainen T, Malmivaara A, Kannisto M, Guillaume J, Seitsalo S, et al. Manipulation under anesthesia with home exercises versus home exercises alone in the treatment of frozen shoulder: a randomized, controlled trial with 125 patients. *J Shoulder Elbow Surg.* 2007 Nov-Dec;16(6):722-6. PMID: 17931902. doi: 10.1016/j.jse.2007.02.125
22. Salomon M, Pastore C, Maselli F, Di Bari M, Pellegrino R, Brindisino F. Manipulation under Anesthesia versus Non-Surgical Treatment for Patients with Frozen Shoulder Contracture Syndrome: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 7;19(15):9715. PMID: 35955074. PMCID: PMC9368476. doi: 10.3390/ijerph19159715
23. Carette S, Moffet H, Tardif J, Bessette L, Morin F, Frémont P, et al. Intraarticular corticosteroids, supervised physiotherapy, or a combination of the two in the treatment of adhesive capsulitis of the shoulder: a placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2003 Mar;48(3):829-38. PMID: 12632439. doi: 10.1002/art.10954
24. Arslan S, Celiker R. Comparison of the efficacy of local corticosteroid injection and physical therapy for the treatment of adhesive capsulitis. *Rheumatol Int.* 2001 Sep;21(1):20-3. PMID: 11678298. doi: 10.1007/s002960100127
25. Maryam M, Zahra K, Adeleh B, Morteza Y. Comparison of corticosteroid injections, physiotherapy, and combination therapy in treatment of frozen shoulder. *Pakistan J Med Sci.* 2012;28:648-51.
26. Blanchard V, Barr S, Cerisola FL. The effectiveness of corticosteroid injections compared with physiotherapeutic interventions for adhesive capsulitis: a systematic review. *Physiotherapy.* 2010 Jun;96(2):95-107. PMID: 20420956. doi: 10.1016/j.physio.2009.09.003
27. Sun Y, Lu S, Zhang P, Wang Z, Chen J. Steroid Injection Versus Physiotherapy for Patients With Adhesive Capsulitis of the Shoulder: A PRIMSA Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(20):e3469. PMID: 27196452. PMCID: PMC4902394. doi: 10.1097/MD.00000000000003469
28. Brealey S, Armstrong AL, Brooksbank A, Carr AJ, Charalambous CP, Cooper C, et al. United Kingdom Frozen Shoulder Trial (UK FROST), multi-centre, randomised, 12 month, parallel group, superiority study to compare the clinical and cost-effectiveness of Early Structured Physiotherapy versus manipulation under anaesthesia versus arthroscopic capsular release for patients referred to secondary care with a primary frozen shoulder:

- study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017 Dec 22;18(1):614. PMID: 29273079. PMCID: PMC5741880. doi: 10.1186/s13063-017-2352-2
29. Rangan A, Brealey SD, Keding A, Corbacho B, Northgraves M, Kottam L, et al; UK FROST Study Group. Management of adults with primary frozen shoulder in secondary care (UK FROST): a multicentre, pragmatic, three-arm, superiority randomised clinical trial. *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):977-89. PMID: 33010843. doi: 10.1016/S0140-6736(20)31965-6
 30. Brealey S, Northgraves M, Kottam L, et al. Surgical treatments compared with early structured physiotherapy in secondary care for adults with primary frozen shoulder: the UK FROST three-arm RCT. *Health Technol Assess*. 2020 Dec;24(71):1-162. PMID: 33292924. PMCID: PMC7750869. doi: 10.3310/hta24710
 31. Kwak KI, Kim EK. The clinical effect of hydraulic distension plus manual therapy on patients with frozen shoulder. *J Phys Ther Sci*. 2016 Aug;28(8):2393-6. PMID: 27630441. PMCID: PMC5011605. doi: 10.1589/jpts.28.2393
 32. Albishi W, Murad K, Alaseem A, Awwad W, Alsanawi H. The Effectiveness of Nonoperative Treatment Modalities in the Management of Frozen Shoulder: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Muscles Ligaments Tendons J (MLTJ)*. 2022;12(2):104-14. doi: 10.32098/mltj.02.2022.03
 33. de Sire A, Agostini F, Bernetti A, Mangone M, Ruggiero M, Dinatale S, et al. Non-Surgical and Rehabilitative Interventions in Patients with Frozen Shoulder: Umbrella Review of Systematic Reviews. *J Pain Res*. 2022 Aug 19;15:2449-64. PMID: 36016536. PMCID: PMC9397530. doi: 10.2147/JPR.S371513
 34. Rex SS, Kottam L, McDaid C, Brealey S, Dias J, Hewitt CE, et al. Effectiveness of interventions for the management of primary frozen shoulder : a systematic review of randomized trials. *Bone Jt Open*. 2021 Sep;2(9):773-784. PMID: 34555926. PMCID: PMC8479840. doi: 10.1302/2633-1462.29.BJO-2021-0060.R1

UDC: 616.717.4:615.8

Physical Therapy in the Treatment of Adhesive Capsulitis of the Shoulder Joint

Rusanov A. P., Vitomskyi V. V.

Abstract. The purpose of the study was to perform an analysis of the results of research devoted to the study of the effectiveness of physical therapy in the treatment of patients with adhesive capsulitis of the shoulder joint.

Materials and methods. This study is the result of an analysis of research devoted to the study of the effect of physical therapy on shoulder range of motion, pain on the visual analog scale, shoulder pain and disability index, Oxford shoulder scale, work capacity in patients with adhesive capsulitis of the shoulder joint, as well as a comparison of effectiveness of physical therapy with other methods of treatment.

Results and discussion. There are works which indicate a lack of certainty regarding the superiority of certain treatment methods over others. Systematic reviews identified large gaps in the evidence and indicated the need for high quality research. At the same time, manipulation under anesthesia and arthroscopic capsular release are increasingly used to promote faster recovery, despite the lack of reliable evidence.

The analysis of literature sources allowed us to establish that therapeutic exercises and manual therapy are recommended to be used separately or as a supplement to intra-articular injection of glucocorticosteroids, manipulations under anesthesia or arthroscopic capsular release. There are results that indicate a lack of effectiveness in terms of shoulder pain or work capacity from adding manipulation under anesthesia to physical therapy; indicate an equal effectiveness of manipulation under anesthesia, therapeutic exercises, and structured physical therapy on pain, disability, and function assessments. A large study of the clinical and cost-effectiveness of invasive and expensive surgery and early structured physical therapy found no advantage for either approach during 12 months from the start of treatment, provided all patients received steroid injection. Regarding the comparison of physical therapy with steroid injections, there is evidence of benefit from the use of injections alone or in combination with physical therapy in the short term. However, there are results regarding their equal effectiveness. At the same time, all the considered works indicated the same effect in the long term.

Conclusion. The use of physical therapy in the treatment of patients with adhesive capsulitis of the shoulder joint is useful and effective. Physical therapy has no worse effectiveness than surgical interventions and steroid injections. Adding steroid injections to physical therapy may improve the short-term effectiveness of treatment. The conclusions of the vast majority of studies confirm the effectiveness of physical therapy, which should be taken into account when determining treatment tactics.

Keywords: musculoskeletal system, shoulder joint, therapeutic exercises, rehabilitation, pain, range of motion.

ORCID and contributionship:Andrii P. Rusanov : 0000-0002-4357-7059 ^{A-F}Volodymyr V. Vitomskyi : 0000-0002-4582-6004 ^D

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

CORRESPONDING AUTHOR**Volodymyr V. Vitomskyi**

National University of on Physical Education and Sport,
Physical Therapy and Occupational Therapy Department
1, Fizkultury St., Kyiv 03150, Ukraine
tel: +380442876405, e-mail: vitomskiyvova@gmail.com

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

Стаття надійшла 10.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.038

УДК 616.71–003.93–089.843:611.018.54:611.018–08

Воронцов П. М., Туляков В. О.,

Гуліда Т. І., Леонтьєва Л. В.

ЗМІНИ РОЗРАХУНКОВИХ ІНДЕКСІВ БІОХІМІЧНИХ ПОКАЗНИКІВ СИРОВАТКИ КРОВІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ПІСЛЯ ЗАПОВНЕННЯ ДЕФЕКТУ В МЕТАФІЗІ СТЕГНОВОЇ КІСТКИ АЛОГЕННИМИ КІСТКОВИМИ ІМПЛАНТАТАМИ

Державна установа «Інститут патології хребта та суглобів
ім. проф. М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України»,
Харків, Україна

Мета: на основі аналізу розрахункових біохімічних показників мінералізації в сироватці крові лабораторних щурів оцінити перебіг метаболічних процесів у кістковій тканині після заповнення дефекту в метафізі стегнової кістки алогенними кістковими імплантатами.

Матеріал та методи. Досліджено показники мінералізації кісткової тканини у сироватці крові білих щурів: вміст загального білку, кальцію, активності лужної та кислої фосфатази, проведено розрахунок показників співвідношення активності лужної до активності кислої фосфатази, а також ступеня мінералізації.

В роботі використано модель створення транскортикального дефекту у метафізі стегнової кістки критичного розміру у білих щурів.

Результати. Введення алоімплантатів у зону дефекту метафізу стегнової кістки призводило до прискорення перебігу мінералізації кісткової тканини у експериментальних щурів обох вікових груп. Так на 28-у добу при введенні алоімплантатів за відношенням активності лужної та кислої фосфатази у 3-місячних щурів спостерігалось перевищення відповідного показника у дослідних тварин без заповнення дефекту у 1,26 разів ($p = 0,008$), а також у 1,34 рази рівень показника на 14-у добу.

Як в умовах використання алоімплантатів для заповнення дефекту, так і при незаповненому дефекті для обох вікових груп максимум маніфестації маркерів формування кісткової тканини був зафіксований на 28-у добу експерименту, причому значення цього максимуму були вищими у групі тварин із алоімплантатами. Якщо при незаповненому дефекті на 90-у добу мало місце різке зниження аналізованих показників, що свідчить про фактичне припинення процесу мінералізації, то

в умовах використання алоімплантатів зниження було менш виразним, що є ознакою тривання даних процесів.

У 3-місячних тварин із незаповненим дефектом швидше проходила стадійність процесів мінералізації і на один і той же термін дані процеси були більш розвиненими.

Співвідношення між активністю лужної фосфатази та кислої фосфатази у сироватці крові показало себе більш інформативним і чутливим показником, ніж ступень мінералізації.

Висновки. Лікування експериментальних щурів із дефектом критичного розміру у метафізі стегнової кістки алоімплантатами призводить до виявлення в них біохімічних ознак активації регенеративних процесів, але ця активація швидко знижується за інтенсивністю, носить недостатній характер і потребує додаткового посилення за рахунок окремих зовнішніх впливів.

Ключові слова: алоімплантат, дефект, моделювання, біохімія, мінералізація, розрахункові показники.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження є частиною науково-дослідної роботи відділення трансплантології та відділу лабораторної діагностики та імунології ДУ «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України», «Вивчити механізми оптимізації регенерації кістки залежно від віку реципієнта в разі використання алогенних кісткових імплантатів у комбінації з мезенхімальними стромальними клітинами і біологічно активними факторами плазми крові», № держ. реєстрації 0119U102341. У рамках зазначеної теми авторами проведено визначення

динаміки рівнів біомаркерів та розрахункових показників мінералізації у експериментальних білих щурів із транскортикальним дефектом стегнової кістки критичного розміру в умовах встановлення алоімплантатів кісткової тканини.

Вступ. У всьому світі щорічно мільйони пацієнтів потребують ортопедичних операцій з використанням кісткових трансплантатів [1].

Половина всіх ортопедичних операцій вимагає кісткової пластики для успішного результату спондилодезу, реконструктивних процедур і лікування кісткових дефектів, що виникли в результаті травми, пухлини, інфекції або вродженої деформації [2].

За оцінками, частота сповільненого зрощення або незрощення переломів довгих кісток становить від 2,5 % до 46 % залежно від локалізації та тяжкості пошкодження кістки, м'яких тканин і судинних структур [3].

Для оптимізації процесу регенерації кістки за наявності критичного дефекту використовують кістковий матеріал ауто– або алогенного походження. Критичний дефект – це таке ушкодження кістки, за якого неможливе відновлення до початкового стану. Він може утворитися як у разі первинних травм, так і внаслідок хірургічного видалення нежиттєздатних тканин. У процесі лікування таких ушкоджень, наприклад, в разі спондилодезу хребта, застосування кісткових імплантатів посідає друге місце після ауто остеопластики [4].

Вирішальне значення для відновлення біомеханічних властивостей оперованого сегмента скелета, його раннього навантаження та функціональної реабілітації має швидка інкорпорація замісних матеріалів у кістку. Тобто матеріал повинен мати остеоіндуктивні та остеокондуктивні властивості. Кісткові дефекти можуть бути заповнені аутотрансплантатами, алотрансплантатами і ксенотрансплантатами природного або синтетичного походження [5]. «Золотим стандартом» для заміщення дефектів кісток є аутотрансплантація, але використання кісткових аутотрансплантатів для заповнення великих дефектів обмежено через ризик втрати опорної функції внаслідок видалення значних об'ємів материнської кістки, а також не завжди відповідну контурам дефекту форму вилученої тканини, та необхідність додаткових хірургічних втручань для отримання трансплантатів. У зв'язку зі вказаним, поширеною практикою є застосування для заповнення дефектів кісток синтетичних або алогенних кісткових імплантатів [6]. На жаль, останні частково втрачають остеокондуктивні й остеоіндуктивні якості в процесі виготовлення, стерилізації та зберігання [7].

Використання алотрансплантатів при ендопротезуванні з причин нестабільних переламів

шийки стегна дозволяє підвищити якісь репозиції, контроль довжини шийки [8].

У зв'язку з цим, для вирішення цієї проблеми уявляється важливим подальше та більш поглиблене вивчення механізмів регенерації – дисрегенерації кістки на різних стадіях та пошук шляхів керування цим процесом [6]

У сучасних умовах при дотриманні технології використання алотрансплантатів призводить однакового відсотку позитивних результатів, як і при встановленні аутотрансплантатів або збагачених кісткових трансплантатів [9, 10].

Мета дослідження: на основі аналізу розрахункових біохімічних показників мінералізації в сироватці крові лабораторних щурів оцінити перебіг метаболічних процесів у кістковій тканині після заповнення дефекту в метафізі стегнової кістки алогенними кістковими імплантатами.

Матеріал та методи дослідження. Експериментальні дослідження проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин [11, 12] після ухвалення плану Комітетом із біоетики (протокол № 191 від 22.04.2019) при Державній установи «Інститут патології хребта та суглобів ім. проф. М. І. Ситенка Національної академії медичних наук України» (Ліцензія МОЗ України на медичну практику від 16 серпня 2012 р. № 02012214).

Експеримент проведений на базі експериментально-біологічної клініки атестованих відділів трансплантології та експериментального моделювання з експериментально-біологічною клінікою (Свідоцтво про відповідність системі вимірювань вимогам ДСТУ ISO 10012:2005 № 01–0020/2019 від 8 лютого 2019 р., чинно до 8 лютого 2021 р.).

В експерименті було використано 60 білих щурів. З них 30 – 3-місячного віку і 30 – 9-місячного віку, яких рандомно розподілили на чотири групи:

I – 15 щурів 3-місячного віку, виконання дефекту в метафізі стегнової кістки;

II – 15 щурів 3-місячного віку, виконання дефекту в метафізі стегнової кістки та заповнення його кістковим алоімплантатом;

III – 15 щурів 12-місячного віку, виконання дефекту в метафізі стегнової кістки;

IV – 15 щурів 12-місячного віку, виконання дефекту в метафізі стегнової кістки та заповнення його кістковим алоімплантатом;

Через 14, 28 і 90 днів після операції відповідно виводили з експерименту по 5 тварин кожної групи.

Хірургічні втручання виконані в умовах асептики й антисептики під загальним знеболюванням (кетамін, 50 мг/кг живої маси, внутрішньом'язово). Після вистригання шерсті на лівому коліні й оброблення ділянки антисептиком Бетадин® передньолатеральним доступом відкривали ділянку

дистального метафізу стегнової кістки та за допомогою стоматологічного бора моделювали дірчастий дефект критичного розміру – мінімальний дефект, який не загоюється самостійно протягом життя тварини чи впродовж експерименту [13]. Для дистального метафізу стегнової кістки щурів мінімальний розмір критичного дефекту названий діаметром і глибиною 2,5 мм [14]. Циліндричні алоімпланти діаметром 3 мм, довжиною 3 мм розміщували в ділянці дефекту щурів III та VI груп. Після місцевої обробки антибіотиком пошарового зашивали м'язи та шкірну рану, ділянку хірургічно-го втручання обробляли антисептиком.

Лабораторні дослідження виконані у атестованому відділі лабораторної діагностики та імунології ДУ «ІПХС ім. проф. М.І. Ситенка НАМН України», свідоцтво про відповідність засобів вимірювання № 01-0018/2019 від «08» лютого 2019 р., дійсне до 08 лютого 2022 р., акредитаційний сертифікат Головної акредитаційної комісії при МОЗ України вищої категорії № 468 від 13.03.2018 р., дійсний до 12.03.2021 р., сертифікат на систему управління якістю ДП «Харківстандартметрологія» № UA 80072.02012214.1-2019 від 26.02.2019 р., дійсний до 25.02.2022 р.

Зібрану кров після природного зсідання звільнювали від формених елементів 15 хвилин центрифугуванням при 3000 об./хв. Надосадкову рідину відокремлювали і в ній вимірювали досліджувані показники.

Відбір параметрів біохімічного аналізу проводили таким чином, щоб дослідити показники мінерального обміну кісткової тканини.

- активність лужної та кислої фосфатази за реакцією з діетаноламіном кінетичними методами згідно з інструкцією «Лужна фосфатаза – кін Сп.Л» та «Кисла фосфатаза – кін Сп.Л»;
- вміст кальцію потенціометричним методом з використанням аналізатора електролітів АЕК-01;
- вміст загального білку біуретовим методом [15].

При виконанні біохімічних досліджень використовували напівавтоматичні біохімічні аналізатори «GBG STAT FAX 1904 plus» та Stardust FC. Проведено розрахунок показників співвідношення активності лужної до активності кислої фосфатази, а також ступеня мінералізації (відношення вмісту кальцію (для цього перераховано одиниці вимірювання ммоль/л в г/л) до вмісту білку).

Аналіз даних був виконаний з використанням програмних пакетів Microsoft Excel XP та Statsoft Statistica 10.0 (№ ліцензії 00218-04981-27336-AA152). Результати вимірювань представлені як медіана та квартилі (25 %, 75 %) Для порівняння двох груп використовували аналіз Манна-Уїтні.

Різницю вважали статистично значущою за умови якщо $p < 0,05$ [16].

Результати дослідження та їх обговорення. *14-а доба. 3-місячні тварини.* На 14-у добу в 3-місячних щурів із алоімплантами не було зафіксовано статистично достовірних розбіжностей із таким у групи експериментальних тварин із незаповненим дефектом ні за ступенем мінералізації, ні за співвідношенням активності лужної та кислої фосфатази у сироватці крові (**таблиця**).

14-а доба. 12-місячні тварини. На 14-у добу в 3-місячних щурів із алоімплантами рівень ступеня мінералізації та відношення активності лужної та кислої фосфатази у сироватці крові також достовірно не відрізнялися від такого у групи дослідних тварин із незаповненим дефектом (**таблиця**).

28-а доба. 3-місячні тварини. На 28-у добу в 3-місячних щурів із алоімплантами значення ступеня мінералізації не мало достовірних відмінностей від такого у групи експериментальних тварин із незаповненим дефектом, а також із даними відповідних груп на 14-у добу експерименту (**таблиця**).

В той же час за відношенням активності лужної та кислої фосфатази у сироватці крові 3-місячі щури із алоімплантами перевищували показник у експериментальних тварин із незаповненим дефектом у 1,26 разів ($p = 0,008$). Також дана група тварин у 1,34 рази ($p = 0,008$) перевищувала за аналізованим показником рівень параметрів на 14-у добу.

28-а доба. 12-місячні тварини. 12-місячні щури із незаповненим дефектом на 28-у добу продемонстрували ступень мінералізації, у 1,15 разів нижчий за показник 3-місячної групи дослідних тварин того ж терміну експерименту ($p = 0,008$).

Результати біохімічного дослідження розрахункових показників мінералізації сироватки крові 12-місячних щурів із незаповненим дефектом на 28-у добу досліді характеризувалися падінням рівня ступеня мінералізації у 1,17 разів відповідно до такого у аналогічних тварин на 14-у добу ($p = 0,008$).

12-місячні щури із алоімплантами на 28-у добу експерименту продемонстрували достовірно вищий рівень ступеня мінералізації у порівнянні до такого у дослідних тварин із незаповненим дефектом того ж віку і терміну дослідження у 1,14 разів ($p = 0,008$), що вказує на сильнішу активацію процесів мінералізації кісткової тканини. Також слід зазначити у аналізованій групі на цей термін збільшення відношення активності лужної фосфатази до кислої. Так, на даний термін експерименту у 12-місячних щурів групи із алоімплантами відношення активності лужної та кислої фосфатази достовірно перевищувало у 1,07 рази ($p = 0,046$) рівень відповідного показника у групи тварин 12-місячного віку без заповнення дефекту. Відповідно,

Таблиця – Співвідношення активності лужної до активності кислої фосфатази, а також ступінь мінералізації у щурів різного віку після моделювання дефекту в метафізі стегнової кістки з використанням або без алогенних кісткових імплантатів (Me, (25 %; 75 %)) (n = 5)

Термін після втручання	Показники	Групи тварин			
		незаповнений дефект		алоімплантат	
		3-місячні щури, (n = 5)	12-місячні щури, (n = 5)	3-місячні щури, (n = 5)	12-місячні щури, (n = 5)
14 доба	ступінь мінералізації	1,41 (1,36; 1,50) · 10 ⁻³	1,43 (1,37; 1,46) · 10 ⁻³ p ₁ = 0,436	1,43 (1,38; 1,47) · 10 ⁻³ p ₂ = 0,185	1,40 (1,35; 1,43) · 10 ⁻³ p ₁ = 0,561 p ₂ = 0,128
	активність лужної фосфатази/кислої фосфатази	10,42 (9,45; 11,34)	9,98 (9,10; 10,63) p ₁ = 0,164	9,66 (9,16; 10,13) p ₂ = 0,116	10,35 (9,83; 10,94) p ₁ = 0,637 p ₂ = 0,188
28 доба	ступінь мінералізації	1,40 (1,35; 1,43) · 10 ⁻³ p ₃ = 0,425	1,22 (1,15; 1,27) · 10 ⁻³ p ₁ = 0,008 p ₃ = 0,008	1,42 (1,36; 1,49) · 10 ⁻³ p ₂ = 0,821 p ₃ = 0,990	1,39 (1,31; 1,45) · 10 ⁻³ p ₁ = 0,965 p ₂ = 0,008 p ₃ = 0,823
	активність лужної фосфатази/кислої фосфатази	10,28 (9,56; 11,49) p ₃ = 0,821	12,40 (12,02; 12,81) p ₁ = 0,008 p ₃ = 0,008	12,98 (12,21; 13,27) p ₂ = 0,008 p ₃ = 0,008	13,24 (12,93; 13,68) p ₁ = 0,116 p ₂ = 0,046 p ₃ = 0,008
90 доба	ступінь мінералізації	1,32 (1,18; 1,66) · 10 ⁻³ p ₃ = 0,116 p ₄ = 1,000	1,29 (1,22; 1,33) · 10 ⁻³ p ₁ = 0,156 p ₃ = 0,008 p ₄ = 0,436	1,26 (1,21; 1,33) · 10 ⁻³ p ₂ = 0,136 p ₃ = 0,008 p ₄ = 0,0081	1,26 (1,19; 1,34) · 10 ⁻³ p ₁ = 1,000 p ₂ = 0,956 p ₃ = 0,008 p ₄ = 0,046
90 доба	активність лужної фосфатази/кислої фосфатази	7,79 (7,10; 8,18) p ₃ = 0,008 p ₄ = 0,008	7,34 (6,82; 7,38) p ₁ = 0,008 p ₃ = 0,008 p ₄ = 0,116	10,63 (9,16; 11,29) p ₂ = 0,867 p ₃ = 0,548 p ₄ = 0,865	8,66 (8,12; 9,14) p ₁ = 0,008 p ₂ = 0,008 p ₃ = 0,008 p ₄ = 0,008

Примітки: p₁ – порівняння показників у щурів різного віку з однаковим типом заповнення дефекту на однаковий термін після втручання; p₂ – порівняння показників групи з алоімплантатами з показниками групи з незаповненим дефектом у щурів однакового віку на однаковий термін після втручання; p₃ – порівняння показників на різних термінах експерименту у тварин одного віку та типу заповнення дефекту з показниками тієї ж групи на 14-у добу після операції; p₄ – порівняння показників у груп щурів однакового віку та типу заповнення дефекту на 90-у добу після втручання із показниками на 28-у добу після втручання

відношення активності лужної та кислої фосфатази у 12-місячних щурів із алоімплантатами на 28-у добу експерименту було достовірно вищим ніж у аналогічної групи тварин на 14-у добу у 1,28 разів (p = 0,008), що також підтверджує тезу про початок широкої активації формування кісткової тканини у дослідних тварин з алоімплантатами на 14-у добу дослідження. (таблиця).

90-а доба. 3-місячні тварини. На 90-у добу експерименту 3-місячні щури із алоімплантатами показали зниження у 1,34 разів ступеня мінералізації по відношенню до такого у аналогічної групи дослідних тварин на 14-у добу (p = 0,008) та у 1,32 рази по відношенню до такого на 28-у добу дослідження (p = 0,008).

90-а доба. 12-місячні тварини. 12-місячні щури із незаповненим дефектом на 90-у добу досліду продемонстрували зниження ступеня мінералізації у 1,11 разів (p = 0,008) відносно аналогічних тварин на 14-у добу експерименту (таблиця).

При цьому в них спостерігалось достовірно менше у 1,36 рази відношення активності лужної та кислої фосфатази величини такого показника у аналогічної за віком та видом лікування групи тварин на 14-у добу (p = 0,008) та у 1,68 разів менше при порівнянні із даними на 28-у добу (p = 0,008) (таблиця).

При аналізі результатів обрахування біохімічних показників 12-місячних тварин із алоімплантатами на 90-у добу показано, що на даний термін спостерігалось зниження у 1,11 разів (p = 0,008)

ступеня мінералізації відповідно до показника аналогічної групи дослідних тварин на 14-у добу експерименту та у 1,10 разів відповідно до такого показника на 28-у добу ($p = 0,046$).

За співвідношенням активності лужної та кислої фосфатаз у сироватці крові 12-місячних щурів з алоімплантатами на 90-у добу спостерігалось суттєве зниження, що може свідчити про затихання процесів ремоделювання кісткової тканини. Відповідно до даних 12-місячних тварин із алоімплантатами на 14-у добу воно був меншим у 1,20 разів ($p = 0,008$), в той час як у порівнянні із даними на 28-у добу – меншим у 1,53 разів ($p = 0,008$). Також група 12-місячних щурів із алоімплантатами на 90-у добу за аналізованим параметром поступалася у 1,23 рази рівню 3-місячних тварин того ж терміну експерименту і умов лікування ($p = 0,008$).

В той же час 12-місячні тварини мали на 90-у добу вищі у 1,18 разів значення даного показника порівняно із таким у 12-місячних тварин із незаповненим дефектом ($p = 0,008$).

Це можна розцінювати як те, що вже на 28-у добу експерименту заповнення дефекту алоімплантатом у старших тварин призводило до більш швидкого початку фази мінералізації новозбудованого органічного матриксу, яке тривало із зменшенням інтенсивності на 90-у добу досліді. При відсутності алоімплантації процеси протікали, вірогідно, в тому ж напрямку, але повільніше і менше прискорювалися на контрольні терміни.

Співвідношення між активністю лужної та кислої фосфатаз у сироватці крові показало себе більш інформативним і чутливим показником, ніж ступень мінералізації.

Таким чином, на підставі результатів біохімічного дослідження сироватки крові експериментальних щурів 3-х і 12-місячного віку із дефектом критичного розміру у метафізі стегнової кістки в умовах заповнення дефекту кістковими алоімплантатами та із незаповненим дефектом визначено, що введення алоімплантатів у зону дефекту метафізу стегнової кістки призводило до прискорення початку та розширення процесів формування нової кісткової тканини. Якщо максимум маніфестації маркерів формування кісткової тканини був зафіксований вже на 28-у добу експерименту для обох вікових груп та варіантів лікування, причому значення цього максимуму були вищими у групи тварин із алоімплантатами, то при незаповненому дефекті мало місце різке зниження аналізованих показників на 90-у добу, а в умовах використання алоімплантатів зниження було менше виразним. Розрахункові показники співвідношення активності лужної до активності кислої фосфатаз, а також ступінь мінералізації (співвідношення вмісту кальцію та білка) можуть бути використані для оцінювання якості процесу ремоделювання [17].

На 28-у добу у 12-місячних щурів із незаповненим дефектом було вищим відношення активності лужної фосфатази до кислої, що свідчить про активацію початкових стадій мінералізації нової кісткової тканини, а у 3-місячних щурів – був вищим ступінь мінералізації, який відповідає активнішому заповненню кісткової тканини кальцієм на більш пізніх стадіях процесу, що може біти ознакою того, що у 3-місячних тварини із незаповненим дефектом швидше проходила стадійність процесів мінералізації.

Висновки

1. На підставі результатів біохімічного дослідження сироватки крові експериментальних щурів 3- і 12-місячного віку із дефектом критичного розміру у метафізі стегнової кістки із заповненням дефекту кістковими алоімплантатами та без заповнення визначено, що введення алоімплантатів у зону дефекту метафізу стегнової кістки призводило до прискорення перебігу мінералізації кісткової тканини у експериментальних щурів обох вікових груп.
2. Як в умовах використання алоімплантатів для заповнення дефекту, так і при незаповненому дефекті для обох вікових груп максимум маніфестації маркерів формування кісткової тканини був зафіксований на 28-у добу експерименту, причому значення цього максимуму були вищими у групи тварин із алоімплантатами. Якщо при незаповненому дефекті на 90-у добу мало місце різке зниження аналізованих показників, що свідчить про фактичне припинення процесу мінералізації, то в умовах використання алоімплантатів зниження було менш виразним, що є ознакою тривання даних процесів.
3. У 3-місячних тварини із незаповненим дефектом швидше проходила стадійність процесів мінералізації і на один і той же термін дані процеси були більш розвиненими.
4. Співвідношення між активністю лужної фосфатази та кислої фосфатази у сироватці крові показало себе більш інформативним і чутливим показником, ніж ступень мінералізації.
5. Лікування експериментальних щурів із дефектом критичного розміру у метафізі стегнової кістки алоімплантатами призводить до виявлення в них біохімічних ознак активації регенеративних процесів, але ця активація швидко знижується за інтенсивністю, носить недостатній характер і потребує додаткового посилення за рахунок окремих зовнішніх впливів.

Перспективи подальших досліджень. Проблема заповнення дефектів кісткової тканини при її бракуванні вельми актуальна в усьому світі.

У всьому світі значна кількість хворих потребують ортопедичних втручань з використанням кісткових трансплантатів. Для підвищення їх остеокондуктивних й остеоіндуктивних якостей уявляється важливим подальше та більш погли-

блене вивчення механізмів регенерації – дис-регенерації кістки на різних стадіях та пошук шляхів керування цим процесом, що може бути напрямком подальших наукових досліджень. Розробка оптимального протоколу використання алоімплантатів у зазначеній категорії пацієнтів потребує продовження подальшого наукового пошуку.

References

1. Baldwin P, Li DJ, Auston DA, Mir HS, Yoon RS, Koval KJ. Autograft, allograft, and bone graft substitutes: clinical evidence and indications for use in the setting of orthopaedic trauma surgery. *J Orthop Trauma*. 2019;33(4):203–13. PMID: 30633080. doi: 10.1097/BOT.0000000000001420
2. Bracey DN, Cignetti NE, Jinnah AH, Stone AV, Gyr BM, Whitlock PW, et al. Bone xenotransplantation: A review of the history, orthopedic clinical literature, and a single-center case series. *Xenotransplantation*. 2020;27(5):e12600. PMID: 32372420. doi: 10.1111/xen.126009
3. Xie C, Wang C, Huang Y, Li Q, Tian X, Huang W, et al. Therapeutic effect of autologous bone grafting with adjuvant bone morphogenetic protein on long bone nonunion: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2022 Jun 3;17(1):298. PMID: 35659033. PMCID: PMC9166588. doi: 10.1186/s13018-022-03185-3
4. Bone Grafts and Substitutes Market Size, Share & Trends Analysis Report By Material Type (Natural, Synthetic), By Application Type (Spinal Fusion, Craniomaxillofacial, Long Bone), By Region, And Segment Forecasts, 2018–2025. 2018. Available from: <https://www.grandviewresearch.com/industry-analysis/bone-grafts-substitutes-market>
5. Sallent I, Capella-Monsonís H, Procter P, Bozo IY, Deev RV, Zubov D, et al. The few who made it: commercially and clinically successful innovative bone grafts. *Front Bioeng Biotechnol*. 2020 Sep;8:952–56. PMID: 32984269. PMCID: PMC7490292. doi: 10.3389/fbioe.2020.00952
6. Nappe CE, Rezuc AB, Montecinos A, Donoso FA, Vergara AJ, Martinez B. Histological comparison of an allograft, a xenograft and alloplastic graft as bone substitute materials. *J Osseointegrat*. 2016;8(2):20–26.
7. Sohn HS, Oh JK. Review of bone graft and bone substitutes with an emphasis on fracture surgeries. *Biomater Res*. 2019;23:9. PMID: 30915231. doi: 10.1186/s40824-019-0157-y
8. Huang ZY, Su YH, Huang ZP, Wang YB, Du GC, Huang YP, et al. Medial Buttress Plate and Allograft Bone-Assisted Cannulated Screw Fixation for Unstable Femoral Neck Fracture with Posteromedial Comminution: A Retrospective Controlled Study. *Orthop Surg*. 2022 May;14(5):911–918. PMID: 35445587. PMCID: PMC9087460. doi: 10.1111/os.13273
9. Wilson MJ, Hook S, Whitehouse SL, Timperley AJ, Gie GA. Femoral impaction bone grafting in revision hip arthroplasty: 705 cases from the originating centre. *Bone Joint J*. 2016 Dec;98-B(12):1611–1619. PMID: 27909122. doi: 10.1302/0301-620X.98B12.37414
10. Roddy E, DeBaun MR, Daoud-Gray A, Yang YP, Gardner MJ. Treatment of critical-sized bone defects: clinical and tissue engineering perspectives. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2018;28(3):351–62. PMID: 29080923. doi: 10.1007/s00590-017-2063-04
11. Verkhovna Rada Ukraini. Evropeyska konventsija pro zakhist khrebetnikh tvarin, sho vikoristovujutsja dlja doslidnikh ta inshikh naukovikh tsiley [European Convention on the Protection of Vertebrate Animals Used for Research and Other Scientific Purposes]. Strasburg, 18 bereznja 1986 roku: ofitsiyniy pereklsd. Mizhnarodnyy document Rady Evropy. [Ukrainian]. Available from: https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/994_137#Text
12. Zakon Ukraini № 3447-IV, Stattja 26, vid 21.02.2006. Pro zakhyst tvaryn vid zhorstokogo povodzhennja [On the protection of animals from cruel treatment]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15#Text>
13. Poser L, Matthys R, Schawalder P, Pearce S, Alini M, Zeiter S. A standardized critical size defect model in normal and osteoporotic rats to evaluate bone tissue engineered constructs. *Biomed Res Int*. 2014;2014:348635. PMID: 24738053. PMCID: PMC3967594. doi: 10.1155/2014/348635
14. Tao ZS, Wu XJ, Zhou WS, Wu XJ, Liao W, Yang M, et al. Local administration of aspirin with β -tricalcium phosphate/poly-lactic-co-glycolic acid (β -TCP/PLGA) could enhance osteoporotic bone regeneration. *J Bone Miner Metab*. 2019 Nov;37(6):1026–35. PMID: 31076895. doi: 10.1007/s00774-019-01008-w
15. Kamyshnikov VS. *Methods of clinical laboratory research*. 2018. 736 s.
16. Lang TA, Sesik MM. *How to describe statistics in medicine. An annotated guide for authors, editors, and reviewers*. 2011. 480 s.
17. Talashova IA, Gasanova AG, Tkachuk EA. Demonstration of phosphatase activity and electrolyte exchange under the conditions of implantation of calcium phosphate materials. *Heniy Ortopedii*. 2010;4:94–98.

UDC 616.71–003.93–089.843:611.018.54:611.018–08

Changes in Calculated Indices of Biochemical Indicators of Blood Serum of Rats of Different Age after Filling the Defect in the Metaphysis of the Femur Bone with Allogeneous Bone Implants

Vorontsov P. M., Tuljakov V. O., Gulida T. I., Leontjeva L. V.

Abstract. The purpose of the study was to analyze estimated biochemical parameters of mineralization in the blood serum of laboratory rats, to evaluate the course of metabolic processes in bone tissue after filling the defect in the metaphysis of the femur with allogeneic bone implants.

Materials and methods. The work uses a model of creating a transcortical defect in the femur metaphysis of a critical size in white rats. Indicators of mineralization of bone tissue in the blood serum of white rats were studied: the content of total protein, calcium, alkaline and acid phosphatase activity, the ratio of alkaline to acid phosphatase activity, as well as the degree of mineralization, were calculated. Based on the results of a biochemical study of the blood serum of 3- and 12-month-old experimental rats with a critical size defect in the metaphysis of the femur with filling of the defect with bone alloimplants and without filling, it was determined that the introduction of alloimplants into the defect zone of the femoral metaphysis led to an acceleration of the course of mineralization of bone tissue in experimental rats of both age groups.

Results and discussion. The introduction of alloimplants into the defect zone of the femoral metaphysis led to an acceleration of bone tissue mineralization in experimental rats of both age groups. Thus, on the 28th day when alloimplants were introduced, the ratio of alkaline and acid phosphatase activity in 3-month-old rats was by 1.26 times higher than the corresponding indicator in experimental animals without defect filling ($p=0.008$), as well as by 1.34 times – the level indicator on the 14th day. Both in the conditions of using alloimplants to fill the defect, and in the case of an unfilled defect for both age groups, the maximum manifestation of markers of bone tissue formation was recorded on the 28th day of the experiment, and the values of this maximum were higher in the group of animals with alloimplants. If in the case of an unfilled defect on the 90th day there was a sharp decrease in the analyzed indicators, which indicates the actual cessation of the mineralization process, then under the conditions of using alloimplants the decrease was less pronounced, which is a sign of the continuation of these processes. In 3-month-old animals with an unfilled defect, the stages of mineralization processes passed faster and these processes were more developed at the same time. The ratio between the activity of alkaline phosphatase and acid phosphatase in blood serum has proven to be a more informative and sensitive indicator than the degree of mineralization.

Conclusion. Treatment of experimental rats with a critical size defect in the metaphysis of the femur with alloimplants leads to the detection of biochemical signs of activation of regenerative processes in them, but this activation quickly decreases in intensity, is insufficient and requires additional strengthening due to certain external influences.

Keywords: alloimplant, defect, modeling, biochemistry, mineralization, calculated indicators.

ORCID and contributionship:

Petro Vorontsov : 0000 0002-5758-7223 ^{A,B}Vladislav Tuljakov : 0000-0002-3187-1592 ^{D,F}Tetjana Gulida : 0000 0001 5239 4732 ^{B,C}Larisa Leontjeva : 0000 0001 7843 2354 ^{C,E}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Petro Vorontsov

Sytenko Institute of Spine and Joint Pathology Ukrainian National Academy of Medical Sciences,
Department of Transplantology
80, Pushkinska Str., Kharkiv 64002, Ukraine
tel: +380502000303, e-mail: vorontsov63@ukr.net

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

Стаття надійшла 27.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.045

УДК 616.716.4:616.316:678.048

Козасєва Р. С., Клименко М. О.

ВПЛИВ ПОЛІФЕНОЛІВ НА ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА АНТИОКСИДАНТНУ СИСТЕМУ В ПІДНИЖНЬОЩЕЛЕПНИХ СЛИННИХ ЗАЛОЗАХ ПРИ ПОЄДНАНОМУ ВВЕДЕННІ АЛКОГОЛЮ ТА ЛІПОПОЛІСАХАРИДУ *S. typhi*

Чорноморський національний університет імені Петра Могили,
Миколаїв, Україна

Мета – вивчити вплив поліфенолів (куркумін, епігалокатехін-3-галату та кверцетину) на показники пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в піднижньощелепних слинних залозах щурів при їх алкогольному ураженні на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді.

Матеріали та методи. Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 205-220 г, розподілених на 5 груп: тваринам 1-ї групи (контрольної) внутрішньошлунково через зонд вводили ізотонічний розчин хлориду натрію 2 рази на день; 2-ї групи – упродовж останніх 2-х тижнів моделювання ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді відтворювали алкогольне ураження слинних залоз; 3-ї, 4-ї та 5-ї груп – під час моделювання алкогольного ураження слинних залоз на тлі ліпополісахарид-індукованої системної запальної відповіді внутрішньошлунково вводили поліфеноли: куркумін (диферулоїлметан, у денній дозі 200 мг/кг), епігалокатехін-3-галат (у денній дозі 40 мг/кг), кверцетин (у денній дозі 200 мг/кг) відповідно. Рівень пероксидного окиснення ліпідів у тканинах піднижньощелепних слинних залоз оцінювали за утворенням сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою. Стан антиоксидантного захисту оцінювали за приростом концентрації ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю супероксиддисмутази.

Результати. При застосуванні куркуміну за умов експерименту концентрація ТБК-реактантів в гомогенаті піднижньощелепних слинних залоз до та після інкубації на 59,3 та 55,7% поступалася відповідним результатам 2-ї групи, при призначенні епігалокатехін-3-галату – на 55,7 та 51,2%, кверцетину – на 67,0 та 61,0% відповідно. Це супроводжувалося вірогідним збільшенням у тканинах піднижньощелепних слинних залоз активності супероксиддисмутази.

Висновки. Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєданого введення 40%-го етанолу та ліпополісахариду *S. typhi* суттєво обмежує розвиток пероксидного окиснення ліпідів у тканинах

піднижньощелепних слинних залоз, збільшує в них антиоксидантний потенціал, активність супероксиддисмутази.

Ключові слова: ліпополісахарид-індукована системна запальна відповідь, слинні залози, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, поліфеноли, куркумін, епігалокатехін-3-галат, кверцетин.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом комплексної НДР ЧНУ імені Петра Могили «Клітинні та гуморальні механізми патологічних процесів і хвороб та розробка принципів і методів їхньої корекції», № державної реєстрації 0120U104996.

Вступ. Надмірне вживання алкоголю призводить до численних соматичних ускладнень і станів, включаючи наслідки для здоров'я слинних залоз (СЗ) та органів порожнини рота [1]. За цих умов виявлено розвиток сіаладенозу, набряку СЗ, особливо привушних і піднижньощелепних, порушення їх метаболізму та екскреторної функції [2, 3].

Нещодавно було виявлено, що споживання алкоголю сприяє розвитку деяких компонентів метаболічного синдрому (дисліпідемії, гіперінсулінемії та інсулінорезистентності, абдомінального ожиріння [4, 5]. Одним з компонентів цього синдрому є також низькоінтенсивне хронічне дифузне запалення, що супроводжується системною запальною відповіддю (СЗВ) [6].

Відтворення індукованої ліпополісахаридом (ЛПС) СЗВ збільшує у СЗ щурів активність НО-синтази, викликає дисбаланс активностей індукбельної та конститутивної ізоформ цього ферменту, що супроводжується надмірним утворенням активних форм кисню та нітрогену (АФО/АФН), а також активацією в тканинах СЗ декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) [7].

Примітно, що поєднання 40%-го етанолу та ЛПС-індукованої СЗВ, як показали попередні дослідження, викликає у піднижньощелепних СЗ більш значний розвиток оксидативно-нітрозативного стресу та рівень їх дисфункції порівняно з окремим застосуванням ендотоксину та алкоголю [8].

Деякі біофлавоноїди (епігалокатехін-3-галат, кверцетин) зарекомендували себе як ефективні

засоби корекції нітрооксидативного стресу та функцій піднижньощелепних СЗ при ЛПС-індукованій СЗВ [9-11].

Згідно з даними, опублікованими у попередніх працях, застосування поліфенолів куркуміну, епігалокатехіну-3-галату, кверцетину та ресвератролу при комбінованому введенні 40% розчину етанолу та ліпополісахариду *S. typhi* значно знижує продукцію АФО/АФН (супероксидного аніон-радикала, пероксинітритів і S-нітрозотіолів) [12, 13].

Проте до цього часу нез'ясованими залишаються питання, чи призводить зменшення утворення АФО/АФН до обмеження інтенсивності ПОЛ в тканинах СЗ та яким чином це позначається на стані антиоксидантної (АО) системи в цих органах?

Метою роботи було вивчення впливу поліфенолів (куркуміну, епігалокатехін-3-галату та кверцетину) на показники ПОЛ та АО захисту в піднижньощелепних СЗ щурів при їх алкогольному ураженні на тлі ЛПС-індукованої СЗВ.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження були проведені на 35 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 205-220 г, розподілених на 5 груп: тваринам 1-ї групи (контрольної) внутрішньошлунково через зонд вводили ізотонічний розчин хлориду натрію 2 рази на день; 2-ї групи – упродовж останніх 2-х тижнів моделювання ЛПС-індукованої СЗВ відтворювали алкогольне ураження СЗ; 3-ї, 4-ї та 5-ї груп – під час моделювання алкогольного ураження СЗ на тлі ЛПС-індукованої СЗВ внутрішньошлунково вводили поліфеноли ("Sigma-Aldrich, Inc.", USA): куркумін (диферулоїлметан, у денній дозі 200 мг/кг), епігалокатехін-3-галат (у денній дозі 40 мг/кг), кверцетин (у денній дозі 200 мг/кг) відповідно.

Алкогольне ураження СЗ відтворювали шляхом внутрішньошлункового (через зонд) введення 40%-го розчину етанолу в дозі 24 мг/кг 2 рази на день протягом 14 діб [14].

Для моделювання СЗВ використовували ЛПС *Salmonella typhi* (пірогенал, фірма «Медгамал», РФ), який вводили із розрахунку 4-х мінімальних пірогенних доз (по 0,4 мкг/кг маси) 3 рази протягом 1-го тижня та одноразово щотижнево впродовж наступних 7-ми тижнів [15].

Тварин декапітували під інгаляційним ефірним наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986).

Рівень ПОЛ у тканинах піднижньощелепних СЗ оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметінового комплексу до та після 1,5-годинної інкубації гомогенату в прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині [16]. Стан АО захисту оцінювали за приростом

концентрації ТБК-активних продуктів за час 1,5-годинної інкубації у залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю супероксиддисмутази (СОД) [16].

Отримані результати статистично обробляли з використанням пакету програм Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. Якщо варіаційні ряди відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували критерій t Стюдента для незалежних вибірок. У іншому випадку статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Мана-Вітні.

Результати дослідження та їх обговорення. У піднижньощелепних СЗ здорових щурів концентрація ТБК-реактивів становила $22,73 \pm 3,73$ мкмоль/кг до інкубації (рис. 1) та $43,13 \pm 2,66$ мкмоль/кг після інкубації в прооксидантному буферному розчині (рис. 2).

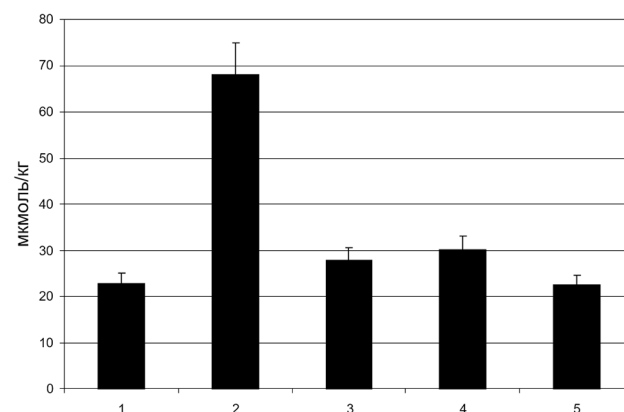


Рис. 1 – Концентрація ТБК-реактивів до інкубації гомогенату піднижньощелепних слинних залоз: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі СЗВ (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехін-3-галату (4), кверцетину (5)

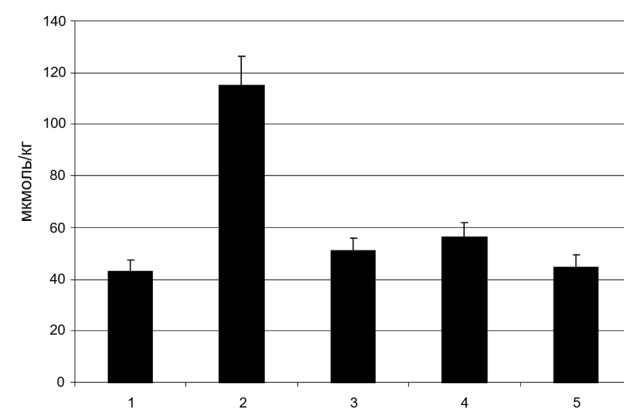


Рис. 2 – Концентрація ТБК-реактивів після інкубації гомогенату піднижньощелепних слинних залоз: у контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі СЗВ (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехін-3-галату (4), кверцетину (5)

Введення алкоголю на тлі СЗВ сприяло збільшенню в гомогенаті піднижньощелепних СЗ концентрації вторинних продуктів ПОЛ. При цьому концентрації ТБК-реактивів до інкубації та після інкубації в прооксидантному буферному розчині, що становили $68,06 \pm 3,37$ та $115,01 \pm 5,03$ мкмоль/кг, перевищували відповідні значення контрольної групи на 199,0% ($p < 0,001$) та 166,0% ($p < 0,001$).

Застосування куркуміну за умов експерименту зменшувало концентрацію ТБК-реактивів в гомогенаті піднижньощелепних СЗ до $27,71 \pm 2,44$ мкмоль/кг до інкубації та до $50,93 \pm 4,57$ мкмоль/кг після інкубації гомогенату в прооксидантному буферному розчині. Ці показники на 59,3% ($p < 0,001$) та 55,7% ($p < 0,001$) поступалися відповідним результатам 2-ї групи.

При призначенні епігалокатехін-3-галату за умов експерименту вміст ТБК-реактивів в гомогенаті СЗ зменшувався до $30,15 \pm 3,79$ мкмоль/кг до інкубації та до $56,18 \pm 5,79$ мкмоль/кг після інкубації в прооксидантному буферному розчині, що на 55,7% ($p < 0,001$) та 51,2% ($p < 0,001$) було нижче за відповідні значення 2-ї групи. При введенні кверцетину за цих умов відповідні показники зменшувалися до $22,46 \pm 4,35$ та $44,81 \pm 5,85$ мкмоль/кг, що на 67,0% ($p < 0,001$) та 61,0% ($p < 0,001$) було нижче за відповідні результати 2-ї групи.

Приріст вмісту ТБК-реактивів за час інкубації в прооксидантному буферному розчині, що відображає АО потенціал тканин, у піднижньощелепних СЗ інтактних щурів становив $20,4 \pm 1,56$ мкмоль/кг (рис. 3). При введенні тваринам алкоголю на тлі СЗВ значення цього показника збільшувалося на 130,0% ($p < 0,001$).

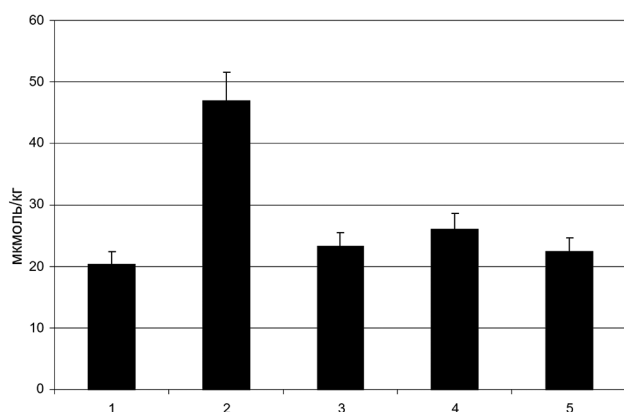


Рис. 3 – Приріст концентрації ТБК-реактивів за час інкубації гомогенату піднижньощелепних слинних залоз: в контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі СЗВ (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехін-3-галату (4), кверцетину (5)

Приріст вмісту ТБК-реактивів за час інкубації гомогенату СЗ в прооксидантному буферному розчині при призначенні за умов експерименту

куркуміну зменшувався до $23,21 \pm 3,13$ мкмоль/кг, що на 50,6% ($p < 0,01$) поступалося значенню 2-ї групи. При введенні за цих умов епігалокатехін-3-галату та кверцетину зазначений показник зменшувався до $26,03 \pm 3,35$ та $22,36 \pm 2,73$ мкмоль/кг, що на 44,5% ($p < 0,01$) та 52,4% ($p < 0,001$) було нижче за відповідні результати 2-ї групи.

Падіння приросту вмісту ТБК-реактивів за час інкубації гомогенату СЗ в прооксидантному буферному розчині при застосуванні куркуміну та біофлавоноїдів свідчить про певне зростання АО потенціалу, який залежить від забезпеченості тканин високо- та низькомолекулярними антиоксидантами [16].

Значний внесок в АО потенціал справляє функціонування АО ферментів, зокрема, СОД. Так, у піднижньощелепних СЗ інтактних щурів активність цього ферменту (рис. 4) становила $0,23 \pm 0,02$ од. акт. Введення алкоголю на тлі СЗВ значно зменшувало в гомогенаті СЗ активність СОД до $0,08 \pm 0,01$ од. акт., що було нижчим за значення контрольної групи на 65,2% ($p < 0,001$).

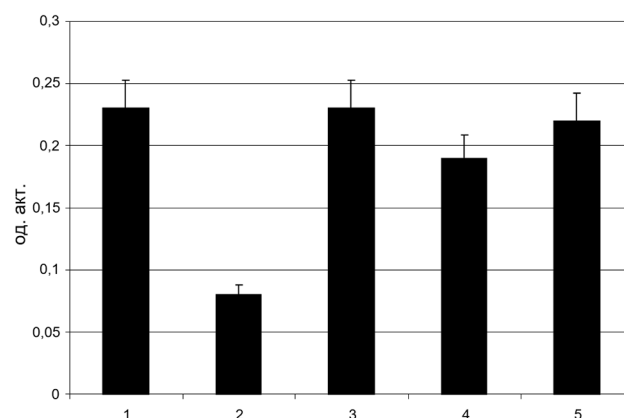


Рис. 4 – Активність супероксиддисмутази у тканинах піднижньощелепних слинних залоз: в контрольних тварин (1); при введенні алкоголю на тлі СЗВ (2) та застосуванні за цих умов куркуміну (3), епігалокатехін-3-галату (4), кверцетину (5)

При застосуванні за умов експерименту куркуміну активність СОД у тканинах піднижньощелепних СЗ підвищувалася до $0,23 \pm 0,02$ од. акт., тобто в 2,87 раза ($p < 0,001$) перевищувала результат 2-ї групи. При введенні епігалокатехіну-3-галату та кверцетину активність цього ферменту у тканинах СЗ збільшувалася до $0,19 \pm 0,01$ та $0,22 \pm 0,01$ од. акт. відповідно, що в 2,37 раза ($p < 0,001$) та 2,75 раза ($p < 0,001$) було вище за значення 2-ї групи.

У попередніх роботах повідомлялося про залежність між розвитком нітрооксидантного стресу та активацією ПОЛ у СЗ за умов СЗВ та активністю NF-капа В-залежного сигнального шляху. Введення піролідіндитіокарбамату, потужного інгібітора цього транскрипційного фактора, знижує

активність індукційної ізоформи NO-синтази, продукцію супероксидного аніон-радикала та рівень ПОЛ у СЗ, посилює АО захист [17]. Було також показано, що СЗВ також супроводжується порушенням функціонування транскрипційного фактора Nrf2, який зв'язується з антиоксидант-респонсивним елементом, що справляє регуляторний вплив на експресію низки генів, задіяних у клітинному АО та протизапальному захисті [9].

АФО/АФН вважаються засобом регуляції редокс-чутливих факторів транскрипції (зокрема NF-капа В, Nrf2 та ін.), зміни активності яких впливають не лише на окисний метаболізм у СЗ, але й в інших органах через розвиток СЗВ. Ця відповідь є важливим механізмом клітинного пошкодження, оскільки індукує нітрооксидативний стрес [18, 19]. Багато досліджень показує, що основна фізіологічна функція поліфенолів полягає в тому, щоб коригувати цей процес. Серед основних механізмів, які забезпечують захисну дію поліфенолів, поряд з їхньою високою антирадикальною активністю, велике значення відводиться їх здатності взаємодіяти з сигнальною системою Nrf2/ARE [20, 21]. Nrf2 регулює експресію ARE, який є енхансером низки генів, включаючи гени більшості АО ферментів і гени багатьох ферментів II фази метаболізму ксенобіотиків, зокрема НАД(Ф)Н-хінооксидоредуктази, гемоксигенази-1, глутатіону. УДФ-глюкуронілтрансферази, які важливі для АО захисту клітин.

Крім того, куркумін і кверцетин можуть пригнічувати активацію NF-капа В, демонструючи різні механізми дії: перший здатний блокувати фосфорилування та деградацію інгібіторного білка ІкВ [22], тоді як другий пригнічує утворення протеасоми [23]. Куркумін також може впливати на активність фактора транскрипції AP-1 (білка-активатора 1), інгібуючи c-Jun N-кінцеві кінази, що пояснюється переважною інгібіторною дією на експресію гена c-jun [24].

Дане дослідження підтверджує високу ефективність застосування поліфенолів для обмеження ПОЛ та збільшення АО потенціалу у СЗ, тому подальше поглиблене дослідження цих сполук як засобів профілактики та лікування захворювань СЗ за умов СЗВ може вважатися перспективним.

Висновки. Застосування куркуміну та біофлавоноїдів (епігалокатехіну-3-галату та кверцетину) за умов поєднаного введення 40%-го етанолу та ліпополісахариду *S. typhi* суттєво обмежує розвиток ПОЛ у тканинах піднижньощелепних слинних залоз, збільшує в них антиоксидантний потенціал, активність супероксиддисмутази.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати підтверджують доцільність подальших експериментальних і клінічних досліджень щодо застосування поліфенолів як засобів попередження та лікування ушкоджень слинних залоз при захворюваннях, що супроводжуються системною запальною відповіддю.

References

1. Kunavina KA, Opravin AS, Solov'yev AG. Characteristics of dental pathology in chronic alcohol intoxication. *Narkolohiya*. 2017;(12):72-80.
2. Arya S, Paliania A, Kumar J, Talnia S. Diagnosis of bilateral parotid enlargement (Sialosis) by sonography: A case report and literature review. *J Indian Acad Oral Med Radiol*. 2019;31:79-83.
3. Adhikari R, Soni A. Submandibular Sialadenitis and Sialadenosis [Updated 2021 Aug 14]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562211/>
4. Kim SK, Hong SH, Chung JH, Cho KB. Association Between Alcohol Consumption and Metabolic Syndrome in a Community-Based Cohort of Korean Adults. *Med Sci Monit*. 2017;23:2104-10. PMID: 28465500. PMCID: PMC5424649. doi: 10.12659/MSM.901309
5. Magis DC, Jandrain BJ, Scheen AJ. Alcohol, insulin sensitivity and diabetes. *Rev Med Liege*. 2003 Jul-Aug; 58(7-8):501-7.
6. Stafeev IS, Menshikov MY, Tsokolaeva ZI, Shestakova MV, Parfyonova YV. Molecular Mechanisms of Latent Inflammation in Metabolic Syndrome. Possible Role of Sirtuins and Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Type γ . *Biochemistry*. 2015;80(10):1217-26. PMID: 26567565. doi: 10.1134/S0006297915100028
7. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Sources of production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands of rats under modeled systemic inflammation. *Problemy ekolohiyi ta medytsyny*. 2017;21(3-4):51-4.
8. Kozaeva RS, Klymenko MO, Kostenko VO. Lipopolisakharyd-indukovana systemna zapal'na vidpovid' obtyazhuje rozvytok oksyno-nitrozatyvnoho stresu v slynnnykh zalozakh shchuriv pry yikh alkohol'nomu urazhenni [Lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response enhances the development of oxidative-nitrosative stress in salivary glands of rats under alcohol damage]. *Fiziol Zh*. 2021;67(6):60-7. [Ukrainian]. doi: 10.15407/fz67.06.060

9. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv epigallocatechin-3-gallatu na produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanyakh parodonta ta slynnnykh zaloz shchuriv za umov systemnoyi zapal'noyi vidpovidi [Influence of epigallocatechin-3-gallate on production of reactive oxygen and nitrogen species in tissue of periodontium and salivary glands under systemic inflammatory response in rats]. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykologiya*. 2018;(1):32-38. [Ukrainian]
10. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek*. 2018;71(4):869-73.
11. Shvaykovs'ka OO, Denysenko SV, Kostenko VO. Vplyv vodorozchynnoyi formy kvartetsetynu na pokaznyky oksyno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyakh pidnyzhn'oshchelepnykh slynnnykh zaloz shchuriv za umov lipopolisakharyd-indukovanoyi systemnoyi zapal'noyi vidpovidi [Effect of water-soluble quercetin on indicators of oxidative-nitrosative stress in tissues of submandibular salivary glands of rats under lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukrayins'koyi med stomat akademiyi*. 2021;21(2):175-81. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2077-1096.21.2.175
12. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek*. 2022;75(3):685-90.
13. Kozaeva R, Klymenko MO, Kostenko VO. Resveratrol inhibits reactive oxygen and nitrogen species formation in rats' salivary glands and their functions under alcohol exposure and lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Pharmacol OnLine*. 2021;3:106-115. PMID: 35522879. doi: 10.36740/WLek202203121
14. Yeroshenko GA, Shevchenko KV, Yakushko OS. Morphometric characteristics of rat salivary glands hemomicrovasculature capacity component under normal conditions and in ethanol chronic intoxication. *Svit Med ta Biol*. 2018;(3):149-52. doi: 10.26724/2079-8334-2018-3-65-149-152
15. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Epigallocatechin-3-gallate prevents disruption of connective tissue in periodontium and salivary glands of rats during systemic inflammation. *Wiad Lek*. 2018;71(4):869-73.
16. Akimov OYe, Kostenko VO. *Oksydatyvno-nitrozatyvnyy stres ta metody yoho doslidzhennya* [Oxidative-nitrosative stress and methods of its research]. Lviv: Magnolia; 2021. [Ukrainian]
17. Yelins'ka AM, Shvaykovs'ka OO, Kostenko VO. Vplyv pirolidynydytiokarbamatu amoniyu na produktsiyu aktyvnykh form kysnyu i azotu v tkanyakh parodonta ta slynnnykh zaloz shchuriv za umov systemnoho vvedennya lipopolisakharydu [Influence of ammonium pyrrolidine dithiocarbamate on the production of reactive oxygen and nitrogen species in tissues of periodontium and salivary glands in rats exposed to Salmonella typhi lipopolisaccharide]. *Fiziol Zh*. 2018;64(5):63-69. [Ukrainian]. doi: 10.15407/fz64.05.063
18. Yavtushenko IV, Kostenko VO. Pryhnychennya transkryptsyynykh chynnykiv NF kappa B ta AP-1 obmezhuje rozvytok oksyno-nitrozatyvnoho stresu v tkanyakh velykykh pivkul' holovnoho mozku shchuriv pislya vidtvorennya eksperymental'noyi cherepno-mozkovoyi travmy [Inhibition of transcription factors NF kappa B and AP-1 limits the progression of oxidative-nitrosative stress in the tissue of cerebral hemispheres in rats after modelled traumatic brain injury]. *Aktual'ni problemy suchasnoyi medytsyny: Visn Ukr med stomatol akad*. 2020;20(1):80-5. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2077-1096.20.1.80
19. Frenkel YuD, Chernov VS, Kostenko VO. Nrf2 induction alleviates metabolic disorder and systemic inflammatory response in rats under a round-the-clock lighting and high-carbohydrate-lipid diet. *Romanian J Diabetes Nutrit Metabolic Dis*. 2022;29(2):194-201.
20. Mendonca P, Soliman KFA. Flavonoids Activation of the Transcription Factor Nrf2 as a Hypothesis Approach for the Prevention and Modulation of SARS-CoV-2 Infection Severity. *Antioxidants (Basel)*. 2020 Jul 24;9(8):659. PMID: 32722164. PMCID: PMC7463602. doi: 10.3390/antiox9080659
21. Zhang DD, Chapman E. The role of natural products in revealing NRF2 function. *Nat Prod Rep*. 2020 Jun 1;37(6):797-826. PMID: 32400766. PMCID: PMC7316599. doi: 10.1039/C9NP00061E
22. Wang Y, Tang Q, Duan P, Yang L. Curcumin as a therapeutic agent for blocking NF-κB activation in ulcerative colitis. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2018 Dec;40(6):476-82. PMID: 30111198. doi: 10.1080/08923973.2018.1469145
23. Kang CH, Choi YH, Moon SK, Kim WJ, Kim GY. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF-κB pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol*. 2013 Nov;17(3):808-13. PMID: 24076371. doi: 10.1016/j.intimp.2013.09.009
24. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules*. 2015;20(2):2728-69. PMID: 25665066. PMCID: PMC6272781. doi: 10.3390/molecules20022728

UDC 616.716.4:616.316:678.048

The Effect of Polyphenols on Lipid Peroxidation and the Antioxidant System in the Submandibular Salivary Glands during Combined Administration of Alcohol and *S. typhi* Lipopolysaccharide
Kozaeva R. S., Klymenko M. O.

Abstract. *The purpose of the study* was to study the effect of polyphenols (curcumin, epigallocatechin-3-gallate, and quercetin) on indicators of lipid peroxidation and antioxidant protection in the submandibular salivary glands of rats with alcohol damage against the background of lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response.

Materials and methods. The studies were conducted on 35 rats of the Wistar line weighing 205–220 g, divided into 5 groups of seven animals in each: the 1st group (control) included animals receiving isotonic sodium chloride solution intragastrically twice a day; the 2nd group included rats exposed to alcohol (in a dose of 24 mg/kg intragastrically through gavage twice a day) for last 2 weeks during lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response; the rats of the 3rd, 4th and 5th groups were exposed to alcohol during lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, which also received polyphenols, administered intragastrically: curcumin (diferuloylmethane, in a daily dose of 200 mg/kg), epigallocatechin-3-gallate (in a daily dose of 40 mg/kg), quercetin (in a daily dose of 200 mg/kg), respectively. The level of lipid peroxidation in the tissues of the submandibular salivary glands was assessed by the formation of compounds that react with thiobarbituric acid. The state of antioxidant protection was assessed by the increase in the concentration of thiobarbituric acid-active products during a 1.5-hour incubation in iron ascorbate buffer solution, as well as by the activity of superoxide dismutase.

Results and discussion. When using curcumin under the experimental conditions, the concentration of thiobarbituric acid-reactants in the homogenate of submandibular salivary glands before and after incubation was 59.3 and 55.7% inferior to the corresponding results of the 2nd group, when prescribing epigallocatechin-3-gallate – by 55.7 and 51.2%, quercetin – by 67.0 and 61.0%, respectively. This was accompanied by a probable increase in the activity of superoxide dismutase in the tissues of the submandibular salivary glands.

Conclusion. The use of curcumin and bioflavonoids (epigallocatechin-3-gallate and quercetin) under conditions of combined administration of 40% ethanol and *S. typhi* lipopolysaccharide significantly limits the development of lipid peroxidation in the tissues of the submandibular salivary glands, increases their antioxidant potential, superoxide dismutase activity.

Keywords: lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response, salivary glands, lipid peroxidation, antioxidant protection, polyphenols, curcumin, epigallocatechin-3-gallate, quercetin.

ORCID and contributionship

Rita Kozaeva : A,B,C,D

Mykola Klymenko : 0000-0002-7671-1891 A,C,E,F

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

CORRESPONDING AUTHOR

Mykola Klymenko

Petro Mohyla Black Sea National University
 10, 68 Desantnykiv Str., Mykolaiv 54003, Ukraine
 tel. +380672990322, e-mail: mykola.klymenko@chmnu.edu.ua

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

Стаття надійшла 09.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.051

UDC 611.018.73

Serbin S. I.¹, Dubyna S. O.¹,Bondarenko S. V.¹, Sovgyria S. M.²,Koptev M. M.², Pyrog-Zakaznikova A. V.²

Morphometric Characteristics of the Glands of the Mucous Membrane of All the Walls of the Human Frontal Sinus in a Norme

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The purpose of the work was to study the microscopic structure of the mucous membrane of all the walls of the frontal sinus of a person in order to obtain morphometric data on its structural components – glands and the submucosal base.

Materials and methods. The material for the study was the mucous membrane of the frontal sinus of 110 people who died at the age of 22–86 years from causes not related to the pathology of the paranasal sinuses.

Results and discussion. The results of the study showed that the glands in the mucous membranes of all the walls of the frontal sinus are alveolar-tubular in structure. In a morphometric study of such a structural component of the mucous membrane of all the walls of the frontal sinus, as the thickness of the submucosal base, it was shown that the thickest submucosal base is located on the inferior wall (on the left – $423.67 \pm 21.33 \mu\text{m}$; on the right – $426.45 \pm 16.77 \mu\text{m}$ ($p < 0.05$)) and is four times higher than the average values of thickness on the posterior wall and septum.

The outer diameter of the end sections of the glands of septum of the human frontal sinus in a morphometric study averaged $25.42 \pm 1.68 \mu\text{m}$ on the left and $25.89 \pm 1.38 \mu\text{m}$ on the right ($p < 0.05$), that is, the smallest compared to other walls.

The values of the average diameter of the end sections of the glands of the mucous membranes of the anterior, inferior, and posterior walls of the frontal sinus probably did not differ between themselves.

Conclusion. From the obtained data, it can be clearly seen that the mucous membrane of the inferior wall of the frontal sinus has the greatest functional load, since it has a connection with the nasal cavity in the middle nasal passage.

The information obtained in the course of the study significantly expands knowledge about the structure of the human frontal sinus. Digital morphometric (metric) material with statistical processing confirms and complements the differences in the microstructure of the glands of the mucous membrane of the human frontal sinus in general, and separately on each wall, and in comparison with other paranasal sinuses. This is of great importance for modern otorhinolaryngology, since the glands of the mucous

membranes of the paranasal sinuses are links of the mucociliary system, and such a process as mucociliary clearance depends on their quality work.

Keywords: human, frontal sinus, mucous membrane, glands, morphometric method.

Introduction. The development of the inflammatory process (frontitis) in the frontal sinus (FS) is predetermined primarily by the anatomical structure of the specified sinus [1]. Frontitis and other paranasal sinusitis can also cause complications with spread to nearby organs and tissues (phlegmon of the orbit, brain abscess, meningitis, etc.) [1, 2].

Pathological processes that occur in the FS as a result of its topography and anatomical connections with the surrounding anatomical structures most often lead to complications [3].

But not only the anatomical configuration of this sinus is important for the development of inflammatory changes in the FS, but also the features of the histological structure of its mucous membrane, first of all, of the mucociliary system – the components of which are glands [4].

Therefore, our study is appropriate and relevant today in the context of modern morphology and clinical medicine, primarily otorhinolaryngology.

The purpose of the study was to examine the microscopic structure of the mucous membrane of all the walls of the frontal sinus in a norme in order to obtain morphometric data on such indicators as the thickness of the submucosal base and the outer diameter of the end sections of the glands separately on each wall of the studied sinus; to identify the differences in metric data in order to get an idea of the functional load on each wall of the FS separately.

Materials and methods. The material for the study was the mucous membrane of the FS of 110 people who died at the age of 22–86 years from causes not related to the pathology of the paranasal sinuses.

The collection of material was carried out in the conditions of the Poltava Regional Pathological and Anatomical Bureau of the Department of Health of the Poltava Regional State Administration (DoH of PRSA) and in the conditions of the Forensic Morgue of the

Bureau of Forensic Examination of the DoH of PRSA in accordance with the cooperation agreements.

In our work, we used age periodization according to G. Craig (2000) [5].

After obtaining the mucous membranes of the FS, their fragments were fixed in a 2.5% solution of glutaraldehyde in a phosphate buffer. In the future, sealing was performed in epoxy resin "Epon-812" [6, 7, 8].

To obtain semi-thin sections, an ultramicrotome of Sumy VO "Selmi" UMTF-7 was used. The evaluation of the quality of the obtained sections was carried out using a stereoscopic microscope. For high-quality attachment of sections to the surface of a glass slide, the latter with the sections were kept for a day in a thermostat at a temperature of 45–50°C. Sections were stained using a 0.1% solution of toluidine blue and 1% methylene blue according to J. A. Lynn, or the polychrome method of staining of histological preparations [9, 10, 11].

The study of the obtained preparations was carried out with the help of a light microscope "Konus", equipped with a digital microphotography attachment Sigeta DCM-900 9.0MP with the Viorex 3 program (serial number 5604) adapted for these studies.

A MOV-16 eyepiece-micrometer was used to obtain morphometric indicators [12].

The morphometric method was used to determine the metric indicators of the outer diameters of the end sections of the glands and the thickness of the submucosal base of the mucous membrane of all the walls of the human FS.

Statistical processing of the obtained results was carried out on a personal computer with the help of Statistica 13 and Microsoft Excel 2010 software packages [13].

The work was carried out in accordance with the requirements of the "Instructions on Conducting a Forensic Examination" (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 6 dated January 17, 1995), in accordance with the requirements and norms, standard regulation on ethics of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 dated September 23, 2009, "The Procedure for Extracting Biological Objects from the Dead, whose Bodies are Subject to Forensic Examination and Pathological-Anatomical Research, for Scientific Purposes" (2018).

Results and discussion. In a morphometric study of the mucous membrane of the anterior wall of the FS, it was established that the thickness of its submucosal base did not differ statistically reliably on the left and right and was equal to $299.65 \pm 14.63 \mu\text{m}$ and $302.34 \pm 12.98 \mu\text{m}$, respectively (**Table 1**).

We examined the identified glands in the submucosal base using the morphometric method – we determined the outer diameters of the end sections. The average values of the outer diameter of the end sections of the glands of the anterior wall of the human FS were $29.85 \pm 3.04 \mu\text{m}$ on the left and $29.84 \pm 2.47 \mu\text{m}$ on the right. No significant differences in the sizes of the end sections were found (**Table 1**).

The indicator of the average thickness of the submucosal base of the inferior wall did not differ statistically reliably on the left and right and was equal to $423.67 \pm 21.33 \mu\text{m}$ and $426.45 \pm 16.77 \mu\text{m}$, respectively (**Table 1**). Compared to the indicator for the anterior wall, it was 25% higher (**Table 1**).

The average values of the outer diameter of the end sections of the glands of the inferior wall of the human FS were $30.42 \pm 2.36 \mu\text{m}$ on the left and $31.01 \pm 1.34 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**).

Table 1 – The ratio of the morphometric parameters of the thickness of the submucosal base and the outer diameter of the end sections of the glands of all the walls of the human frontal sinus in a norme, μm

Indicator	Anterior wall		Inferior wall		Poterior wall		Septum	
	on the left (n=10)	on the right (n=10)	on the left (n=10)	on the right (n=10)	on the left (n=10)	on the right (n=10)	on the left (n=10)	on the right (n=10)
Thickness of the submucosal base	299.65 ± 14.63	302.34 ± 12.98	423.67 ± 21.33 *	426.45 ± 16.77 *	111.17 ± 9.77 *, **	115.47 ± 6.48 *, **	127.17 ± 8.48 *, **	124.93 ± 7.89 *, **
Outer diameter of the end sections of the glands	29.85 ± 3.04	29.84 ± 2.47	30.42 ± 2.36	31.01 ± 1.34	29.77 ± 2.07	30.17 ± 2.25	25.42 ± 1.68 *, **, ***	25.89 ± 1.38 *, **, ***
Note: hereinafter – $\infty - p < 0.05$ compared to the indicators for the opposite side.			Note: * – $p < 0.05$ compared to the values for the anterior wall.		Notes: * – $p < 0.05$ compared to the values for the anterior wall; ** – $p < 0.05$ compared to the values for the inferior wall.		Notes: * – $p < 0.05$ compared to the values for the anterior wall; ** – $p < 0.05$ compared to the values for the inferior wall; *** – $p < 0.05$ compared to the values for the posterior wall.	

The indicator of the average thickness of the submucosal base of the posterior wall did not statistically reliably differ on the left and right and was equal to $111.17 \pm 9.77 \mu\text{m}$ and $115.47 \pm 6.48 \mu\text{m}$, respectively (**Table 1**).

Compared with the indicator for the anterior and inferior walls, the obtained morphometric data were 63% and 74% lower, respectively (**Table 1**).

In a morphometric study of the outer diameter of the end sections of the glands of the posterior wall of the human FS, we found that the average values were $29.77 \pm 2.07 \mu\text{m}$ on the left and $30.17 \pm 2.25 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**). We did not reveal any significant differences with the indicators of the sizes of the end sections of the glands for the anterior and inferior walls of the FS (**Table 1**).

The values of the average thickness of the submucosal base of the septum did not differ statistically reliably on the left and right and were equal to $127.33 \pm 8.48 \mu\text{m}$ and $124.93 \pm 7.89 \mu\text{m}$, respectively (**Table 1**).

Compared to the indicator for the anterior and inferior walls, the obtained metric data were 58% and 70% lower, respectively (**Table 1**). The parameter did not differ significantly from the values of the thickness of the submucosal base of the posterior wall (**Table 1**).

The outer diameter of the end sections of the glands of the septum of the human FS in a morphometric study averaged $25.42 \pm 1.68 \mu\text{m}$ on the left and $25.89 \pm 1.38 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**).

When comparing the metric data with the above-described walls of the FS, we established negative significant differences with the corresponding indicators (**Table 1**).

In our study, it was shown that the studied glands are complex alveolar-tubular in structure and consist of a system of excretory ducts with end sections (**Fig. 1**).

The information obtained in the course of the study significantly expands knowledge about the structure of the human frontal sinus [4]. From the

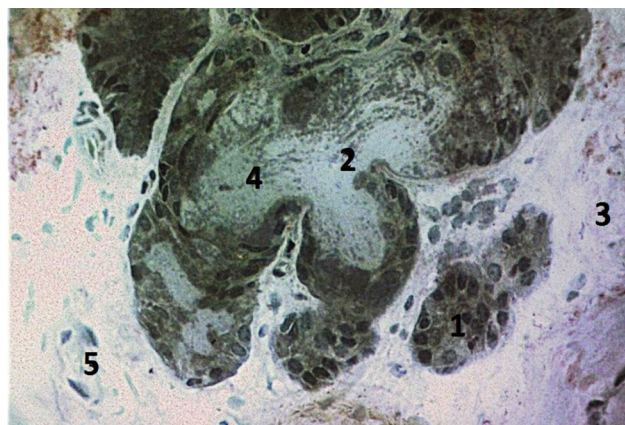


Fig. 1 – Excretory ducts of the serous glands of the anterior wall of the human frontal sinus. Semi-thin cut. Staining with polychrome dye: Eyepiece 10 $\times$, Lens 40 $\times$:

Notes: 1 – end sections; 2 – lumen of the duct; 3 – loose connective tissue of the submucosal base; 4 – secret in the lumen of the duct; 5 – blood vessels

obtained data, it can be clearly seen that the mucous membrane of the inferior wall of the frontal sinus has the greatest functional load, since it has a connection with the nasal cavity in the middle nasal passage [3].

Conclusion. Digital morphometric (metric) material with statistical processing confirms and complements the differences in the microstructure of the glands of the mucous membrane of the human frontal sinus in general, and separately on each wall, and in comparison with other paranasal sinuses. This is of great importance for modern otorhinolaryngology, since the glands of the mucous membranes of the paranasal sinuses are links of the mucociliary system, and such a process as mucociliary clearance depends on their quality work.

Perspectives of further research. To investigate at the electron microscopic level the relationship between the glands of the mucous membrane of all the walls of the frontal sinus with superficial blood vessels – arteries and veins, and links of the hemomicrocirculatory channel – arterioles, capillaries and venules.

References

1. Sommer F, Hoffmann TK, Harter L, Döscher J, Kleiner S, Lindemann J, et al. Incidence of anatomical variations according to the International Frontal Sinus Anatomy Classification (IFAC) and their coincidence with radiological signs of opacification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2019 Nov;276(11):3139–3146. PMID: 31471655. doi: 10.1007/s00405-019-05612-4
2. Ziegler A, Patadia M, Stankiewicz J. Neurological Complications of Acute and Chronic Sinusitis. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2018 Feb;5;18(2):5. PMID: 29404826. doi: 10.1007/s11910-018-0816-8
3. Alekseeva V. Anatomical predictions of development of rhinosinusitis and its complications. *Inter Collegas*. 2020;7(3):125–30. doi: 10.35339/ic.7.3.125-130
4. Serbin SI, Yeroshenko HA, Svintsyts'ka NL, Sovhyrya SM, Vynnyk NI. *Histo-topografichni osoblyvosti lobovoyi pazukhy lyudyny v normi* [Histo-topographic features of the frontal sinus of a normal person]. Monohraf. Poltava; 2019. 118 s. [Ukrainian]
5. Malkina-Pykh IG. Growing up in the crisis of adulthood: Handbook of a practical psychologist. 2005. 416 s.

6. Belokon' SA, Vitko YuN, Tkachenko PI, Starchenko II, Hryn VH. Optimization of the study of structural elements of biological tissues on histotopographic sections. *Molodyi uchenyi*. 2014;15(74):134–7.
7. *Patent 112472 Ukraine*, MPK A61B 1/00, H01L 33/56 (2010.01). Sposib kompleksnoho morfolohichnoho doslidzhennya chervopodibnykh vidrostkiv lyudyny v epoksydnyi smoli «Epon-812» [The method of complex morphological research of human worm-like appendages in epoxy resin «Epon-812»] / Hryn VH, Sherstyuk OO, Starchenko II, Pryluts'kyi OK. (UA); zayavnik i vlasnik patentu VDNZU UMSA (UA). № u201512516; zayavl 18.12.15; opubl 26.12.16. Byul № 24/2016. [Ukrainian]
8. Kostilenko YuP, Boyko IV, Starchenko II. The method of making histological preparations, equivalent to half-thickness sections of a large viewing surface, for multi-purpose morphological studies. *Morfolohiya*. 2007;5:94–6.
9. Lynn J. Rapid toluidine blue staining of Epon-embedded and mounted «adjacent» sections. *Am J Clin Path*. 1965;44:57–58. PMID: 14314220. doi: 10.1093/ajcp/44.1.57
10. *Patent 75669 Ukraine*, MPK G01N 1/30. Sposib zabarvlennya napivtonkykh zriziv [The method of staining semi-thin sections] / Shepit'ko VI, Yeroshenko HA, Yakushko OS. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Shepit'ko VI, Yeroshenko HA, Yakushko OS. (UA). № u201206261; zayavl 24.05.12; opubl 10.12.12. Byul № 23/2012. [Ukrainian]
11. Yakushko OS, Shepit'ko VI, Yeroshenko HA. Polikhromnyy sposib zabarvlennya histolohichnykh preparativ [Polychrome method of staining histological preparations]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2013;3(39):61–64. [Ukrainian]
12. Avtandilov GG. *Medical morphometry*. 1990. 384 s.
13. Tanavalee C, Luksanapruksa P, Singhatanadgige W. Limitations of Using Microsoft Excel Version 2016 (MS Excel 2016) for Statistical Analysis for Medical Research. *Clin Spine Surg*. 2016;29(5):203–4. PMID: 27135620. doi: 10.1097/BSD.0000000000000382

УДК 611.018.73

МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗАЛОЗ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ УСІХ СТІНОК ЛОБОВОЇ ПАЗУХИ ЛЮДИНИ У НОРМІ

**Сербін С. І., Дубина С. О., Бондаренко С. В.,
Совгиря С. М., Коптев М. М., Пирог-Заказнікова А. В.**

Резюме. Метою даного дослідження було отримання метричних даних – середнього діаметру кінцевих відділів залоз та середньої товщини підслизової основи слизової оболонки усіх стінок лобової пазухи людини у нормі.

Матеріал і методи. Дослідження було виконано з використанням трупного матеріалу, отриманого при патологоанатомічному розтині 110 людей обох статей, віком від 22 до 86 років, які померли від причин не пов'язаних з патологією приносних пазух, згідно з міжнародними нормами проведення біологічних досліджень.

У даному дослідженні застосовувалися апробовані методики, та використання методу забарвлення гістологічних препаратів напівтонких зрізів поліхромним барвником.

Результати дослідження показали, що вивчаємі залози за будовою являють собою складні альвеолярно-трубчасті залози, та складаються з системи вивідних проток з кінцевими відділами.

За допомогою морфометричного методу було показано, що товщина підслизової основи у складі слизової оболонки лобової пазухи найбільша на нижній стінці (зліва – $423,67 \pm 21,33$ мкм; справа – $426,45 \pm 16,77$ мкм ($p < 0,05$)), що у чотири рази перевищує аналогічні середні значення товщини на задній стінці і перегородці.

При визначенні середнього діаметру кінцевих відділів залоз було встановлено, що найбільший був на нижній стінці (зліва – $30,42 \pm 2,36$ мкм; справа $31,01 \pm 1,34$ мкм ($p < 0,05$)), що на 20% більші за аналогічний найменший показник на перегородці.

Середній діаметр кінцевих відділів залоз у складі слизової оболонки передньої, нижньої та задньої стінок лобової пазухи вірогідно не відрізнявся. З точки зору функціонального навантаження – найбільш затребувана слизова оболонка нижньої стінки.

Висновки. Цифровий морфометричний (метричний) матеріал зі статистичною обробкою підтверджує і доповнює відмінності у мікроструктурі залоз слизової оболонки лобової пазухи людини як в цілому, так і окремо на кожній стінці, і у порівнянні з іншими приносними синусами. Отримані метричні показники можливо використовувати для порівняння з показниками патологічно зміненої слизової оболонки лобової пазухи.

Ключові слова: людина, лобова пазуха, слизова оболонка, залози, морфометричний метод.

ORCID and contributionship:Serhiy I. Serbin : 0000-0003-4162-9377 ^{A,B,D,F}Serhiy O. Dubyna : 0000-0003-0721-0855 ^{C,E}Stanislav V. Bondarenko : 0000-0002-6554-0724 ^{B,D}Svitlana M. Sovhyrya : 0000-0002-9418-9152 ^{B,C}Mykhaylo M. Koptev : 0000-0002-3726-8911 ^{D,F}Anhelina V. Pyroh-Zakaznikova : 0000-0001-9070-1588 ^{D,E}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR**Serhiy I. Serbin**

Donetsk National Medical University,

Department of Human Anatomy

27, Pryvokzalna Str., Lyman 84404, Ukraine

tel: +380508572012, e-mail: tachserg@i.ua

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

Стаття надійшла 05.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.056

UDC 611.715.018.73

Serbin S. I.¹, Dubyna S. O.¹,Bondarenko S. V.¹, Filenko B. M.²,Koptev M. M.², Pyrog-Zakaznikova A. V.²

Generalized Morphometric Characteristics of the Vascular Components of the Mucous Membrane of All the Walls of the Human Frontal Sinus in a Norme

¹Donetsk National Medical University, Lyman, Ukraine²Poltava State Medical University, Poltava, Ukraine

The purpose of the work was to study the histological structure of the mucous membrane of all the walls of the frontal sinus of a person in order to obtain morphometric data on its structural components: surface blood vessels – arteries and veins, and links of the hemomicrocirculatory bed – arterioles, capillaries and venules in the lamina propria of the mucous membrane of all the walls of the human frontal sinus in a norme.

Materials and methods. The material for the study was the mucous membrane of the frontal sinus of 110 people who died at the age of 22–86 years from causes not related to the pathology of the paranasal sinuses. The collection of material was carried out in the conditions of the Poltava Regional Pathological and Anatomical Bureau of the Department of Health of the Poltava Regional State Administration and in the conditions of the Forensic Morgue of the Bureau of Forensic Examination of the Department of Health of the Poltava Regional State Administration in accordance with the cooperation agreements. In our work, we used age periodization according to G. Craig (2000). After obtaining the mucous membranes of the frontal sinus, their fragments were fixed in a 2.5% solution of glutaraldehyde in a phosphate buffer. Subsequently, sealing was performed in epoxy resin “Epon-812”.

Results. The results of the study showed that the average diameter of the lumen of the resistive and capacitive links of the hemomicrocirculatory bed is the largest in the mucous membrane of the anterior wall of the human frontal sinus (respectively, 11.16 ± 0.37 μm on the left / 11.34 ± 0.31 μm on the right ($p < 0.05$) and 7.63 ± 0.08 μm on the left / 7.57 ± 0.09 μm on the right), the smallest – in the composition of the mucous membrane of the posterior wall (respectively, 6.96 ± 0.19 μm on the left / 6.56 ± 0.35 μm on the right and 8.82 ± 0.16 μm on the left / 9.02 ± 0.43 μm on the right ($p < 0.05$)). Exchangeable hemomicrovessels with the smallest diameter – 3.89 ± 0.08 μm on the left and 4.19 ± 0.02 μm on the right ($p < 0.05$) are found in the certain area. The widest capillaries determined by us in the composition of the mucous membrane of the inferior wall were 4.88 ± 0.07 μm on the left and 4.73 ± 0.12 μm on the right ($p < 0.05$) of the frontal sinus.

Conclusion. The blood supply of the mucous membrane of the human frontal sinus is provided by the vascular hemomicrocirculatory bed, in which we identified 2 main components: surface microvessels (arteries and veins), which provided epithelial trophism and a deep vascular net (arterioles, capillaries and venules), which was localized in the connective tissue of the lamina propria and was represented by arteries and veins.

Keywords: human, frontal sinus, mucous membrane, hemomicrocirculatory bed, surface microvessels, morphometric method.

Introduction. State institution “Center of Medical Statistics of the Ministry of Health of Ukraine” showed that in Ukraine in 2014 such statistics of acute rhinitis, rhinosinusitis and rhinopharyngitis were 489.9 cases per 10,000 population, and the incidence rate was 5–15 cases per 1,000 population depending on season [1].

These patients in relative numbers make up 60–65% of outpatients of ENT doctors, and the diagnosis of acute rhinosinusitis is established in 25% of cases among the twenty diagnoses most often established by otorhinolaryngologists (according to Medical Data Management) [1].

From literary sources, we can see that chronic inflammatory diseases of the upper respiratory tract, such as mucous membranes of the nasal cavity, paranasal sinuses, and nasopharynx, are among the most common pathologies of the respiratory tract [2, 3, 4].

In recent years, we have seen a trend towards an increase in pathological inflammatory conditions of the upper respiratory tract, in particular of paranasal sinusitis, both in relative and absolute numbers in the general structure of ENT-morbidity [2, 3, 4].

Therefore, our study is appropriate and relevant today in the context of modern morphology and clinical medicine, primarily otorhinolaryngology.

The purpose of the work was to study the histological structure of the mucous membrane of all the walls of the human FS in a norme in order to obtain morphometric data on its structural components: surface blood vessels – arteries and veins, and links of

the hemomicrocirculatory bed – arterioles, capillaries and venules in the lamina propria of the mucous membrane of all the walls of the human FS in a norme; to identify the differences in metric data to get an idea of the functional load on each wall of the FS separately.

Materials and methods. The material for the study was the mucous membrane of the FS of 110 people who died at the age of 22–86 years from causes not related to the pathology of the paranasal sinuses.

The collection of material was carried out in the conditions of the Poltava Regional Pathological and Anatomical Bureau of the Department of Health of the Poltava Regional State Administration (DoH of PRSA) and in the conditions of the Forensic Morgue of the Bureau of Forensic Examination of the DoH of PRSA in accordance with the cooperation agreements.

In our work, we used age periodization according to G. Craig (2000) [5].

After obtaining the mucous membranes of the FS, their fragments were fixed in a 2.5% solution of glutaraldehyde in a phosphate buffer. Subsequently, sealing was performed in epoxy resin “Epon-812” [6, 7, 8].

To obtain semi-thin sections, an ultramicrotome of Sumy VO “Selmi” UMTF-7 was used. The evaluation of the quality of the obtained sections was carried out using a stereoscopic microscope. For high-quality attachment of sections to the surface of a glass slide, the latter with the sections were kept for a day in a thermostat at a temperature of 45–50°C. Sections were stained using a 0.1% solution of toluidine blue and 1% methylene blue according to J. A. Lynn, or the polychrome method of staining of histological preparations [9, 10, 11].

The study of the obtained preparations was carried out with the help of a light microscope “Konus”, equipped with a digital microphotography attachment Sigeta DCM-900 9.0MP with the Viorex 3 program (serial number 5604) adapted for these studies.

A MOV-16 eyepiece-micrometer was used to obtain morphometric indicators [12].

The morphometric method was used to determine the metric indicators – the diameters of arteries, veins, capillaries, venules, veins in the lamina propria of the mucous membrane of all the walls of the human FS.

Statistical processing of the obtained results was carried out on a personal computer with the help of Statistica 13 and Microsoft Excel 2010 software packages [13].

The work was carried out in accordance with the requirements of the “Instructions on Conducting a Forensic Examination” (order of the Ministry of Health of Ukraine No. 6 dated January 17, 1995), in accordance with the requirements and norms, standard regulation on ethics of the Ministry of Health of

Ukraine No. 690 dated September 23, 2009, “The Procedure for Extracting Biological Objects from the Dead, whose Bodies are Subject to Forensic Examination and Pathological-Anatomical Research, for Scientific Purposes” (2018).

Results and discussion. We carried out a morphometric analysis for surface blood vessels – arteries and veins, and links of the hemomicrocirculatory bed – arterioles, capillaries, and venules in the lamina propria of the mucous membrane of all the walls of the human FS in a norme.

For the vessels of the anterior wall, the average values of the diameter of the arteries of the surface net were $27.58 \pm 3.07 \mu\text{m}$ on the left and $26.77 \pm 3.17 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**). The average value of the diameter of the veins exceeded that of the arteries and was equal to $33.09 \pm 1.64 \mu\text{m}$ on the left and $32.97 \pm 1.56 \mu\text{m}$ on the right.

For the resistive link of the hemomicrocirculatory bed of the anterior wall, the average diameter values were $11.16 \pm 0.37 \mu\text{m}$ and $11.34 \pm 0.31 \mu\text{m}$ on the left and right, respectively (**Table 1**). Capillaries in the lamina propria of the mucous membrane of the anterior wall of the human FS were of the somatic type, their average diameter was $4.30 \pm 0.06 \mu\text{m}$ on the left and $4.48 \pm 0.10 \mu\text{m}$ on the right.

The average values of the diameter of the venules of the anterior wall were almost twice as high as the indicators for the exchange link of the hemomicrocirculatory bed, but were significantly greater than the similar indicators for arterioles (**Table 1**).

We established that the average values of the diameter of the arteries of the surface net of the inferior wall were $18.55 \pm 1.70 \mu\text{m}$ on the left and $18.62 \pm 1.38 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**). The obtained metric data indicate that the diameter of the studied vessels is almost 30% smaller than the average values for the anterior wall (**Table 1**).

The average diameter of the veins of the inferior wall was $21.72 \pm 1.49 \mu\text{m}$ on the left and $22.03 \pm 1.01 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**). A significant difference between the indicators of both sides has not been determined, but the diameter of the veins of the inferior wall was 30% smaller than the indicators for the anterior wall of the human frontal sinus (**Table 1**), as well as for arteries.

For the resistive link of the inferior wall of the hemomicrocirculatory bed, the average diameter values were $7.60 \pm 0.34 \mu\text{m}$ and $8.01 \pm 0.25 \mu\text{m}$ on the left and right, respectively (**Table 1**), which was also smaller than the value for the anterior wall of the human frontal sinus (**Table 1**).

The average diameter of somatic capillaries in the mucous membrane of the inferior wall of the human frontal sinus was $4.88 \pm 0.07 \mu\text{m}$ on the left and $4.73 \pm 0.12 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**), and was probably greater than the value for the anterior wall (**Table 1**).

Table 1 – The ratio of the morphometric parameters of the diameters of surface blood vessels and links of hemomicrocirculatory bed of all the walls of the human frontal sinus in a norme, μm

Indicator	Anterior wall		Inferior wall		Poterior wall		Septum	
	on the left (n=10)	on the right (n=10)	on the left (n=10)	on the right (n=10)	on the left (n=10)	on the right (n=10)	on the left (n=10)	on the right (n=10)
Diameter of arteries	27.58± ±3.07	26.77± ±3.17	18.55± ±1.70 *	18.62± ±1.38 *	10.72± ±0.35 * **	11.02± ±0.69 * **	17.59± ±0.09 * ***	18.06± ±0.69 * **
Diameter of arterioles	11.16± ±0.37	11.34± ±0.31	7.60± ±0.34 *	8.01± ±0.25 *	6.96± ±0.19 * **	6.56± ±0.35 * **	7.71± ±0.12 * ***	7.64± ±0.21 * ***
Diameter of capillaries	4.30± ±0.06	4.48± ±0.10	4.88± ±0.07 *	4.73± ±0.12 * _∞	3.89± ±0.08 * **	4.19± ±0.02 * **	4.82± ±0.06 * ***	4.91± ±0.11 * ***
Diameter of venules	7.63± ±0.08	7.57± ±0.09	8.34± ±0.05 *	8.46± ±0.13 *	8.82± ±0.16 * **	9.02± ±0.43 * **	8.62± ±0.21 *	8.76± ±0.32 *
Diameter of veins	33.09± ±1.64	32.97± ±1.56	21.72± ±1.49 *	22.03± ±1.01 *	15.42± ±0.46 * **	15.84± ±1.27 * **	23.34± ±0.62 * ***	23.11± ±0.74 * ***
Note: hereinafter – ∞ – $p < 0.05$ compared to the indicators for the opposite side.			Note: * – $p < 0.05$ compared to the values for the anterior wall.		Note: * – $p < 0.05$ compared to the values for the anterior wall; ** – $p < 0.05$ compared to the values for the inferior wall.		Note: * – $p < 0.05$ compared to the values for the anterior wall; ** – $p < 0.05$ compared to the values for the inferior wall; *** – $p < 0.05$ compared to the values for the posterior wall.	

The average values of the diameter of the venules of the inferior wall were equal to $8.34 \pm 0.05 \mu\text{m}$ on the left and $8.46 \pm 0.13 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**). Compared with the indicator for the anterior wall, we have found a probable difference – an excess of 10% (**Table 1**).

The average values of the diameter of the arteries of the surface net of the mucous membrane of the posterior wall of the human FS were $10.72 \pm 0.35 \mu\text{m}$ on the left and $11.02 \pm 0.69 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**).

When compared with the morphometric data given above, it was found that the diameter of the arteries in this area of the mucous membrane of the human frontal sinus was almost three times smaller than the values for the anterior wall (**Table 1**) and twice as much for the same indicator for the inferior wall (**Table 1**).

The average diameter of the posterior wall veins was $15.42 \pm 0.69 \mu\text{m}$ on the left and $15.84 \pm 1.27 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**). No probable difference between the values for the parties was found.

Compared with the metric data for the anterior and inferior wall veins, a negative difference of 50% and 25% was established, respectively (**Table 1**).

The average values of the diameter of the resistive link of the hemomicrocirculatory bed of the poste-

rior wall were $6.96 \pm 0.19 \mu\text{m}$ and $6.56 \pm 0.35 \mu\text{m}$ on the left and right, respectively (**Table 1**). Compared with the indicators of the diameters of the arterioles of the anterior and inferior walls of the human frontal sinus, the values were by 40% and 10% smaller, respectively (**Table 1**).

The average diameter of the capillaries of the mucous membrane of the posterior wall of the human frontal sinus on the left and right did not differ significantly and amounted to $3.89 \pm 0.08 \mu\text{m}$ and $4.19 \pm 0.02 \mu\text{m}$, respectively (**Table 1**). When compared with previously obtained morphometric data of other departments of the mucous membrane, it was probably by 10% and 20% lower than the values for the anterior and inferior wall, respectively (**Table 1**).

Morphometric indicators of the average diameter of venules in the mucous membrane of the posterior wall of the frontal sinus was equal to $8.82 \pm 0.16 \mu\text{m}$ on the left and $9.02 \pm 0.43 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**). Compared with the indicators for the anterior and inferior walls, the values were higher by 20% and 10%, respectively (**Table 1**).

The average values of the diameter of arteries in the lamina propria of the mucous membrane of the human FS septum were $17.59 \pm 0.09 \mu\text{m}$ on the left and $18.06 \pm 0.69 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**). When

compared with the above morphometric data regarding the diameters of the arteries of other walls, it was found that the diameter of the arteries in the mucous membrane of the human FS septum is by 30% significantly smaller than the indicators for the anterior wall (**Table 1**), probably did not differ from the similar indicator of the inferior wall (**Table 1**) and is statistically significantly greater by 70% than the diameter of the arteries of the posterior wall of the human frontal sinus (**Table 1**).

The average diameter of septal veins was $23.34 \pm 0.62 \mu\text{m}$ on the left and $23.11 \pm 0.74 \mu\text{m}$ on the right (**Table 1**). A probable difference between the values for the parties has not been established.

Compared with the metric data for the veins of the anterior wall the established negative difference was 30% (**Table 1**), compared with the indicator of the lower wall the difference is not reliable (**Table 1**), and the average values of the diameter of the veins of the frontal sinus septum exceed the corresponding value of the veins of the posterior wall by 50% (**Table 1**).

The average value of the diameter of arterioles in the lamina propria of the mucous membrane of the frontal sinus septum was $7.71 \pm 0.12 \mu\text{m}$ and $7.64 \pm 0.21 \mu\text{m}$ on the left and right, respectively (**Table 1**).

Compared with the indicators of the average diameter of the arterioles of the anterior and posterior walls of the human frontal sinus, the values were by 30% lower and 10% higher, respectively (**Table 1**). The indicator did not differ statistically significantly

from the values of the diameter of the arterioles on the inferior wall (**Table 1**).

The average diameter of the capillaries of the mucous membrane of the septum of the human frontal sinus on the left and right did not differ significantly and was $4.82 \pm 0.06 \mu\text{m}$ and $4.91 \pm 0.11 \mu\text{m}$, respectively (**Table 1**).

Thus, the severity of frontitis is due to the variability of the structure of the frontal sinuses (FS) and intranasal structures, which can be accompanied by the narrowing of the nasal passages and impaired ventilation of the paranasal sinuses [14], but the peculiarities of the microscopic structure of the mucous membrane of the indicated sinus are also important in this matter [4].

Conclusion. The blood supply of the mucous membrane of the human frontal sinus is provided by the vascular hemomicrocirculatory bed, in which we identified 2 main components: surface microvessels (arteries and veins), which provided epithelial trophism and a deep vascular net (arterioles, capillaries and venules), which was localized in the connective tissue of the lamina propria and was represented by arteries and veins.

Perspectives of further research. To investigate at the microscopic level the relationship between changes in morphometric indicators of surface blood vessels – arteries and veins, and links of the hemomicrocirculatory bed – arterioles, capillaries and venules in acute and chronic frontitis.

References

1. *Hostryi rynosynusyt: adaptovana klinichna nastanova, zasnovana na dokazakh* [Acute rhinosinusitis: an adapted evidence-based clinical guideline]. K: DETS MOZ Ukrayiny; 2016. 218 s. [Ukrainian]
2. Kazakovtsev VP, Kulikova OM, Anohina YaYu. Development of recommendations to reduce the incidence of chronic diseases of the mucous membrane of the nose, paranasal sinuses and pharynx. *Fundamentalni doslidzhennya*. 2013;7(1):96-100.
3. Pronina OM, Koptev MM, Vynnyk NI, Proskurnya SA, Filenko BM. Current view on the structure and function of the frontal sinus: literature review. *Wiad Lek*. 2018;71(6):1215-1218. PMID: 30267502
4. Serbin SI, Yeroshenko HA, Svintsyts'ka NL, Sovhyrya SM, Vynnyk NI. *Histo-topografichni osoblyvosti lobovoyi pazukhy lyudyny v normi* [Histo-topographic features of the frontal sinus of a normal person]. Monohraf. Poltava; 2019. 118 s. [Ukrainian]
5. Malkina-Pykh IG. Growing up in the crisis of adulthood: Handbook of a practical psychologist. 2005.416 p.
6. Belokon' SA, Vitko YuN, Tkachenko PI, Starchenko II, Hryn VH. Optimization of the study of structural elements of biological tissues on histotopographic sections. *Molodyi uchenyi*. 2014;15(74):134–7.
7. *Patent 112472 Ukraine*, MPK A61B 1/00, H01L 33/56 (2010.01). Sposib kompleksnoho morfolohichnoho doslidzhennya chervopodibnykh vidrostkiv lyudyny v epoksydniy smoli «Epon-812» [The method of complex morphological research of human worm-like appendages in epoxy resin «Epon-812» / Hryn VH, Sherstyuk OO, Starchenko II, Pryluts'kyi OK. (UA); zayavnik i vlasnik patentu VDNZU UMSA (UA). № u201512516; zayavl 18.12.15 ; opubl 26.12.16. Byul № 24/2016. [Ukrainian]
8. Kostilenko YuP, Boyko IV, Starchenko II. The method of making histological preparations, equivalent to half-thickness sections of a large viewing surface, for multi-purpose morphological studies. *Morfolohiya*. 2007;5: 94–6.
9. Lynn J. Rapid toluidine blue staining of Epon-embedded and mounted «adjacent» sections. *Am J Clin Path*. 1965;44:57–58. PMID: 14314220. doi: 10.1093/ajcp/44.1.57

10. Patent 75669 Ukraine, MPK G01N 1/30. Sposib zabarvlennya napivtonkykh zriziv [The method of staining semi-thin sections] / Shepit'ko VI, Yeroshenko HA, Yakushko OS. (UA); zayavnik i vlasnik patentu Shepit'ko VI, Yeroshenko HA, Yakushko OS. (UA). № u201206261; zayavl 24.05.12 ; opubl 10.12.12. Byul № 23/2012. [Ukrainian]
11. Yakushko OS, Shepit'ko VI, Yeroshenko HA. Polikhromnyy sposib zabarvlennya histolohichnykh preparativ [Polychrome method of staining histological preparations]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2013;3(39):61–64. [Ukrainian]
12. Avtandilov GG. *Medical morphometry*. 1990. 384 s.
13. Tanavalee C, Luksanapruksa P, Singhatanadgige W. Limitations of Using Microsoft Excel Version 2016 (MS Excel 2016) for Statistical Analysis for Medical Research. *Clin Spine Surg*. 2016;29(5):203–4. PMID: 27135620. doi: 10.1097/BSD.0000000000000382
14. Langille M, Walters E, Dziegielewska PT, Kotylak T, Wright ED. Frontal sinus cells: identification, prevalence, and association with frontal sinus mucosal thickening. *Am J Rhinol Allergy*. 2012 May-Jun;26(3):e107-10. PMID: 22643938. doi: 10.2500/ajra.2012.26.3774.

УДК 611.715.018.73

УЗАГАЛЬНЕНА МОРФОМЕТРИЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИННИХ КОМПОНЕНТІВ СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ УСІХ СТИНОК ЛОБОВОЇ ПАЗУХИ ЛЮДИНИ У НОРМІ

**Сербін С. І., Дубина С. О., Бондаренко С. В.,
Филенко Б. М., Коптев М. М., Пирог-Заказникова А. В.**

Резюме. Метою дослідження було отримання метричних даних – середнього діаметру поверхневих кровоносних судин – артерій і вен, та ланок гемомікроциркуляторного русла – артеріол, капілярів та венул у власній пластинці слизової оболонки усіх стінок лобової пазухи людини у нормі.

Матеріал і методи. Досліджено слизову оболонку лобової пазухи, отриману при патологоанатомічному розтині 110 людей обох статей, віком від 22 до 86 років, які померли від причин не пов'язаних з патологією приносних пазух. Забір матеріала здійснено згідно з міжнародними нормами проведення біологічних досліджень за участю людини. Застосований метод забарвлювання гістологічних препаратів напівтонких зрізів поліхромним барвником, з подальшим статистичним опрацюванням отриманих морфометричних даних.

Результати дослідження показали, що середній діаметр просвіту резистивної і ємнісної ланок гемомікроциркуляторного русла є найбільшим в слизовій оболонці передньої стінки лобової пазухи людини (відповідно $11,16 \pm 0,37$ зліва / $11,34 \pm 0,31$ справа мкм ($p < 0,05$) та $7,63 \pm 0,08$ зліва / $7,57 \pm 0,09$ справа мкм), найменшим – в складі слизової оболонки задньої стінки (відповідно $6,96 \pm 0,19$ зліва / $6,56 \pm 0,35$ справа мкм та $8,82 \pm 0,16$ зліва / $9,02 \pm 0,43$ справа мкм ($p < 0,05$)). У визначеній ділянці виявляються обмінні гемомікросудини з найменшим діаметром – $3,89 \pm 0,08$ зліва та $4,19 \pm 0,02$ справа мкм ($p < 0,05$). Найширші капіляри визначені в складі слизової оболонки нижньої стінки лобової пазухи – $4,88 \pm 0,07$ зліва та $4,73 \pm 0,12$ справа мкм ($p < 0,05$).

Висновки. Кровопостачання слизової оболонки лобової пазухи людини забезпечує судинне гемомікроциркуляторне русло, в якому було виділено 2 основні компоненти: поверхневі мікросудини (артерії та вени), що забезпечують трофіку епітелію, та глибоку судинну сітку (артеріоли, капіляри та венули), яка локалізувалася в сполучній тканині lamina propria, і була представлена артеріями та венами.

Ключові слова: людина, лобова пазуха, слизова оболонка, гемомікроциркуляторне русло, поверхневі мікросудини, морфометричний метод.

ORCID and contributionship:

Serhiy I. Serbin : 0000-0003-4162-9377 ^{A,B,D,F}

Serhiy O. Dubyna : 0000-0003-0721-0855 ^{C,E}

Stanislav V. Bondarenko : 0000-0002-6554-0724 ^{B,D}

Borys M. Filenko : 0000-0002-8659-2267 ^{B,C}

Mykhaylo M. Kopcev : 0000-0002-3726-8911 ^{D,F}

Anhelina V. Pyroh-Zakaznikova : 0000-0001-9070-1588 ^{D,E}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Serhiy I. Serbin

Donetsk National Medical University,

Human Anatomy Department

27, Pryvokzalna Str., Lyman 84404, Ukraine

tel: +380508572012, e-mail: tachserg@i.ua

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

Стаття надійшла 07.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.062

УДК 618.14-008.6-616.441-002

Алексєєва О. С., Лазуренко В. В.

ОСОБЛИВОСТІ СОМАТИЧНОГО ТА ГІНЕКОЛОГІЧНОГО СТАТУСУ ЖІНОК З АНОМАЛЬНИМИ МАТКОВИМИ КРОВОТЕЧАМИ, ХВОРИХ НА АУТОІМУННИЙ ТИРЕОЇДИТ

Харківський національний медичний університет,
Харків, Україна

Мета – визначити особливості соматичного та гінекологічного статусу жінок з аномальними матковими кровотечами, хворих на аутоімунний тиреоїдит.

Матеріали та методи. Обстежено 120 жінок репродуктивного віку, з яких 90 хворих з аномальними матковими кровотечами та 30 жінок без гінекологічної патології (контрольна група). Пацієнтки з основної групи були розподілені на 2 клінічні групи: 60 жінок з аутоімунним тиреоїдитом увійшли в основну групу та 30 жінок без ознак патології щитоподібної залози склали групу порівняння. Проведено дослідження та проаналізовані результати анамнестичних даних, соматичного та гінекологічного статусу, клініко-лабораторних та ультразвукових обстежень, консервативне та оперативне лікування.

Результати. В результаті аналізу даних анамнезу хворих основної групи виявлена спадкова схильність до захворювань щитоподібної залози у найближчих родичів кожної п'ятої пацієнтки з аутоімунним тиреоїдитом. Серед супутньої гінекологічної патології такі захворювання, як лейоміома матки, ендометріоз різної локалізації, гіперплазія ендометрія, зустрічалися частіше у пацієнток з матковими кровотечами у поєднанні з аутоімунним тиреоїдитом (38,3%).

У жінок з аномальними матковими кровотечами без аутоімунного тиреоїдиту супутньої патології було вдвічі менше, ніж у групі, які страждають на вказане захворювання щитоподібної залози.

Нерегулярний менструальний цикл зустрічався вдвічі частіше у жінок з аномальними матковими кровотечами на тлі аутоімунного тиреоїдиту, ніж у жінок без супутнього захворювання щитоподібної залози – у 8 (13,3%) та 2 (6,7%) жінок відповідно.

Аналіз особливостей генеративної функції дозволив виявити статистично значуще переважання жінок з первинним безпліддям (13,3%),

вторинне безпліддя зустрічалось майже вдвічі частіше та було діагностовано 20% жінок. Майже кожна третя жінка з аномальними матковими кровотечами та аутоімунним тиреоїдитом мала репродуктивні втрати в анамнезі (35%). У 16,7% пацієнток виявлено звичне невиношування вагітності. У 3,33% в анамнезі була позаматкова вагітність.

Висновок. Аналіз соматичних захворювань у жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит, демонструє їх вплив на розвиток гінекологічної патології, особливо порушень менструального циклу, зокрема аномальних маткових кровотеч, що потребує пошуку новітніх підходів до їх лікування та профілактики.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, аутоімунний тиреоїдит, соматична патологія.

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

Вступ. Патологія тиреоїдної системи посідає одне з провідних місць серед екстрагенітальних захворювань жінок репродуктивного віку, тому що стан щитоподібної залози має безпосередній вплив на функцію статевих систем жінки [1]. Дослідження останніх років свідчать, що функціональні розлади репродуктивної системи з дисбалансом статевих гормонів та гонадотропінів можуть бути фактором розвитку патології щитоподібної залози [2, 3]. З іншого боку, патологія щитоподібної залози у пацієнток з гінекологічними захворюваннями зустрічається значно частіше, ніж у здорових жінок.

В останні роки суттєво збільшилася частота аномальних маткових кровотеч (АМК) у жінок

репродуктивного віку на тлі екстрагенітальної патології [4, 5, 6]. Незважаючи на значну кількість наукових досліджень з проблем АМК, питання особливостей соматичного та гінекологічного анамнезу, клінічних проявів АМК у жінок з патологією щитоподібної залози потребує більш глибокого вивчення для подальшого розроблення методів їх профілактики.

Мета дослідження – визначити особливості соматичного та гінекологічного статусу жінок з аномальними матковими кровотечами, хворих на аутоімунний тиреоїдит.

Матеріали та методи дослідження. Обстежено 120 жінок репродуктивного віку, з яких 90 хворих на АМК та 30 жінок без гінекологічної патології (контрольна група). Дослідження проведено в гінекологічному відділенні КНП ХОР «Харківська обласна клінічна лікарня» протягом 2019-2022 рр.

Пацієнтки з АМК були розподілені на 2 клінічні групи: 60 жінок з аутоімунним тиреоїдитом увійшли в основну групу та 30 жінок без ознак патології ЩЗ склали групу порівняння. Проведено дослідження та проаналізовані результати анамнестичних даних, соматичного та гінекологічного статусу, клініко-лабораторних та ультразвукових обстежень, консервативне та оперативне лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі учасниці були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні»; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнтів.

Статистична обробка отриманих даних виконана за допомогою програми "Statistica 6.0".

Результати дослідження та їх обговорення.

Вивчено клініко-анамнестичні та лабораторні дані 120 пацієнток, зокрема, основної групи (50%), групи порівняння (25%) та контрольної групи (25%). Середній вік обстежених жінок з коливався від 20 до 49 років, у жінок з АМК він складав $35,5 \pm 3,4$ років, в жінок з АМК та АІТ становив $32,9 \pm 2,5$ років. Вік пацієнток, в яких причиною АМК була лейоміома матки з субмукозною локалізацією вузла, був приблизно однаковий і в середньому склав $42,6 \pm 3,8$ років. Жінки, включені до групи контролю, були у віці від 19 до 45 років (у середньому $30,7 \pm 1,9$ років).

За результатами дослідження було встановлено, що 82 (68,3%) усіх пацієнток проживали в

межах обласного (м. Харків) та районних центрів, 38 (31,7%) жінок мешкали у сільській місцевості.

Аналіз соціального статусу жінок показав, що 23 (19,2%) жінки не працювали, 72 (60%) обстежених були службовцями, працювали на виробництві 15 (12,5%), були студентками навчальних закладів 10 (8,3%) жінок.

З 60 хворих жінок на аутоімунний тиреоїдит у 29 (48,33%) жінок зберігався еутиреоз, у 28 (46,66%) – був субклінічний гіпотиреоз, у 3 (5,01%) – маніфестний гіпотиреоз. Всі хворі з субклінічним та маніфестним гіпотиреозом отримували тироксин у добовій дозі від 50 мкг до 100 мкг. При вивченні анамнезу захворювання щитоподібної залози, встановлення діагнозу АІТ чи поява симптоматики коливалася в широких межах: від 9 місяців до 15 років. В результаті аналізу даних анамнезу хворих основної групи виявлена спадкова схильність до захворювань щитоподібної залози у найближчих родичів кожної п'ятої пацієнтки з АІТ. Серед супутньої гінекологічної патології такі захворювання, як лейоміома матки, ендометріоз різної локалізації, гіперплазія ендометрія, зустрічалися частіше у пацієнток з матковими кровотечами у поєднанні з АІТ (38,3%). Крім того, фіброзно-кістозна мастопатія також відзначалася майже вдвічі частіше у пацієнток з АМК на тлі АІТ (25%), ніж у групі без патології ЩЗ, що може бути обумовлене гормональною залежністю вищезазначених захворювань, та є предиктором щодо розвитку спадкової ендокринної дисфункції і більшої сприйнятливості репродуктивної системи до екзо- та ендогенних факторів.

При вивченні соматичного статусу пацієнток з АМК у поєднанні з АІТ відзначено значуще переважання коморбідної соматичної патології (**табл. 1**). Майже у половини усіх пацієнток зустрічалися хронічні запальні захворювання носоглотки та дихальних шляхів (тонзиліти, ларинго-трахеїти, бронхіти).

Виявлено, що у пацієнток з АМК на тлі АІТ ця патологія зустрічалася майже вдвічі частіше (46,7%) ніж у жінок без аутоімунного тиреоїдиту. Серед соматичної патології часто виявляли захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, ішемічна хвороба серця, пролапс мітрального клапана). Гіпертонічну хворобу I та II ст. діагностовано у 28,3% всіх досліджуваних. У жінок з АМК на тлі АІТ відмічалось переважання цієї патології майже у чотири рази в порівнянні з хворими на АМК. На другому місці за частотою знаходилися захворювання травного тракту (хронічні гастрити, панкреатити, холецистити, дискінезії жовчовивідних шляхів) - ними страждала майже чверть жінок, однак у поєднанні з АІТ цей показник був дещо вищим, на відміну від жінок, які не мали патології ЩЗ.

Таблиця 1 – Соматична патологія в жінок з АМК

Екстрагенітальна патологія	АМК (n =30)		АМК + АІТ (n =60)		Контрольна група (n =30)	
	n	%	n	%	n	%
Захворювання дихальних шляхів	11	36,6	28	46,7***	8	26,7
Захворювання серцево-судинної системи	8	26,7*	25	41,7***	1	3,3
Захворювання ШКТ	7	23,3*	15	25*	1	3,3
Захворювання печінки та ЖВШ	8	26,7*	13	21,6*	1	3,3
Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок	4	13,3	5	8,3	-	-
Захворювання сечовидільної системи	7	23,3*	8	13,3***	2	6,7
Фіброзно-кістозна мастопатія	5	16,7	15	25**	-	-
Ожиріння	6	20	13	21,7	-	-
Анемія	5	16,7	18	30	-	-
Поєднана патологія	9	30	22	36,6	2	6,7

Примітки: * - у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$); ** - у порівнянні з хворими на АМК ($p < 0,05$)

У кожної сьомої пацієнтки були виявлені проблеми з сечовидільною системою (хронічний цистит, пієлонефрит, сечокам'яна хвороба), Анемія зустрічалася у 19,2%, слід відзначити, що анемія була майже у 1,5 разів частіше у жінок, що мали маткові кровотечі на тлі АІТ (30%). Варикозна хвороба вен нижніх кінцівок виявлена у 13,3% хворих на АМК та у 8,3% випадків при наявності АІТ. Ожиріння зустрічалося у обох групах жінок у майже у рівній мірі (20% та 21,7%).

Серед жінок із 2-3 супутніми захворюваннями найчастіше зустрічалися наступні поєднання: гіпертонічна хвороба та ожиріння (13%); гіпертонічна хвороба, хронічний панкреатит, варикозне розширення вен нижніх кінцівок (7%), хронічний пієлонефрит, фіброзно-кістозна мастопатія. У кожної третьої пацієнтки спостерігалось поєднання ожиріння, хвороб печінки та гіпертонічної хвороби. Слід відзначити, що у жінок з АМК без АІТ супутньої патології було вдвічі менше, ніж у групі, які страждають на АІТ.

При дослідженні менструальної функції пацієнток ми оцінювали вік менархе, регулярність та тривалість менструального циклу (МЦ), характер менструацій та порушення МЦ

(табл. 2). При зборі анамнестичних даних виявлено, що вік настання менархе у пацієнток основної групи з наявністю АМК як з АІТ, так і без патології щитоподібної залози варіював від 11 до 15 років. У контрольній групі жінок вік настання менархе також був від 11 до 16 років, та майже не мав відмінностей від основної групи. Даних за початок менархе раніше 11 років не виявлено у жодному випадку, а пізніше 14 років - у 18,3% обстежених жінок. З представлених даних випливає, що середній вік настання менархе у обстежених нами жінок дорівнював $13,5 \pm 1,2$ років, достовірної різниці у віку початку менархе між основною групою та групою порівняння не визначено.

Виявлено, що майже у половини обстежених жінок відзначається 25-30-денна тривалість менструального циклу (47,5%), у групі пацієнток з АМК 10 (33,3%) жінок мали тривалість менструального циклу в межах від 18 до 24 днів та 14 (46,7%) жінок - 25-30-денний менструальний цикл, а у групі жінок з АМК на тлі АІТ ці показники склали 35% та 40% відповідно.

Таблиця 2 – Особливості менструального циклу обстежених жінок

Показники	АМК (n=30)		АМК + АІТ (n=60)		Контрольна група (n=30)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>Вік початку менархе</i>						
11-12 років	5	16,7	9	15	4	13,3
13-14 років	19	63,3	40	66,7	21	70
15-16 років і пізніше	6	20	11	18,3	5	16,7
M±m	13,5±1,2		13,5±1,4		13,6±1,1	
<i>Тривалість циклу (днів)</i>						
18-24	10	33,3	21	35*	4	13,3
25-30	14	46,7	24	40*	19	63,3
31-34	4	13,3	6	10*	7	23,3
> 35	-	-	1	1,7	-	
Нерегулярні	2	6,7	8	13,3	-	
M±m	26,1±2,3		25,8±1,6		27,8±2,1	
<i>Менструальні виділення</i>						
Мізерні	2	6,7	10	16,7*	2	6,7
Помірні	24	80	27	45***	28	93,7
Рясні	4	13,3	23	38,3**	-	-

Примітки: * – у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$); ** – у порівнянні з хворими на АМК ($p < 0,05$)

Середня тривалість менструального циклу у жінок з АМК склала $26,1 \pm 2,3$ днів, у пацієнток з супутньою патологією ЩЗ – $25,8 \pm 1,6$ днів, це свідчить про те, що достовірних даних у різниці тривалості менструального циклу між групами пацієнток лише з матковими кровотечами та у поєднанні з АІТ не було. У групі контролю середня тривалість МЦ склала $27,8 \pm 2,1$ днів. Лише 1 (0,8%) жінка з когорти обстежених відмічала тривалість МЦ 35 днів, та відносилася до групи пацієнток з патологією ЩЗ. При аналізі отриманих даних, були виявлені порушення менструального циклу різного характеру. Нерегулярний менструальний цикл зустрічався вдвічі частіше у жінок з АМК на тлі АІТ, ніж у жінок без супутнього захворювання ЩЗ, був виявлений у 8 (13,3%) та 2 (6,7%) жінок відповідно. Нерідко, жінки пред'являли скарги на нерегулярний менструальний цикл, які зустрічалися у переважній більшості в пацієнток з АМК на тлі АІТ, періодичне вкорочення тривалості менструального циклу (на 8-10 днів) зустрічалися у жінок обох груп з однаковою частотою.

Відзначено, що скудні менструації (опсоолігоменорея) зустрічалися у кожної шостої пацієнтки з аутоімунним ураженням ЩЗ – 10 (16,7%) жінок, на відміну від 6,7% пацієнток без АІТ. Слід зазначити, що у групі пацієнток з патологією ЩЗ майже кожна третя відмічала рясні менструації (гіперполіменорея), зі згортками, що в деяких випадках призводили до вторинної анемії – 38,3%, у групі жінок без супутнього ураження ЩЗ, рясні менструації зустрічались у 2,9 разів менше – 13,3% та мали помірні кров'янисті виділення у 80%. У групі контролю помірні менструації відмічали 28 (93,7%) жінок, мізерні – 2 (6,7%), скарг на рясні менструальні виділення не було. Таким чином, відсутність різниці між віком початку менструації у жінок з АМК та АМК на тлі АІТ може свідчити про більш пізній початок змін гормональних параметрів щитоподібної залози та маніфестації АІТ. Однак такі скарги, як затримка менструацій або навпаки вкорочення тривалості менструального циклу, мізерні та рясні менструації відмічені переважно у жінок з АІТ, що опосередковано визначає роль тиреоїдної дисфункції у розвитку порушень менструального циклу.

Відомо, що не останню роль у координації гормонального дисбалансу відіграє щитоподібна залоза, дисфункція якої у вигляді аутоімунних процесів призводить до порушень в роботі репродуктивної системи [7].

Під час дослідження анамнестичних даних, щодо репродуктивної функції ви-

значено, що кількість вагітностей була майже однакова у всіх обстежених пацієнток: з АМК, з АМК на фоні АІТ та в контрольній групі, і дорівнювала $3,8 \pm 0,46$; $3,1 \pm 0,62$; $3,4 \pm 0,48$ відповідно (табл. 3). У переважній більшості жінок з АМК на фоні АІТ (85%) були одна та більше вагітностей, з яких одними пологами закінчилися вагітності у 37 жінок, двома та більше – у 11, що склало 61,7% та 18,3% відповідно. 33,3 % жінок мали первинне або вторинне безпліддя, тобто майже кожна третя жінка з АІТ мала проблеми з настанням вагітності при регулярному статевому житті без контрацепції, за умов, що чоловік обстежений та здоровий.

Аналіз особливостей генеративної функції дозволив виявити статистично значуще переважання жінок з первинним безпліддям (13,3%), вторинне безпліддя зустрічалось майже вдвічі частіше та було діагностовано 20% жінок. Майже кожна третя жінка з АМК та АІТ мала репродуктивні втрати в анамнезі (35%). У 16,7% пацієнток виявлено звичне невиношування вагітності. У 3,33% в анамнезі була позаматкова вагітність. Також слід зазначити, що в анамнезі досліджуваних жінок виявлена велика кількість штучних абортів – у 70% жінок. У більшості випадків штучні аборти були у терміні вагітності до 6 тижнів, та проведені за власним бажанням респонденток, однак відомо, що аборт є стресовим фактором, який може спровокувати розвиток АІТ або погіршити його перебіг. Одними пологами закінчилися 43,3% вагітностей. Слід зазначити, що у групі пацієнток з АМК без патології ЩЗ із 28 жінок, що мали вагітності, майже у половини (46,7%) було 2 або більше пологів, цей показник був в 2,5 рази нижче у жінок з супутньою патологією ЩЗ. Кількість штучних абортів у жінок

Таблиця 3 – Репродуктивна функція обстежених жінок

Показник		АМК (n=30)		АМК + АІТ (n=60)		Контрольна група (n=30)	
		абс	%	абс	%	абс	%
Вагітності	0	2	6,7	9	15	1	
	1	9	30	15	25	10	33,3
	≥2	19	63,3	36	60	19	63,3
Аборти	0	7	23,3	15	25	17	56,7
	1	13	43,3	19	31,7	8	
	≥2	8	26,7	23	38,3	4	13,3
Самовільні викидні	0	24	80	30	50	27	90
	1	3	10	11	18,3	1	3,3
	≥2	2	6,7	10	16,7	0	0
Пологи	0	3	10	12	20	2	3,3
	1	13	43,3	37	61,7	13	43,3
	≥2	14	46,7	11	18,3	15	50
Безпліддя	I	2	6,7	8	13,3	-	-
	II	3	10	12	20	-	-

з АІТ та без – була однаковою. При порівнянні отриманих даних, звертає на себе увагу той факт, що кількість самовільних викиднів у групі жінок з АМК була майже у 2 рази меншою, ніж у групі жінок з АМК на тлі АІТ, при майже однаковій кількості штучних абортів у обох групах.

Необхідно відзначити, що частина пацієнток 8 (13,8%) через 3-6 місяців після пологів відзначала дебют АІТ. Це можна пояснити тим, що під час вагітності відбуваються суттєві зміни у функції ЩЗ [8]. Підвищення рівня естрогенів викликає збільшення рівня тироксинзв'язуючого глобуліну, кількість зв'язаних тиреоїдних гормонів, β -ХГЛ, також збільшується, що має властивості ТТГ, який дещо збільшує рівень вільного Т4, що за принципом зворотного зв'язку пригнічує синтез ТТГ [9,10,11]. Виникає стан гіпертироксинемії або гестаційний транзиторний тиреотоксикоз. Вже на початкових стадіях гіперплазії щитоподібної залози розвиваються типові для субклінічного гіпотиреозу зміни гормонопоезу, що в подальшому викликає розлади репродуктивної функції, а саме сприяє безпліддю, самовільним викидням, звичним невиношуванням вагітностей та розвитком гіперпластичних процесів ендометрія [12].

Проаналізувавши гінекологічний анамнез, тривалість захворювання на АМК, етапи диспансерного спостереження та лікування, нами встановлено, що у більшості пацієнток обох груп з АМК та АМК+АІТ тривалість захворювання становила до 3 місяців. Тривалість захворювання від 3 до 6 міс. у вищезазначених групах у середньому склала $3,2 \pm 1,2\%$ та $3,7 \pm 1,5\%$, відповідно ($p > 0,05$) (табл. 4). Порушення менструального циклу відмічали 45 пацієнток (75%) з АМК на тлі АІТ та 20 жінок (66,7%) без патології ЩЗ. У структурі переважали АМК за типом міжменструальних кровотеч або кровомазання до та після менструації – 38 випадків (63,3 %) та 14 випадків (46,7%) з АІТ та без,

відповідно. Це означає, що майже для кожної другої жінки, основною причиною звернень до лікаря-гінеколога стає порушення менструального циклу у вигляді кров'янистих виділень з піхви, дещо частіше ця скарга зустрічається у жінок з порушеною функцією ЩЗ. 15 жінок (25%) з АІТ та 9 пацієнток без, пред'являли скарги на рясні менструації (зазвичай тривалістю до 8 днів), гіпоменструальний синдром та аменореї – дані скарги не входили до плану нашої роботи, а жінки з даними симптомами у дослідження не залучали. Больовий синдром у вигляді періодичного ниючого болю внизу живота або у поперековій ділянці непокоїв майже половину обстежених жінок I та II груп, та склав 46,7% (28 жінок) та 50% (15 жінок) відповідно. Синдром хронічного тазового болю відмітили у кожній четвертій пацієнтки з аутоімунним ураженням ЩЗ – 15 (25 %), та у 13,3% (4 пацієнток) без АІТ. У групі контролю на розлади МЦ вказали у 10,0 % спостереженнях.

Аналіз проведених спостережень підтверджує роль преморбідного дисбалансу в системі регуляції менструальної та репродуктивної функцій, що вимагає оптимізації діагностичного алгоритму та лікувальних заходів.

Під час ультразвукового обстеження у пацієнток усіх груп виявлено супутню патологію ендометрія, які у переважній більшості були поєднаними. У 48 (80%) пацієнток з АМК на тлі АІТ діагностовано гіперплазію ендометрія (ГЕ). Поєднання гіперплазії ендометрія та поліпа чи поліпів ендометрія та цервікального каналу зустрічались майже у кожній третій жінки (35,3%) з матковими кровотечами, що мали патологію ЩЗ. У групи жінок без порушень функції ЩЗ, гіперплазія ендометрія зустрічалась у 1,3 рази менше, та дорівнювала 63,3%, серед яких поєднання гіперплазії ендометрія та поліпа ендометрія зустрічалась частіше у 1,6 разів – 56,7% ($p < 0,05$). Що стосується

гіперпроліферативних процесів, зокрема лейоміома матки, аденоміоз та ГЕ, в різних варіантах виявлялася дещо частіше у хворих з АІТ. Поєднання ГЕ з лейоміомою виявлене у 25 жінок (45%), що майже у 2,5 рази частіше ніж у жінок без АІТ (16,7%); комбінація ГЕ з аденоміозом у жінок з АІТ склала 36,7%, а у пацієнток лише з АМК цей показник дорівнював 25%, у 20% випадків АМК+АІТ зустрічались поєднання ГЕ, лейоміоми та аденоміозу. У групи жінок без тиреоїдної патології таке

Таблиця 4 – Особливості захворювання обстежених жінок

Показник		АМК (n=30)		АМК + АІТ (n=60)		Контрольна група (n=30)	
		абс	%	абс	%	абс	%
Тривалість скарг	< 3 міс	11	36,7	26	43,3	-	-
	3-6 міс.	15	50	24	40	-	-
	≥ 6 міс	4	13,3	10	16,7	-	-
Порушення МЦ	Міжменструальні кров'янисті виділення до та після менструації	14	46,7	38	63,6	-	-
	Рясні та тривалі менструації	9	30	15	25	-	-
Больовий синдром		15	50	28	46,7	3	10

поєднання зустрічалось майже вдвічі рідше – 13,3% ($p < 0,05$).

Також однією з причин АМК було поєднання поліпа ендометрія з лейоміомою матки, що зустрічалось у кожної 10 пацієнтки без АІТ, та майже у кожної четвертої жінки з дисфункцією ЩЗ. Частка жінок, що мали поліп ендометрія у поєднанні з аденоміозом склала 24,4% обстежених I та II груп, більшість з яких мали патологію ЩЗ, на відміну від жінок з нормальною функцією ЩЗ та склала 31,5% та 10% відповідно. Випадки, коли причиною АМК була лейоміома матки з субмукозною локалізацією вузла (0, 1 або 2 типи, розмірами до 3 см в діаметрі) склали в загальній кількості 16,7%, та зустрічались у 8 жінок з АМК+АІТ, що становило 13,3%, та лише у 2 жінок без супутнього захворювання тиреоїдної системи, що склало 6,7%. Випадки аномалій розвитку внутрішніх статевих органів та внутрішньоматкових синехій зустрічались вкрай рідко (1,7%) та були у групі жінок з патологією ЩЗ.

Отримані результати обумовили підвищену кількість оперативних втручань на органах малого тазу у пацієнток з АМК та АІТ (33,3 %) порівняно з групою лише з АМК (26,7%; $p < 0,05$), зокрема оперативні втручання на додатках матки склали 70% у пацієнток з АІТ та 44,4% без патології ЩЗ. Серед доброякісних та ретенційних утворень яєчників у пацієнток досліджуваних груп найчастіше зустрічались функціональні кісти – 35% та 22,2% у жінок з АІТ та без, відповідно, ендометріодні кісти – 20% та 10% відповідно. Структурні зміни яєчничкової тканини, характерні для СПКЯ, були верифіковані в основному у пацієнток з АІТ (15%), що пов'язано з обмінно-ендокринними особливостями патогенезу гіперпроліферативних процесів та збільшує їх ризик у 1,5 раза. Також спостерігалось збільшення кількості малих оперативних втручань – зокрема на шийці матки у пацієнток з АМК на фоні АІТ та без були майже однаковими – 30% в обох групах.

Слід відмітити, що у опрацьованій медичній документації незалежно від наявності патології ЩЗ, найбільш частими скаргами у жінок з патологією ендометрія у вигляді поліпа ендометрія, як ізольованого, так і у поєднанні, були ниючий біль внизу живота (85%), міжменструальні кров'яністі

виділення (45%) та поєднання даних скарг. Основними скаргами, що виникали у 78% випадків при лейоміомі матки з субмукозною локалізацією вузла були рясні (середній об'єм крововтрати склав $248 \pm 8,4$ балів проти $54,6 \pm 3,3$ балів у контрольній групі ($p < 0,05$)) та тривалі кровотечі, що у 30% призводили до вторинної анемії. Оцінка вікового статусу усіх обстежених дозволила відмітити зростання з віком частоти гіперплазії ендометрія та лейоміоми матки, що можна пов'язати із гормональною перебудовою у пременопаузальному періоді, а також зі збільшенням частки екстрагенітальних захворювань та їх коморбідністю.

Поєднання дисфункції ЩЗ зі структурними змінами ендометрія опосередковано визначає роль патології ЩЗ у розвитку гіперпластичних процесів органів репродуктивної системи [13]. Порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової системи, гормонозалежні гінекологічні хвороби разом із екстрагенітальною патологією відіграють вирішальну роль у розвитку гіперпластичних процесів ендометрію [14]. Відносна та/або абсолютна гіперестрогенія, як ланка єдиного патогенетичного ланцюга проліферативних процесів погоджує вірогідність поєднання поліпу ендометрія, гіперплазії ендометрія, лейоміоми, аденоміозу та патології щитоподібної залози. Відомості про перебіг АМК у жінок з тиреоїдною дисфункцією нечисельні, однак в літературі описані відхилення від норми функціонального стану щитоподібної залози у випадку патологічних змін ендометрія, що говорить про можливе взаємне обтяження гінекологічних та ендокринних захворювань [15].

Висновок. Аналіз соматичних захворювань у жінок, хворих на аутоімунний тиреоїдит, демонструє їх вплив на розвиток гінекологічної патології, особливо порушень менструального циклу, зокрема аномальних маткових кровотеч, що потребує пошуку новітніх підходів до їх лікування та профілактики.

Перспектива подальших досліджень. Подальші дослідження будуть спрямовані на визначення впливу рівня гормонів щитоподібної залози патології на результати лікування пацієнток з аномальними матковими кровотечами.

References

1. Taylor PN, Albrecht D, Scholz A, Gutierrez-Buey G, Lazarus JH, Dayan CM, et al. Global epidemiology of hyperthyroidism and hypothyroidism. *Nat Rev Endocrinol*. 2018;14(5):301-16. PMID: 29569622. doi: 10.1038/nrendo.2018.18
2. Joshi BR, Rizal S, Subedi S. Thyroid Dysfunction in Patient with Abnormal Uterine Bleeding in a Tertiary Hospital of Eastern Nepal: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2021;59(239):635-9. PMID: 34508505. PMCID: PMC9107865. doi: 10.31729/jnma.6487
3. Andriets' OA, Yuz'ko OM, Tsysar YuV. Asotsiatsiia hennoho polimorfizmu z menorahiiamy, poiednanyy z ty-reoidnoiu patolohiiei [Association of gene polymorphism with menorrhagia associated with thyroid pathology]. *Reprod Endokrynol*. 2020;6:73-4. [Ukrainian]. doi: 10.18370/2309-4117.2020.56.73-77

4. Benetti-Pinto CL, Japur de Sá Rosa-E-Silva AC, Yela DA, Soares Júnior JM. Abnormal Uterine Bleeding. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2017;39(7):358-68. PMID: 28605821. doi: 10.1055/s-0037-1603807
5. Marnach ML, Laughlin-Tommaso SK. Evaluation and Management of Abnormal Uterine Bleeding. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(2):326-35. PMID: 30711128. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.12.012
6. Verma K, Verma S, Rajoria L. A cross sectional study to evaluate the relation between thyroid disorders and abnormal uterine bleeding in reproductive age group. *Indian J Obstetr Gynecol Res*. 2019;6(2):177-180. doi: 10.18231/j.ijogr.2019.041
7. Thakur M, Maharjan M, Tuladhar H, Dwa Y, Bhandari S, Maskey S, et al. Thyroid Dysfunction in Patients with Abnormal Uterine Bleeding in a Tertiary Care Hospital: A Descriptive Cross-sectional Study. *JNMA J Nepal Med Assoc*. 2020;58(225):333-7. PMID: 32538929. PMCID: PMC7654461. doi: 10.31729/jnma.5033
8. Munro M G. Practical aspects of the two FIGO systems for management of abnormal uterine bleeding in the reproductive years. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2017;40:3-22. PMID: 27836285. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.09.011
9. Khafaga A, Goldstein SR. Abnormal Uterine Bleeding. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(4): 595-605. PMID: 31677744. doi: 10.1016/j.ogc.2019.07.001
10. Annaldasula A, Gouroju S. Consideration of thyroid dysfunction for menstrual abnormalities in premenopausal women. *Int J Integrat Med Scien*. 2018;5(6):650-4. doi: 10.16965/ijims.2018.116
11. Mendes D, Alves C, Silverio N, Marques F. B. Prevalence of Undiagnosed Hypothyroidism in Europe: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Eur Thyroid J*. 2019;8(3):130-143. PMID: 31259155. PMCID: PMC6587201. doi: 10.1159/000499751
12. Yuzko OM. Porushennya funktsiya shchytovidnoyi zalozy v zhink iz bezplidnyam ta anomalnymy matkovymy krovotechamy [Dysfunction of the thyroid gland in women with infertility and abnormal uterine bleeding]. *Klin Eksp Med*. 2018;17(3):109-12. [Ukrainian]. doi: 10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.142
13. Deshmukh PY, Boricha BG, Pandey A. The association of thyroid disorders with abnormal uterine bleeding. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol*. 2015;4(3):701-8. doi: 10.18203/2320-1770.ijrcog20150077
14. Barya S, Goyal S, Maheshwari S. Evaluation of Thyroid Dysfunction in Abnormal Uterine Bleeding. *Int J Health Clin Res*. 2021;4(2):142-4. PMID: 32028485. doi: 10.1097/AOG.0000000000003693
15. Tehseen M, Naushaba R, Syed FU, Shahla AM. Abnormal uterine Bleeding in Patient Having Thyroid Dysfunction. *Int J Multidiscipl Curr Res*. 2020;8:196-200. doi: 10.14741/ijmcr/v.8.2.7

UDC 618.14-008.6-616.441-002

**Peculiarities of Somatic and Gynecological Status
of Women with Abnormal Uterine Bleeding with Autoimmune Thyroiditis
Alekseeva O. S. Lazurenko V. V.**

Abstract. The purpose of the study was to determine the peculiarities of somatic and gynecological status of women with abnormal uterine bleeding, who have autoimmune thyroiditis.

Materials and methods. 120 women of reproductive age, of whom there were 90 patients with abnormal uterine bleeding and 30 women without gynecological pathology (control group), were examined. Patients from the main group were divided into 2 clinical groups: 60 women with autoimmune thyroiditis were included in the main group and 30 women without signs of thyroid gland pathology made up the comparison group. The research was conducted and the results of anamnestic data, somatic and gynecological status, clinical laboratory and ultrasound examinations, conservative and operative treatment were analyzed. The study was conducted in the gynecological department of the Communal Non-Commercial Enterprise of the Kharkiv Regional Council "Kharkiv Regional Clinical Hospital" during 2019-2022. Statistical processing of the obtained data was performed using the "Statistica 6.0" program.

Results and discussion. As a result of the analysis of the anamnesis data of the patients of the main group, a hereditary predisposition to thyroid gland diseases was revealed in the closest relatives of every fifth patient with autoimmune thyroiditis. Among the concomitant gynecological pathology, such diseases as uterine leiomyoma, endometriosis of various localization, endometrial hyperplasia were more common in patients with uterine bleeding in combination with autoimmune thyroiditis (38.3%). In addition, fibrocystic mastopathy was also observed almost twice as often in patients with abnormal uterine bleeding against the background of autoimmune thyroiditis (25%) than in the group without thyroid gland pathology, which may be due to the hormonal dependence of the above-mentioned diseases, and is a predictor of the development of hereditary endocrine dysfunction and greater susceptibility of the reproductive system to exogenous and endogenous factors.

When studying the somatic status of patients with abnormal uterine bleeding in combination with autoimmune thyroiditis, a significant prevalence of comorbid somatic pathology was noted. Among women with 2-3 concomitant diseases, the following combinations were most common: hypertension and obesity (13%);

hypertension, chronic pancreatitis, varicose veins of the lower extremities (7%), chronic pyelonephritis, fibrocystic mastopathy. Every third patient had a combination of obesity, liver disease, and hypertension. It should be noted that in women with abnormal uterine bleeding without autoimmune thyroiditis, the accompanying pathology was twice as low as in the group suffering from the specified thyroid disease.

Menstrual cycle disorders of various nature were detected. Irregular menstrual cycle occurred twice as often in women with abnormal uterine bleeding against the background of autoimmune thyroiditis than in women without concomitant thyroid disease – in 8 (13.3%) and 2 (6.7%) women, respectively.

The analysis of the peculiarities of the generative function allowed to reveal a statistically significant predominance of women with primary infertility (13.3%). Secondary infertility occurred almost twice as often and was diagnosed in 20% of women. Almost every third woman with abnormal uterine bleeding and autoimmune thyroiditis had a history of reproductive loss (35%). In 16.7% of patients, habitual miscarriage was revealed. 3.33% had a history of ectopic pregnancy.

Conclusion. The analysis of somatic diseases in women with autoimmune thyroiditis demonstrates their influence on the development of gynecological pathology, especially menstrual cycle disorders, in particular abnormal uterine bleeding, which requires the search for new approaches to their treatment and prevention.

Keywords: abnormal uterine bleeding, autoimmune thyroiditis, somatic pathology.

ORCID and contributionship:

Olena S. Alekseeva : 0000-0002-3736-1833 ^{A,B,E}

Victoriya V. Lazurenko : 0000-0002-7300-4868 ^{A,C,D,E,F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Victoriya V. Lazurenko

Kharkiv National Medical University,
Obstetrics And Gynecology №2 Department
13, Nezalezhnosti Ave, Kharkiv 61000, Ukraine
tel: +380505823350, e-mail: vlazur13@gmail.com

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

Стаття надійшла 09.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

РОЛЬ СПАДКОВОСТІ У РОЗВИТКУ ТРИВОЖНИХ РОЗЛАДІВ СЕРЕД ПАЦІЄНТІВ З ОБТЯЖЕНИМ СІМЕЙНИМ АНАМНЕЗОМ ВІДНОСНО ДЕМЕНЦІЇ

Полтавський державний медичний університет,
Полтава, Україна

Деменція справляє фізичний, психологічний, соціальний і економічний вплив не тільки на хвору людину, але і на людей, які здійснюють догляд за нею, на членів родини і суспільство в цілому. Члени родини схильні до розвитку тривожних та депресивних розладів, нерідко знаходяться в «тривожному очікуванні» розвитку деменції у себе, оскільки роль генетичної обтяженості у етіології даного патологічного процесу беззаперечна.

Метою дослідження було проаналізувати ступінь глибини тривожних розладів у нащадків першої лінії спорідненості пацієнтів із деменцією.

Матеріал та методи. У дослідження включено 26 пацієнтів зі спадковою обтяженістю на деменцію та проявами тривожного розладу. Використано клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічні методи дослідження із застосування синдромального підходу до встановлення діагнозу та генеалогічний метод із побудовою та аналізом родоводу.

Результати. Усі пацієнтки зі спадковою обтяженістю деменцією мали ознаки генералізованого тривожного розладу. Була виявлена чітка кореляція між спадковою обтяженістю та рівнем тривожності: у пацієнток, в генеалогічному дереві яких була спадкова обтяженість на деменцію в трьох поколіннях спостерігався найвищий рівень тривоги, у пацієнток зі спадковою обтяженістю в двох поколіннях рівень тривоги був незначно нижчим, помірний рівень тривоги був виявлений у пацієнток з родинною обтяженістю на деменцію не більше, ніж в одному з попередніх поколінь.

Висновки. Зважаючи на полігенну природу деменції можна зробити висновок, що у розвитку відіграють роль генетична та середовищна компоненти. А виявлення чіткої кореляції між спадковою обтяженістю на деменцію в поколіннях та тяжкістю тривожного розладу дає можливість зрозуміти підходи до фармако- та психотерапевтичних втручань у даного контингенту осіб.

Ключові слова: деменція, мультифакторіальна патологія, спадкова обтяженість, тривога.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота є фрагментом

НДР кафедри нервових хвороб «Оптимізація діагностики, прогнозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи», № державної реєстрації 0120U104165.

Вступ. Найпоширенішими причинами деменції і важливими невирішеними проблемами сучасної медицини є хвороба Альцгеймера та порушення мозкового кровообігу. Деменція – це синдром, що розвивається на тлі органічного ураження головного мозку хронічного та прогресуючого характеру, при якому відбувається деградація когнітивних функцій більшою мірою, ніж це відбувається при звичайному старінні [1]. Прогресує регрес пам'яті, мислення, розуміння, мови і здатності орієнтуватися, рахувати, пізнавати й міркувати. Порушення когнітивної функції супроводжується порушенням контролю над емоційним станом, а також розладами соціальної поведінки і мотивації, що призводить до ускладнень у повсякденному житті та унеможливорює професійну діяльність [2].

Починаючи з другої половини ХХ століття в усьому світі спостерігається зміна вікової структури населення з постійним збільшенням в популяції частки літніх людей і людей старечого віку. Тому в сучасній медицині набувають вагомого значення профілактика і лікування великої кількості залежних від віку захворювань [3, 4]. Серед останніх одне з провідних місць займають неврологічні й нервово-психічні порушення, зумовлені як первинними розладами нервової системи, так і різними соматичними захворюваннями [5, 6].

Деменція є проблемою, в основному, літніх людей, але вона не є нормальним станом чи періодом старіння. У всьому світі налічується близько 50 мільйонів людей з деменцією, і щорічно додається майже 10 мільйонів нових випадків захворювання. Ризик захворіти на деменцією досить значний. Приблизно у 5% населення старше 65 років відмічається тяжка деменція, у 9 – 16% – легка і помірна. Поширеність деменції зростає з віком: до 20% у осіб віком після 80 років і старше. Є дані про генетичну схильність до цього захворювання.

Деменція справляє фізичний, психологічний, соціальний і економічний вплив не тільки на

хвору людину, але і на людей, які здійснюють догляд за нею, на членів родини і суспільство в цілому [2]. Члени родини схильні до розвитку тривожних та депресивних розладів, нерідко знаходяться в «тривожному очікуванні» розвитку деменції у себе, оскільки роль генетичної обтяженості у етіології даного патологічного процесу беззаперечна [7, 8].

Мета. Проаналізувати ступінь глибини тривожних розладів у нащадків першої лінії спорідненості пацієнтів із деменцією різного ступеню вираженості.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 26 пацієнток, які звернулися за медичною допомогою до КП «Обласний заклад з надання психіатричної допомоги Полтавської обласної ради» протягом 2021-2022 років з проявами тривожного розладу та спадковою обтяженістю на деменцію в різних поколіннях.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Пацієнтки приймали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожна пацієнтка особисто була поінформована щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будь-який момент його проведення без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій

У дослідженні використано клініко-анамнестичний, клініко-психопатологічні методи дослідження із застосування синдромального підходу до встановлення діагнозу та генеалогічний метод із побудовою та аналізом родовету.

За допомогою клініко-анамнестичного методу з'ясовано, що у 100% випадків була наявна обтяжена родинна спадковість деменцією (один з батьків страждав на деменцію, спостерігався невропатологом або психіатром, сімейним лікарем, лікувався в спеціалізованому психіатричному стаціонарі та мав встановлений діагноз «Деменція», отримував специфічне лікування).

На етапі обстеження для оцінки психічного стану пацієнти проходили клініко-психопатологічне дослідження із застосуванням наступних методик: для діагностики рівня тривоги застосовували шкалу GAD-7 [9] та шкалу Гамільтона для оцінки тривоги (Hamilton Anxiety Rating Scale, або HARS) [10].

При вербальному спілкуванні із психіатром та оцінці психічного статусу пацієнтів були виявлені клінічні прояви, характерні для тривожного розладу, а саме: періодично виникаюче або постійне відчуття тривоги і занепокоєння, яке наростає під час думок про хворого на деменцію члена родини або спілкування з ним, підвищена виснажливість та стомлюваність, порушення сну, періодичні страхи про розвиток деменції у себе; в деяких випадках були наявні відчуття самотності та внутрішньої напруженості, неможливість сконцентруватися, пацієнтки наполягали на проведенні діагностики для верифікації деменції у себе.

Результати дослідження та їх обговорення. Нещодавно питання діагностики та лікування хворих з деменцією належали до сфери професійних обов'язків виключно психіатрів. Тим часом, в Міжнародній класифікації хвороб рубрики, які стосуються синдрому деменції і її окремих нозологічних форм, наявні в розділах, що стосуються не тільки психіатричних, а і неврологічних захворювань [11]. При цьому деменція може мати соматогенний характер, бути обумовленою токсичним і ятрогеним впливом. Тобто, проблема деменції носить мультидисциплінарний характер і про неї повинні бути інформовані не тільки неврологи і психіатри, а й лікарі інших спеціальностей, зокрема, сімейні лікарі, зважаючи на розширення їх компетенції у сучасних умовах реформування медичної служби в Україні.

Натепер не існує сформованої схеми терапії для вилікування деменції або кардинальної зміни її перебігу. Досліджуються чисельні нові лікарські засоби, дія яких спрямована на зниження стрімкості прогресування процесу деменції. Тим не менш, можливим є покращення якості життя людей з деменцією і підтримка осіб, які здійснюють догляд за ними. Основними цілями медичної допомоги відносно деменції є: рання діагностика для забезпечення ранньої і оптимальної терапії; оптимізація фізичного здоров'я, когнітивних здібностей, активності, діагностика і своєчасне лікування супутньої соматичної патології; діагностування і лікування поведінкових та психотичних симптомів; надання інформації і довготривалої підтримки тим, хто здійснює догляд, членам родини.

Деменція, з точки зору медичної генетики, є мультифакторіальною патологією (або патологією з групи захворювань зі спадковою схильністю, полігенною патологією) [12, 13]. Мультифакторіальні (полігенні) захворювання – це захворювання зі спадковою схильністю, у генезі яких поєднуються взаємодія спадкових і зовнішніх факторів [14].

Мультифакторіальні захворювання – це патологічні стани, для прояву яких необхідні дві умови: наявність генів спадкової схильності та дія

несприятливих чинників зовнішнього середовища. Мультифакторіальні захворювання посідають одне з провідних місць серед хронічних неінфекційних хвороб людини, натеper складають 92% від загальної патології людини. Вони відрізняються клінічним поліморфізмом. Складна взаємодія генетичних і зовнішньосередовищних факторів призводить до формування клінічної сталості мультифакторіальних захворювань в окремих родинах і популяції в цілому.

Патогенетичним базисом мультифакторіального захворювання є патологічний фенотип – сукупний вияв дії генетичних та середовищних компонентів до максимальної межі, або перевищення граничного рівня схильності.

Багаточисельну, різноманітну за клінічними проявами групу мультифакторіальних захворювань характеризують певні загальні риси, а саме: висока частота в популяції; клінічний поліморфізм від латентних, субклінічних форм до виражених клінічних проявів; початок захворювання в більш ранньому віці та яскравіші клінічні прояви у наступних поколіннях (порівняно з попередніми); суттєві популяційні розходження за статтю та віком у різних нозологічних формах; нижчий рівень маніфестних проявів хвороби у монозиготних близнюків (нижче 60%) та досить високий рівень відповідної нозології у дизиготних близнюків; неузгодженість закономірностей успадкування з традиційними менделівськими законами спадковості, відсутність чіткої статевої та генеалогічної приналежності успадкування хвороб; зростання ризику для родичів хворого від популяційної частоти захворювання (вона тим вища, чим рідше зустрічається дане захворювання); збільшення ризику з народженням кожного наступного хворого в родині та по мірі збільшення ступеня тяжкості хвороби пробанда; схожість проявів захворювання серед членів родини, особливо найближчих родичів пробанда [15].

Не дивлячись на те, що успадкування хвороб зі спадковою схильністю не підлягає класичним менделівським законам успадкування, їм все ж таки властиві певні закономірності успадкування. Зокрема, ризик появи захворювання та інтенсивність вираженості клінічної картини залежать від кількості уражених членів родини та їх ступеня спорідненості з пробандом, віку маніфестації хвороби в родині, клінічної тяжкості захворювання, частоти даного захворювання у популяції.

Отже, при групі хвороб зі спадковою схильністю наявний ріст патологічних проявів серед близьких родичів пробанда без чіткої статевої характеристики. Чим вищим є генетичний ризик, тобто рівень генетичної обтяженості, тим слабший вплив

факторів зовнішнього середовища достатній для досягнення «граничного» ефекту, тобто розвитку та маніфестації певного мультифакторіального захворювання. «Генетична» етіологія деменції включає численні чинники ризику розвитку атеросклерозу, судинної патології, інсультів, які в свою чергу підштовхують організм до розвитку деменції [16–19].

При клініко-анамнестичному аналізі групи пацієнток було виявлено 100% спадкову обтяженість на деменцію. При генеалогічному аналізі родоводів у 65,4 % випадків спадкова обтяженість прослідковувалася в двох попередніх поколіннях, у 11,5 % спадкова обтяженість була наявна в трьох попередніх поколіннях.

При аналізі результатів клініко-психопатологічного дослідження рівня тривоги за шкалою GAD-7 було виявлено, що усі пацієнтки мали ознаки генералізованого тривожного розладу (середнього – 10-14 балів та високого 15-21 бали рівня). Результати аналізу тривожності за шкалою Гамільтона для оцінки тривоги (HARS) підтвердили клінічні результати, показники тривожності всіх пацієнток сягали від 20 до 25 балів, що відповідає тривожному стану. Також була виявлена чітка кореляція між спадковою обтяженістю та рівнем тривожності: у пацієнток, в генеалогічному дереві яких була спадкова обтяженість на деменцію в трьох поколіннях спостерігався найвищий рівень тривоги, у пацієнток зі спадковою обтяженістю в двох поколіннях рівень тривоги був незначно нижчим, помірний рівень тривоги був виявлений у пацієнток з родинною обтяженістю на деменцію не більше, ніж в одному з попередніх поколінь.

Висновки. Маючи на увазі полігенну природу деменції можна зробити висновок, що не тільки генетична компонента відіграє роль у розвитку певних мультифакторіальних захворювань, зокрема деменції. Зважаючи на наявність середовищної компоненти пацієнту зі спадковою схильністю та генеалогічною обтяженістю відносно даного захворювання необхідно докладати зусиль для мінімізації середовищних впливів. Виявлення чіткої кореляції між спадковою обтяженістю на деменцію в поколіннях та тяжкістю тривожного розладу дає можливість зрозуміти підходи до фармако- та психотерапевтичних втручань у даного контингенту осіб.

Перспективами подальших досліджень є пошук фармакотерапевтичних засобів для подолання такого прогресуючого психічного захворювання, як деменція [20, 21] та розробка комплексних фармако- та психотерапевтичних втручань для членів родин, де є генеалогічна обтяженість деменцією.

References

1. Skrypnikov AM, Hryn KV, Pohorilko OV. *Dementsiya: klinichnyy, patomorfologichnyy ta psykhofarmakologichnyy aspekty. Osoblyvosti dohlyadu za patsiyentamy z dementsiyeyu* [Dementia: clinical, pathomorphological and psychopharmacological aspects. Peculiarities of care for patients with dementia]. Navch-metod posib. Poltava : «Astraya»; 2021. 148 p. [Ukrainian]
2. Herasymenko LO. Psykhosotsialna dezadaptatsiya (suchasni kontseptualni modeli) [Psychosocial maladaptation (modern conceptual models)]. *Ukrayins'kyy visnyk psykhonevrolohiyi*. 2018;1:62-65. [Ukrainian]
3. Maruta NO, Fedchenko VYu, Linska KI. Henetychni peredumovy depresyvnnykh rozladiv [Genetic prerequisites of depressive disorders]. *Ukrayins'kyy visnyk psykhonevrolohiyi*. 2017;25(3(92)):39-43. [Ukrainian]
4. Hryn KV. Depresiyi pizn'oho viku: poshyrenist' ta kliniko-psykhopatologichni osoblyvosti [Depression in the Elderly: Prevalence, Clinical and Psychopathological Features]. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2020;5(3/25):40-45. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.03.040
5. Martynenko YaP, Hryn' KV. Zalezhnist' rozvytku dementsiyi u khvorykh na myhotlyvu arytmiiu [Dependence of the development of dementia in patients with atrial fibrillation]. *Aktual'ni pytannya suchasnoyi psykhiiatriyi, narkolohiyi ta nevrolohiyi: materialy nauk-prakt konf za uchastyu mizhnarodnykh spetsialistiv. Kharkiv, 14–15 Apr 2014*. Kharkiv; 2014. p. 62-64. [Ukrainian]
6. Lytvynenko NV, Palenka OYe. Chynnyky ryzyku rozvytku kohnityvnykh rozladiv u khvorykh na hipertoniichnu dystyrykulyatornu entsefalopatiyu ta ozhyrinnya [Risk factors for the development of cognitive disorders in patients with hypertensive dyscirculatory encephalopathy and obesity]. *Ukrayins'kyy nevrolozhichnyy zhurnal*. 2014;3-4:102. [Ukrainian]
7. Hryn K, Sydorenko A, Vlasova O, Kolot E, Martynenko Y. Clinical, pharmacotherapeutic and biorhythmological peculiarities of depressive disorders, comorbid with cardiovascular pathology. *Georgian Medical News*. 2021;3(312):57–61. PMID: 33964827
8. Hryn KV, Hryn VH. *Rol biologichnykh rytmiv, orhanichnoyi ta henetychnoyi skladovoyi u patohenezi depresyvnnykh rozladiv. Orhanizatsiyni ta normatyvno-pravovi aspekty diyalnosti systemy hromadskoho zdorovya v Ukrayini v myrnyy chas ta pid chas viyny* [The role of biological rhythms, organic and genetic components in the pathogenesis of depressive disorders. Organizational and legal aspects of the activity of the public health system in Ukraine in peacetime and during war]. *Za zah red Zhdan VM, Holovanova IA*. Poltava; 2022. p. 95–101. [Ukrainian]
9. Kroenke K, Spitzer RL, Williams JBW. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure. *J General Intern Med*. 2001;16(9):606-613. PMID: 11556941. PMCID: PMC1495268. doi: 10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x
10. Bruss GS, Gruenberg AM, Goldsteind RD, Barber JP. Hamilton anxiety rating scale interview guide: Joint interview and test-retest methods for interrater reliability. *Psychiatry Res*. 1994;53(2):191–202. PMID: 7824679. doi: 10.1016/0165-1781(94)90110-4
11. Mizhnarodnyy klasyfikator khvorob [International Classification of Diseases]. [Ukrainian]. Available from: <https://www.surgery.org.ua/Documents/Details/aa535505-419d-4d67-a9e7-5c6d4b8f1ced?title=MizhnarodniiKodifikatorKhvorobMkhh10>
12. Bellenguez C, Küçükali F, Jansen IE. New insights into the genetic etiology of Alzheimer's disease and related dementias. *Nat Genet*. 2022;54:412-436. PMID: 35379992. PMCID: PMC9005347. doi: 10.1038/s41588-022-01024-z
13. Mol MO, van der Lee SJ, Hulsman M. Mapping the genetic landscape of early-onset Alzheimer's disease in a cohort of 36 families. *Alz Res Therapy*. 2022;14:77. PMID: 35650585. PMCID: PMC9158156. doi: 10.1186/s13195-022-01018-3
14. Delva MYu. Odonukleotydnyy polimorfizm +276 G/T henu adyponektynu (ADIPOQ) pry nelakunarnykh insultakh u patsiyentiv z riznoyu masoyu tila ta yoho asotsiatsiyi z funktsionalnymy naslidkamy zakhvoryuvannya [Single nucleotide polymorphism +276 G/T of the adiponectin gene (ADIPOQ) in non-lacunar strokes in patients with different body weights and its association with the functional consequences of the disease]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2013;1(2(99)):88–93. [Ukrainian]
15. Kere J, Ripatti S, Perola M. Monitekijäisten tautien genetiikka [Genetics of multifactorial diseases]. *Duodecim*. 2010;126(19):2305-10. PMID: 21086688
16. Hryn KV, Delva MYu, Hryn VH. Nevidkladni stany pry sudynnykh zakhvoryuvannyakh holovnoho mozku [Emergency conditions in vascular diseases of the brain]. *Materialy Vseukrayins'koyi naukovo-praktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu «Ekstrena ta nevidkladna dopomoha v Ukrayini: orhanizatsiyni, pravovi, klinichni aspekty»*. Poltava; 25 Feb 2022. Poltava; 2022. p. 13-19. [Ukrainian]
17. Palenka OYe, Lytvynenko NV. Zvyazok odonukleotydnoho polimorfizmu Q 223R henu retseptora leptynu iz lipidnym profilem u khvorykh na dystyrykulyatornu entsefalopatiyu [Relationship of single nucleotide

- polymorphism I 223P of leptin receptor gene with lipid profile in patients with dyscirculatory encephalopathy]. *Svit medytsyny ta biolohiyi*. 2015;3(51):71-75. [Ukrainian]
18. Luckett ES, Abakkouy Y, Reinartz M. Association of Alzheimer's disease polygenic risk scores with amyloid accumulation in cognitively intact older adults. *Alz Res Therapy*. 2022;14:138. PMID: 36151568. PMCID: PMC9508733. doi: 10.1186/s13195-022-01079-4
 19. Lindman KL, Jonsson C, Weidung B. PILRA polymorphism modifies the effect of APOE4 and GM17 on Alzheimer's disease risk. *Sci Rep*. 2022;12:13264. PMID: 35918447. PMCID: PMC9346002. doi: 10.1038/s41598-022-17058-6
 20. *Reyestratsiyna kartka tekhnolohiyi № 0622U000075*. Tekhnolohiya likuvannya ta profilaktyky depresyvnnykh staniv u patsiyentiv z dementsiyeyu na zasadakh khronoterapiyi [Technology of treatment and prevention of depressive states in patients with dementia based on chronotherapy] / Hryn KV (UA); zayavnik i vlasnik Poltavs'kyy derzhavnyy medychnyy universytet. № derzh.reyestratsiyi NDDKR:0120U104165. Data reyestratsiyi: 3.06.2022. [Ukrainian]
 21. *Reyestratsiyna kartka tekhnolohiyi № 0622U000074*. Tekhnolohiya likuvannya patsiyentiv z dementsiyeyu [Technology of treatment of patients with dementia] Hryn KV (UA); zayavnik i vlasnik Poltavs'kyy derzhavnyy medychnyy universytet. № derzh.reyestratsiyi NDDKR:0120U104165. Data reyestratsiyi: 3.06.2022. [Ukrainian]

UDC 616.892/.899:575.1

The Role of Heredity in the Development of Anxiety Disorders among Patients with a Difficult Family History of Dementia

Hryn K. V.

Abstract. Dementia has a physical, psychological, social and economic impact not only on the sick person, but also on the people who care for him / her, on family members and society as a whole. Family members are prone to the development of anxiety and depressive disorders, and are often in «anxious anticipation» of the development of dementia in themselves, since the role of genetic burden in the etiology of this pathological process is undeniable.

The purpose of the study was to analyze the degree of depth of anxiety disorders in first-line descendants of patients with dementia.

Materials and methods. The study used clinical and anamnestic, clinical and psychopathological research methods, the syndromic approach to establishing a diagnosis and the genealogical method with the construction and analysis of a family tree. After obtaining informed consent, 26 patients (all female patients) who sought medical help from a psychiatrist during 2021-2022 with symptoms of anxiety disorder were examined.

Results and discussion. Clinical and anamnestic analysis revealed a 100% hereditary susceptibility to dementia. In the genealogical analysis of pedigrees, in 65.4% of cases, the hereditary burden was traced in two previous generations, in 11.5% – in three previous generations. Analyzing the results of the clinical-psychopathological examination of the level of anxiety according to the General Anxiety Disorder-7 scale, it was found that all patients had signs of generalized anxiety disorder (medium – 10–14 points and high level – 15–21 points). The results of anxiety analysis according to the Hamilton Anxiety Rating Scale confirmed the clinical results. The anxiety indicators of all patients reached from 20 to 25 points, which corresponds to an anxious state. At the same time, a clear correlation was found between the hereditary burden and the level of anxiety: patients with a hereditary burden for dementia in three generations had the highest level of anxiety, patients with a hereditary burden in two generations had a slightly lower level of anxiety, a moderate level of anxiety was detected in patients with a family history of dementia no more than in one of the previous generations.

Conclusion. Considering the polygenic nature of dementia, it can be concluded that not only the genetic component plays a role in the development of certain multifactorial diseases, in particular dementia. Given the presence of an environmental component, a patient with a hereditary predisposition and genealogical burden of this disease must make efforts to minimize environmental influences. The identification of a clear correlation between the hereditary burden of dementia in generations and the severity of an anxiety disorder makes it possible to understand the approaches to pharmacological and psychotherapeutic interventions in this contingent of individuals.

Keywords: dementia, multifactorial pathology, hereditary burden, anxiety.

ORCID and contributionship:

Kateryna V. Hryn : 0000-0002-8759-3560 ^{A-F}

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

CORRESPONDING AUTHOR**Kateryna V. Hryn**

Poltava State Medical University,
Department of Nervous Diseases
23, Shevchenko Str., Poltava 36000, Ukraine
tel: +380668126498, e-mail: ekaterina.grin83@gmail.com

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

Стаття надійшла 08.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

НУМУЛЯРНИЙ ГОЛОВНИЙ БІЛЬ (КЛІНІЧНЕ СПОСТЕРЕЖЕННЯ, ОБГОВОРЕННЯ)

Полтавський державний медичний університет,
Полтава, Україна

Мета. Показати важливість використання діагностичних критеріїв головного болю в неврологічній практиці на прикладі описання клінічного випадку нумулярного головного болю.

Методи. Пацієнтка Г., 53 роки, скаржилась на постійний, тупий, локальний біль в правій тім'яній ділянці помірної інтенсивності. Головний біль виник непомітно 5-6 місяців тому, початок захворювання ні з чим не пов'язувала. Вегетативні тригемінальні прояви, нудоту, фото- та фонофобії пацієнтка заперечувала. Прийом знеболюючих препаратів супроводжувався тимчасовим незначним зменшенням інтенсивності головного болю. При огляді вказувала на локальний біль в правій тім'яній ділянці діаметром до 3 см, округлої форми, чітко пальцем окреслювала межі болю. Неврологічний статус – без відхилень, окрім гіпералгезії в ділянці болю. Шкірні покриви та волосся в ділянці болю візуально не змінені, при доторкуванні до шкіри в цьому місці відмічала дискомфорт. Загальний та біохімічний аналізи крові, глюкоза крові, загальний аналіз сечі – в межах референтних значень; магнітна резонансна томографія головного мозку – без особливостей; магнітна резонансна томографія шийного відділу хребта – явища остеохондрозу, протрузії міжхребцевих дисків C5-C6, C6-C7. Пацієнтці рекомендовано дообстеження: комп'ютерна томографія голови (кістки черепа без змін), консультація дерматолога (без патології). При аналізі отриманих даних зроблено заключення, що стан пацієнтки, згідно критеріїв міжнародної класифікації головного болю 3-го перегляду, відповідає діагнозу «нумулярний головний біль». Призначено габапентин по 300 мг на добу, з наступним збільшенням дози препарату по 300 мг через кожні 3 дні до добової дози 1200 мг або до появи істотного зменшення (зникнення) головного болю при меншій дозі препарату.

Результати. Через 1 тиждень прийому габапентину пацієнтка повідомила, що при добовій дозі габапентину 600 мг відмічалася значне зменшення інтенсивності головного болю, а при добовій дозі препарату 900 мг – головний біль зник. Рекомендовано продовжувати прийом габапентину в дозі 900 мг на добу протягом наступних 3-х місяців. Через 3 місяця пацієнтка повідомила про відсутність головного болю протягом усього періоду прийому габапентину. Рекомендовано знижувати добову

дозу габапентину по 300 мг через кожні 5 днів до появи головного болю або до відміни препарату при відсутності головного болю. Через 1 місяць пацієнтка по телефону повідомила про відсутність головного болю після відміни габапентину до теперішнього часу.

Висновки. Неврологам необхідно знати та активно використовувати в своїй практичній діяльності міжнародні діагностичні критерії нумулярного головного болю, що є основою його своєчасного адекватного менеджменту цього захворювання.

Ключові слова: нумулярний головний біль, діагностичні критерії, етіопатогенез, лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР кафедри нервових хвороб Полтавського державного медичного університету: «Оптимізація діагностики, прогнозування та профілактики нейропсихологічних розладів при органічних захворюваннях нервової системи», № державної реєстрації: 0120U104165.

Вступ. На сьогодні головний біль (ГБ) за показниками розповсюдженості та негативних впливів на показники якості життя пацієнтів є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем [1].

Серед різних типів ГБ біля 95% випадків припадає на первинний ГБ [2]. Поряд з добре відомими захворюваннями (мігрень, ГБ напруги, автономні тригемінальні цефалгії), ціла низка нозологічних одиниць первинного ГБ залишається маловідомою широкому загалу неврологів, що веде до призначення різноманітних неінформативних обстежень, встановлення неправильних діагнозів та призначення неефективних методів лікування. До маловідомих типів первинного ГБ відносять і нумулярний ГБ (НГБ).

Мета дослідження. Показати важливість використання діагностичних критеріїв рідкісних типів первинного ГБ в неврологічній практиці на прикладі описання клінічного випадку НГБ.

Об'єкт і методи дослідження. Скарги, анамнез хвороби, анамнез життя, результати об'єктивного і неврологічного обстеження, дані лабораторних та інструментальних методів дослідження у пацієнтки з НГБ.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів

проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Пацієнтка приймала участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди.

Результати дослідження. Пацієнтка Г., 53 роки, направлена неврологом поліклініки 4ї міської клінічної лікарні, м. Полтава, для уточнення діагнозу та корекції лікування на кафедру неврозних хвороб Полтавського державного медичного університету.

Скарги на постійний локальний біль в правій тім'яній ділянці тупого, ниючого характеру, помірної інтенсивності (3-4 бали за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ)). ГБ періодично (1-2 рази на тиждень) без видимих провокаторів посилюється до 7-8 балів за ВАШ. Посилення ГБ переважно трапляється в другій половині дня і триває 3-4 години.

ГБ виник непомітно 5-6 місяців тому, початок захворювання пацієнтка ні з чим не пов'язує. За час хвороби відмічала 2-3 періоди зниження інтенсивності ГБ до 2-3 балів за ВАШ, які виникали спонтанно та тривали 7-10 діб.

Вегетативні тригемінальні прояви (сльозотеча, птоз, почервоніння ока та шкіри обличчя, набряклість обличчя, закладеність носа), нудоту, фото- та фонофобії пацієнтка заперечує.

Прийом нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП) – ібупрофену, диклофенаку, мелоксикаму та комбінованих анальгетиків супроводжується незначним зменшенням інтенсивності ГБ протягом 2-3 годин.

Протягом 2-х років страждає на гіпертонічну хворобу, приймає еналапріл по 10 мг двічі на день. Черепно-мозкові травми та будь-які інші захворювання нервової системи заперечує. Була 1 вагітність та 1 пологи. Працює вчителькою у школі.

Пацієнтка неодноразово зверталася зі скаргами на ГБ до сімейного лікаря та невролога. Неврологом поліклініки був встановлений діагноз: «ГБ напруги. Цервікогенний ГБ». За призначеннями невролога, амбулаторно пройшла курс лікування НПЗП, міорелаксантами, вітамінами групи В, діадинамотерапією на комірцеву зону – без будь-якого ефекту.

Пацієнтка нормального харчування (індекс маси тіла 25,2 кг/м²); артеріальний тиск 110/65 мм. рт.ст.; пульс – 68 на хвилину, ритмічний. При огляді вказує на локальний біль в правій тім'яній ділянці діаметром до 3 см, округлої форми, чітко пальцем

окреслює межі болю. Неврологічний статус – без відхилень, окрім гіпералгезії в ділянці болю. Шкірні покриви та волосся в ділянці болю візуально не змінені, при доторкуванні до шкіри в цьому місці відмічає дискомфорт.

З медичної документації: загальний та біохімічний аналізи крові, глюкоза крові, загальний аналіз сечі – в межах референтних значень; магнітна резонансна томографія головного мозку – без особливостей; магнітна резонансна томографія шийного відділу хребта – явища остеохондрозу, протрузії міжхребцевих дисків C5-C6, C6-C7.

Пацієнтці рекомендовано дообстеження: комп'ютерна томографія голови (для виключення патології кісток черепа) – без патології, консультація дерматолога (для виключення уражень шкірних покривів волосистої частини голови) – без патології.

При аналізі отриманих даних зроблено заключення, що стан пацієнтки, згідно критеріїв міжнародної класифікації ГБ 3-го перегляду, відповідає діагнозу «НГБ».

А. Постійний або транзиторний ГБ, що відповідає критерію В.

В. Біль присутній виключно в ділянці скальпу та має всі 4 нижченаведені характеристики:

1. Чітко обмежений.
2. Постійного розміру та форми.
3. Округлої або епілептичної форми.
4. 1-6 см в діаметрі.

С. Не може бути пояснений іншим діагнозом МКГБ 3-го перегляду [3].

Пацієнтці роз'яснено необхідність ведення щоденника ГБ та ознайомлено з правилами його заповнення. Призначено габапентин по 300 мг на добу, з наступним збільшенням дози препарату по 300 мг через кожні 3 дні до добової дози 1200 мг або до появи істотного зменшення (зникнення) ГБ при меншій дозі препарату.

Через 1 тиждень прийому габапентину пацієнтка надіслала фото заповненого щоденника ГБ. За даними щоденника ГБ, при добовій дозі габапентину 600 мг відмічалася зменшення інтенсивності ГБ до 1-2 балів за ВАШ, а при добовій дозі препарату 900 мг – ГБ зник. Телефонно рекомендовано продовжувати прийом габапентину в дозі 900 мг на добу протягом наступних 3-х місяців. Через 3 місяця під час візиту пацієнтка повідомила про відсутність ГБ протягом усього періоду прийому габапентину, самостійно припинила ведення щоденника ГБ. Рекомендовано знижувати добову дозу габапентину по 300 мг через кожні 5 днів до появи ГБ або до відміни препарату при відсутності ГБ. Через 1 місяць пацієнтка телефоном повідомила про відсутність дотепер ГБ після відміни габапентину.

Обговорення результатів дослідження.

НГБ вважається одним з рідкісних типів первинного ГБ, але справжні показники його розповсюдженості до сьогодні невідомі. За даними реєстру одного центру, захворюваність на НГБ становить 6,4 випадки на 100 тисяч населення [4, 5].

НГБ вперше описаний Pareja JA зі співавт. на основі 13 випадків чітко окресленого болю волосистої частини голови, що дало підставу назвати цей біль нумулярним (латинською мовою – монетоподібним) – розмір та форма болючої ділянки нагадує монету [6].

Найбільш повно характеристики НГБ надані в огляді більш ніж 250 випадків НГБ [7]. НГБ переважно зустрічається у жінок (співвідношення статей – 1,8:1). Середній вік дебюту захворювання становить 45,4 роки (від 4 до 82 років). Середній час від дебюту захворювання до встановлення діагнозу НГБ складає 4,4 роки (від 1 місяця до 50 років). 46,7% пацієнтів з НГБ мають в анамнезі ГБ: мігрень, ГБ напруги, абузусний ГБ тощо [7].

Основний симптом НГБ – біль в чітко окресленій ділянці волосистої частини голови, що не змінює з часом свою форму та розміри. Болюча ділянка може бути або круглою (80,2%), або еліпсоподібною (19,8%) форми, розміри її становлять від 2 до 6 см в діаметрі (в середньому – 3,5 см). В більшості випадків біль є одностороннім: справа (53,4%) - переважно, зліва (38,7%) або по середині голови (7,9%). НГБ локалізується в тім'яній (55,7%), потиличній (19,6%), скроневій (13,0%), лобній (11,7%) ділянках [7].

Найчастіше пацієнти описують біль як стискаючий, гострий, колючий, помірної інтенсивності (в середньому, 5 балів за ВАШ). В 34,3% спостерігається ремітуючий, а в 65,7% – хронічний тип перебігу НГБ. В більшості випадків ремітуючий тип перебігу з часом трансформується в хронічний. У 59,1% пацієнтів відмічаються періоди посилення НГБ – від секунд до декількох днів [7].

У 49,7% пацієнтів в ділянці болю наявні порушення чутливості (гіперестезія, гіпералгезія, гіпестезія, алодинія, парестезія) [7].

Для НГБ не типова нудота, блювота, фотофобія, вегетативні прояви [7], хоча спостерігаються випадки двобічної слюзотечі, ринореї, фонофобії під час посилення болю [5].

Описані випадки біфокального та мультифокального НГБ, коли окремі локації болю виникають одночасно або через певний проміжок часу [8, 9, 10].

В літературі наводяться спостереження вегетативних та трофічних змін в ділянці болю: локальне підвищення температури, зміни кольору шкіри, випадіння волосся [8, 11].

Хоча НГБ розглядається як первинний ГБ, описані клінічні випадки симптоматичного НГБ при ураженні скальпу (при фузиформній аневризмі поверхневої скроневій артерії) [12], ураженні кісток черепа (при фіброзній дисплазії) [13], при хворобі Паджета [14], при наявності локальних внутрішньочерепних утворень (менінгіом, арахноїдальних кист) [15], після укусу комах [11], після резекції аденоми гіпофізу [13].

Дотепер етіологія та патогенез НГБ залишаються не з'ясованими. На користь теорії про те, що НГБ є проявом нейропатії термінальних гілок шкірних нервів скальпу свідчить округла або еліпсоподібна форма ділянки болю з чітко окресленими краями, певні характеристики болю (поверхневий, пекучий, з періодами посилення), наявність локальних чутливих порушень (гіперестезія, алодинія, гіпестезія, дизестезія) [16]. А виключне розташування НГБ на волосистій частині голови може бути опосередкованим свідченням про ураження нервових закінчень, що інervують волоссяні цибулини [17].

На користь центральних механізмів НГБ свідчить те, що він часто посилюється при маневрі Вальсальви, сексуальній активності, менструаціях [18, 19], відсутність ефекту від невральних блокад в переважній більшості випадків, ділянки болю не вписуються в зону інervації одного нерву, ефективність препаратів центральної дії [7].

Загалом, НГБ є діагнозом виключення. Обстеження пацієнтів з підозрою на НГБ, окрім неврологічного огляду, повинно включати ретельний огляд та пальпацію скальпу, перикраніальних м'язів та артерій голови [5].

Лабораторні обстеження включають в себе загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові з печінковими та нирковими пробами, тиреоїдну панель, ревматоїдні проби. Для виключення структурних уражень головного мозку проводиться магнітна резонансна томографія голови, а для виключення структурних уражень кісток черепа – комп'ютерна томографія голови [5].

До сьогодні не існує методів лікування НГБ з доведеною ефективністю. Більш ніж 60% пацієнтів з НГБ позитивно реагують на НПЗП [5].

У випадках постійного болю та відсутності ефекту від НПЗП, показана превентивна терапія [16]. Препаратом вибору при превентивному лікуванні НГБ вважається габапентин, що титрується до отримання ефекту в діапазоні доз 600-1200 мг на добу [20]. Габапентин досліджувався більш, ніж в 60 роботах та виявив щонайменше частковий ефект у 60% пацієнтів [7]. Трициклічні антидепресанти (амітриптилін, нортриптилін) досліджувалися більш ніж в 40 роботах та показали ефект у 45% пацієнтів [7]. Ботуліновий токсин типу А використовувався у 24 випадках та виявив що-

найменше частковий ефект у 92% пацієнтів [21]. Є окремі клінічні повідомлення про ефективність, карбамазепіну [22], циклобензаприну [19], бета-блокєрів [23], топіромату [24].

Дотепер відсутні проспективні дослідження особливостей перебігу НГБ в часі. Однак є повідомлення, що НГБ має доброякісний перебіг та спонтанно розрішується у 38,7% випадків [16].

Висновки. Неврологам необхідно знати та активно використовувати в своїй практичній діяльності міжнародні діагностичні критерії НГБ, що є основою своєчасного адекватного менеджменту цього захворювання.

Перспективи подальших досліджень. Виявлення та аналіз клінічних випадків інших рідкісних типів первинного ГБ.

References

1. Stovner LJ, Colette A. Prevalence of headache in Europe: a review for the Eurolight project. *J Headache Pain*. 2010;11:289-99. PMID: 20473702. PMCID: PMC2917556. doi: 10.1007/s10194-010-0217-0
2. Dodick DW. Diagnosing secondary and primary headache disorders. *Continuum (Minneapolis)*. 2021 Jun 1;27(3):572-85. PMID: 34048392. doi: 10.1212/CON.0000000000000980
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The international classification of headache disorders. *Cephalalgia*. 2018;38(1):1-211. PMID: 29368949. doi: 10.1177/0333102417738202
4. Pareja JA, Pareja J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL, Pardo J. Nummular headache: a prospective series of 14 new cases. *Headache*. 2004;44:611-4. PMID: 15186307. doi: 10.1111/j.1526-4610.2004.446011.x
5. Grosberg BM, Solomon S, Lipton RB. Nummular headache. *Curr Pain Headache Rep*. 2007;11:310-2. PMID: 17686396. doi: 10.1007/s11916-007-0209-1
6. Pareja JA, Caminero AB, Serra J, Barriga FJ, Barón M, Dobato JL, et al. Numular headache: a coin-shaped cephalgia. *Neurology*. 2002;58(11):1678-1679. PMID: 12058099. doi: 10.1212/WNL.58.11.1678
7. Schwartz DP, Robbins MS, Grosberg BM. Nummular headache update. *Curr Pain Headache Rep*. 2013 Jun;17(6):1-6. PMID: 23616207. doi: 10.1007/s11916-013-0340-0
8. Porta-Etessam J, Lapeña T, Cuadrado ML, Guerrero A, Parejo B. Multifocal nummular headache with trophic changes. *Headache*. 2010;50:1612-3. PMID: 21198563. doi: 10.1111/j.1526-4610.2010.01773.x
9. Rocha-Filho PA. Nummular headache: two simultaneous areas of pain in the same patient. *Cephalalgia*. 2011;31:874. PMID: 21296806. doi: 10.1177/0333102411398156
10. Guerrero AL, Cuadrado ML, García-García ME, Cortijo E, Herrero-Velázquez S, Rodríguez O. Bifocal nummular headache: a series of 6 new cases. *Headache*. 2011;51:1161-6. PMID: 21675970. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.01940.x
11. Pareja JA, Cuadrado ML, Fernández-de-las Peñas C, Nieto C, Sols M, Pinedo F. Nummular headache with trophic changes inside the painful area. *Cephalalgia*. 2008;28:186-90. PMID: 18201251. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01515.x
12. Garcia-Pastor A, Guillem-Mesado A, Salinero-Paniagua J, Gimenez-Roldan S. Fusiform aneurysm of the scalp: an unusual cause of focal headache in Marfan syndrome. *Headache*. 2002;42:908-10. PMID: 12390619. doi: 10.1046/j.1526-4610.2002.02212.x
13. Alvaro LC, García JM, Areitio E. Nummular headache: a series with symptomatic and primary cases. *Cephalalgia*. 2009;29:379-83. PMID: 19220316. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01722.x
14. Friedman P, Sklaver N, Klawans Jr HL. Neurologic manifestations of Paget's disease of the skull. *Dis Nerv Syst*. 1971;32:809-17.
15. Guillem A, Barriga FJ, Giménez-Roldán S. Nummular headache secondary to an intracranial mass lesion. *Cephalalgia*. 2007;27:943-4. PMID: 17661868. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01328.x
16. Pareja JA, Montojo T, Alvarez M. Nummular headache update. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2012;12:118-24. PMID: 22203526. doi: 10.1007/s11910-011-0247-2
17. Martins IP, Abreu L. Nummular headache: Clinical features and treatment response in 24 new cases. *Cephalalgia Rep*. 2018 Oct 4;1:2515816318802771. doi: 10.1177/2515816318802771
18. Guillem A. Nummular headache precipitated by coughing and sexual activity. *Cephalalgia*. 2009;29 Suppl 1:161.
19. Robbins MS, Grosberg BM. Menstrual-related nummular headache. *Cephalalgia*. 2010;30:507-8. PMID: 19614682. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01947.x
20. Cuadrado ML, López-Ruiz P, Guerrero ÁL. Nummular headache: an update and future prospects nummular headache: an update and future prospects. *Expert Rev Neurother*. 2017;18:9-19. PMID: 29103335. doi: 10.1080/14737175.2018.1401925
21. Dusitanond P, Young W. Botulinum toxin type A's efficacy in nummular headache. *Headache*. 2008;48:1379. PMID: 19006552. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01245.x
22. Man YH, Yu TM, Li LS, Yao G, Mao XJ, Wu J. A new variant nummular headache: large diameter accompanied with trigeminal hyperalgesia and successful treatment with carbamazepine. *Turk Neurosurg*. 2012;22:506-9.

23. Jiang L, Li M, Liu Q, Liu C, Zhou J. Nummular headache: 2 cases with good beta blocker responses and a narrative review. *Headache*. 2019;59(4):593-602. PMID: 30869172. doi: 10.1111/head.13503
24. Ruscheweyh R, Buchheister A, Gregor N, Jung A, Evers S. Nummular headache: six new cases and lancinating pain attacks as possible manifestation. *Cephalalgia*. 2010;30:249-53. PMID: 19438911. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01893.x

UDC 616.857-07-08-071

Nummular Headache (Clinical Observation, Discussion)

Delva I. I.

Abstract. *The purpose of the study was to show the importance of using international diagnostic criteria of headache in neurological practice through description of clinical case of nummular headache.*

Materials and methods. Complaints, medical history, life history, results of objective and neurological examination, data of laboratory and instrumental research methods in a patient with nummular headache.

Results and discussion. Patient G., 53 years old, complained of constant, dull, local, moderate pain in the right parietal area. The headache appeared gradually 5–6 months ago, without any evident triggers. Patient denied autonomic trigeminal signs, nausea, photo- and phonophobia. Painkillers intake was accompanied by a temporary slight decrease of headache intensity. At examination patient pointed to local pain area in the right parietal region that had diameter about 3 cm, rounded shape and clear borders. Neurological status – without abnormalities, except for hyperalgesia in the pain area. The skin and hair in the pain area were not changed, touching the skin in this place caused unpleasant feeling. General and biochemical blood tests, blood glucose, general urine analysis were within reference values; magnetic resonance imaging of the brain was without abnormalities; magnetic resonance imaging of the cervical spine showed osteochondrosis, protrusion of intervertebral discs C5-C6, C6-C7. Additional examination was recommended to the patient: computer tomography of the head (skull bones were unchanged), consultation of a dermatologist (no pathology was found). Finally, it was concluded that patient's condition, according to the international classification of headache disorders of the 3rd revision, corresponds to the diagnosis of "nummular headache". Gabapentin was prescribed 300 mg per day, followed by increasing of the drug dose by 300 mg every 3 days to a daily dose of 1200 mg or until a significant reduction (disappearance) of headache occurred at the lower gabapentin doses. After 1 week of gabapentin taking, patient reported significant decrease in headache intensity at a daily dose of 600 mg with subsequent headache disappearance at a daily dose of 900 mg. It was recommended to continue gabapentin taking at a dose of 900 mg per day for the next 3 months. After 3 months, the patient reported no headache during the entire period of gabapentin usage. It was recommended to reduce the daily dose of gabapentin by 300 mg every 5 days until the headache recurs or until total discontinuation of drug intake. 1 month later the patient reported no headache since stopping gabapentin intake.

Conclusion. Neurologists need to know and actively use in their practice the international diagnostic criteria of nummular headache, that is the basis of adequate management of this rare primary headache.

Keywords: nummular headache, diagnostic criteria, etiopathogenesis, treatment.

ORCID and contributionship:

Iryna I. Delva: 0000-0002-2795-4897 ^{A-F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Iryna I. Delva

Poltava State Medical University,
Department of Neurological Diseases
23, Shevchenko Str., Poltava 36011, Ukraine
tel: +380977108584, e-mail: iryna.delva@gmail.com

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

Стаття надійшла 27.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.081

УДК 616.12 - 008.331.1 - 08+616.12 - 005.4 - 08.

Дорога О. П., Оводюк Н. М., Шестак Н.В.,
Глабець С. П., Мацшин В. С.

ЛІКУВАННЯ СТРЕС ІНДУКОВАНИХ РОЗЛАДІВ У ЖІНОК З ЛЕЙОМІОМОЮ МАТКИ НА ФОНІ ГОРМОНОТЕРАПІЇ У ВІЙСЬКОВИЙ ЧАС

Державна наукова установа
«Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини»
Державного управління справами,
Київ, Україна

Мета дослідження: оцінити психосоматичні зміни та визначити клініко-лабораторні показники у жінок з фіброміомою матки за умов застосування гормональної терапії та препарату з анкіолітичним ефектом.

Об'єкт та методи. У роботі проаналізовані результати 60 жінок з фіброміомою матки, у яких спостерігалися симптоми тривожного розладу. Хворих поділили на дві групи: I група – пацієнтки з фіброміомою матки, які приймали комбіновані оральні контрацептиви (n=30); II група – пацієнтки з фіброміомою матки, які поряд з контрацептивами приймали анкіолітичний препарат Фабомотизол (n=30).

Результати. Встановлено, що у пацієнток з фіброміомою матки має місце зміна психоемоційного стану з тенденцією до високого рівня тривожності та депресивного стану. Проведення лікування препаратами комбінованих оральних контрацептивів та Фабомотизолом показало більш стійкий емоційний фон порівняно із хворими, які приймали лише комбіновані оральні контрацептиви. Підвищувався відсоток пацієнток із низьким рівнем тривожності та знижувався відсоток пацієнток із високим рівнем тривожності. Серед жінок, яких лікували тільки комбінованими оральними контрацептивами, все ще була значна частина пацієнток з високим рівнем тривожності та депресивним станом.

Висновки. Встановлено, що застосування комбінованих оральних контрацептивів у комбінації не призводить до змін розмірів пухлини порівняно з показниками хворих, які не приймали препарат з анкіолітичним ефектом. Проте у цієї групи пацієнток спостерігалася тенденція стабілізації росту вузлів, зниження клінічних проявів у вигляді болів і міжменструальних кровомазань в перші місяці прийому комбінованих оральних контрацептивів.

Показано, що у пацієнток обох досліджуваних груп розвивалася виражена анемія, що підтверджували низькі значення гемоглобіну в крові, та знижувалися рівні феритину і трансферину в сироватці крові. Підвищення досліджуваних показників спостерігалось після лікування комбінованими

оральними контрацептивами, а особливо після лікування комбінації контрацептивів та Фабомотизолом. Проте рівні феритину і трансферину залишалися на нижчому рівні порівняно із показниками норми.

Ключові слова: міома матки, комбіновані оральні контрацептиви, ефективність медичної допомоги, алгоритм діагностики, репродуктивне здоров'я, протитривожна терапія, анкіолітики.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота є фрагментом НДР «Удосконалення пацієнт-орієнтованих підходів до лікування хворих з серцево-судинними і церебральними захворюваннями та коморбідними станами», № державної реєстрації 0122U000234.

Вступ. Фіброміома матки – одне з поширених гінекологічних захворювань, яке характеризується розвитком доброякісної пухлини і зустрічається більш ніж у 34% жінок репродуктивного віку [1, 2]. Високий епідеміологічний профіль доброякісних пухлин матки серед жінок репродуктивного віку пов'язують з тим, що розвиток цього новоутворення ініціюється й підтримується низкою факторів, що безпосередньо пов'язані з активністю яєчників [3].

Морфологічно фіброміома матки являє собою поліклональний гормоночутливий проліферат фенотипово змінених гладком'язових клітин міометрія та сполучних тканин органу [4]. Найсильнішими індукторами розвитку фіброміоми матки є естрадіол і прогестерон [5]. Ефекти цих гормонів взаємопов'язані через взаємодію факторів росту, факторів транскрипції, білків кіназ, а також численних аутокринних, паракринних та нейроендокринних факторів [5]. Окрім того, розвиток дисгормональних порушень може бути наслідком хронічних стресових ситуацій у повсякденному житті жінки [6], які сьогодні все частіше спостерігаються, особливо в умовах пандемії та військового часу. За цих умов у жінок погіршується не лише фізичне, а й психологічне здоров'я, оскільки вони можуть переживати тривогу, страх, пригнічення, самотність.

Патогенез фіброміоми матки розглядається як екологопсихосоматичний процес, що виявляється в ішемічній хвороби матки, що стає приводом для поглибленого аналізу взаємозв'язків між психоемоційним стресом та розвитком фіброміоми матки [7]. При цьому психотравмуюча обставина – ще не обов'язкова умова для виникнення захворювання. Для того, щоб стресова ситуація зіграла патогенну роль, необхідні відповідні психологічні особливості, які забезпечують їхню реакцію на психотравмуючі конфліктні ситуації [8]. Останні повинні проявляти свою дію протягом певного проміжку часу і призводити до появи стану хронічного психоемоційного стресу, клінічним виразом якого є синдром психоемоційної напруги (СПЕН) [9]. Для виникнення СПЕН необхідна взаємодія, принаймні трьох факторів: психологічні особливості жінки, які піддаються дії стресора; характер стресора (сила та тривалість його впливу, значущість для хворої); характер її реагування [10].

Сукупність цих факторів, а також біологічні та генетичні механізми лежать в основі розвитку доброякісних пухлин на клітинному рівні, що дозволяє розробити нові підходи у лікуванні.

Серед нових підходів успішного лікування фіброміоми матки поряд із використанням гормонотерапії доречно застосовувати препарати, які проявляють анксиолітичний ефект [11]. Проведення такої комбінованої медикаментозної терапії дасть змогу знизити ускладнення, забезпечити регрес симптомів захворювання та зберегти ефект після завершення терапії.

Мета дослідження: оцінити психосоматичні зміни та визначити клініко-лабораторні показники у жінок з фіброміомою матки за умов застосування гормональної терапії та препарату з анксиолітичною дією.

Матеріали і методи дослідження. У роботі проаналізовані результати обстежень 60 жінок з фіброміомою матки віком від 22 до 37 років, у яких спостерігалися симптоми тривожного розладу, які проходили лікування в гінекологічному відділенні та науковому центрі Державної наукової установи «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами (Київ, Україна). Обстежених пацієнток поділили на дві групи: I група – пацієнтки з фіброміомою матки, які приймали комбіновані оральні контрацептиви (КОК) (n=30); II група – пацієнтки, з фіброміомою матки, які в поєднанні з КОК приймали анксиолітичний препарат Фабомотизол (n=30). До контрольної групи увійшло 20 здорових жінок.

Діагноз фіброміоми матки ставили після комплексного обстеження пацієнток із застосуванням методів ультразвукового дослідження та гістероскопічного обстеження. Під час встановлення діа-

гнозу враховували клініко-лабораторні результати обстежень.

Усі дослідження виконані з дотриманням положень затверджених Гельсінської декларацією (1964–2013 рр.) викладених в «Правилах етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини». Всі учасниці були інформовані щодо цілей, організації, методів дослідження та підписали форму «Добровільної інформованої згоди пацієнта на участь у дослідженні»; вжито всіх заходів для забезпечення анонімності пацієнток.

Обом групам був призначений шестимісячний курс КОК з вмістом етинілестрадіолу 0,03 мг і дієногесту 2 мг, які містили естрогени і гестагени у фіксованих комбінаціях. Препарат Фабомотизол призначали внутрішньо після їжі. Оптимальна разова доза препарату складала 10 мг, добова – 30 мг, розподілених на 3 прийоми протягом дня. Тривалість курсу терапії становила від 1 до 3 міс.

Для аналізу ефективності комбінованого впливу КОК і Фабомотизолу визначали розміри новоутворення. Об'єм фіброміоми матки визначали на основі ультрасонографічних вимірювань за наступною формулою:

$$V=0,52 \times a \times b \times c,$$

де a – висота (см), b – ширина (см), c – товщина міометричної пухлини (см), $0,52=\pi/(2 \times 3)$.

Психосоматичні зміни у пацієнток з фіброміомою матки вивчали за допомогою опитувальників – САН (самопочуття, активність, настрій), Гіс-сенського опитувальника соматичних скарг (GBB), для виявлення та вивчення рівнів тривожності та диференціальної діагностики депресивних станів були використані методики Д.Ж. Тейлора та В. Зунге, а також методики К. Хека і І.Х. Хесса.

Для визначення розвитку анемічного синдрому, який часто спостерігається у пацієнток з фіброміомою матки, визначали рівень гемоглобіну у крові на фотометричних системах з використанням набору реагентів Dialab (Австрія). Рівень феритину та трансферину в сироватці крові визначали за загальноприйнятою уніфікованою методикою з використанням наборів реактивів «Філіт діагностика» (Україна).

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали з використанням програми «Statistica for Windows» версії 13.0, Stat Soft Inc (США). Кількісні показники виражали як середнє арифметичне та відхилення від середнього арифметичного ($M \pm m$). При нормальному розподілі статистично достовірну різницю показників між групами визначали за допомогою критерію Стюдента ($p \leq 0,05$). При нерівномірному розподілі – за U-критерієм Манна-Уїтні.

Результати дослідження та їх обговорення. Ключову роль у розвитку та рості фіброміоми матки відіграють не тільки гормональні фактори, процеси неоангіогенезу та цитогенетичні порушення, але й зовнішні фактори, до яких слід віднести стресові ситуації [12]. При цьому, несприятливі фактори, які впливають на психоемоційний стан жінки можуть мати загальний неспецифічний механізм впливу, при якому виникає компенсаторна перебудова структур і функцій на рівні нейроендокринної системи – гіпоталамус-гіпофіз-яєчники-матка [13]. Для розуміння психоемоційного стану жінок проводили клінічне опитування за **традиційною схемою**. Однак ту частину, яка стосувалася емоційно-психічної сфери, проводили на кшталт психологічного консультування. При уважному та спрямованому вивченні анамнезу уточнювали ті значущі та тривалі психотравмуючі ситуації, які передували появі фіброміоми матки та супроводжували її розвиток. Даними дослідженнями встановлено, що вагомий внесок у зміни психічного здоров'я жінок відіграли пандемія та військовий стан, оскільки спостерігалася тенденція до посилення емоційного напруження, збільшення випадків психічних розладів (зокрема депресії, тривожних розладів).

Аналіз результатів опитувальників показав, що до пандемії і/або військового стану менше половини респондентів відчували депресію та тривожні розлади – 12 (40%) пацієток групи I та 11 (36,7%) пацієнтів групи II (рис. 1). Водночас, під час пандемії (військового стану) у всіх пацієток (100%) в тій чи іншій мірі виникали депресивні і тривожні розлади (рис. 1), що могло спровокувати розвиток доброякісного новоутворення.

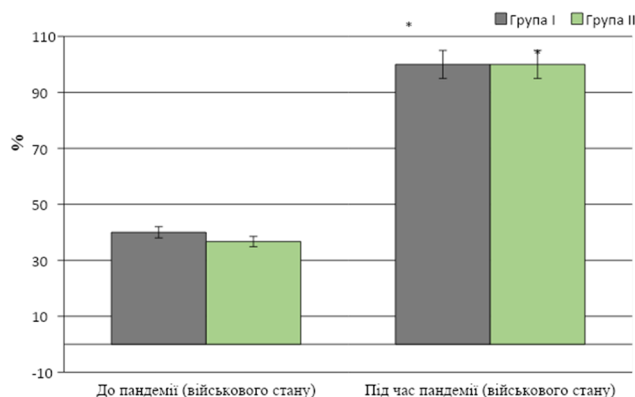


Рис. 1 – Частота виникнення депресій і тривожних розладів до та під час запровадження пандемії (військового стану)

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками, характерними до пандемії (військового стану), ($p \leq 0,05$)

Отримані результати узгоджуються з результатами, які отримані під час встановлення діагнозу

(до проведення лікування) фіброміоми матки, оскільки у всіх пацієток обох досліджуваних груп виявили симптоми тривожних розладів (рис. 2). Після проведення гормональної терапії КОК без проведення симптоматичної терапії тривожних станів у 21 (70%) пацієток залишалися психоемоційні розлади, що могло знижувати ефективність лікування досліджуваної патології (рис. 2). У 9 (30%) пацієток з фіброміомою матки психоемоційний стан нормалізувався.

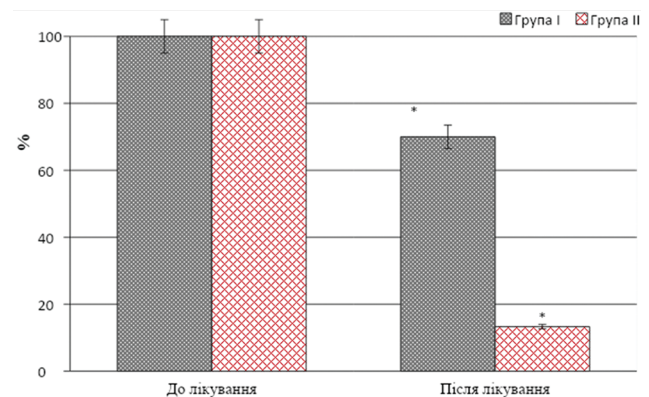


Рис. 2 – Частота виникнення симптомів тривожних розладів у пацієток з фіброміомою матки до та після лікування комбінованими оральними контрацептивами і препаратом Фабомотизол

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками, характерними до лікування, ($p \leq 0,05$)

У групі пацієток, яким додатковим призначали ансіолітичний препарат Фабомотизол під наглядом невропатолога, симптоми тривожних розладів спостерігалися лише у 4 (13,3%) пацієток (рис. 2), тоді як в 26 (86,7%) симптоми тривожних розладів пройшли.

Оскільки дія препарату Фабомотизол реалізується переважно у вигляді поєднання ансіолітичного (протитривожного) та легкого стимулюючого (активуєного) ефектів, то запропоноване авторами поєднане застосування КОК і Фабомотизолу, поряд із усуненням тривоги (заклопотаність, погані передчуття, побоювання, дратівливість) може впливати на інші психоемоційні показники та клінічні прояви розвитку фіброміоми в організмі.

Поряд із зниженням симптомів тривожних розладів знижувався відсоток пацієнтів з високим рівнем тривожності. Під час аналізу рівня тривожності пацієток I та II груп до лікування встановлено, що у хворих обох груп переважали пацієтки з високим рівнем тривожності, оскільки в обох дослідних групах він був однаковий. Так, у більшості пацієток – 25 (83,3%) пацієток групи I та 26 (86,7%) пацієток групи II виявлений високий рівень тривожності, що статистично достовірно відрізнялося від контрольної групи ($p \leq 0,05$) (табл. 1).

Таблиця 1 – Показники психоемоційного стану в пацієнток з міомою матки та метаболічними розладами

Показник	Контрольна група (n=20)	До лікування		Після лікування	
		Група I (n=30)	Група II (n=30)	Група I (n=30)	Група II (n=30)
Рівень тривожності					
Високий, n (%)		25 (83,3%)*	26 (86,7%)*	9 (30%)*	
Середній, n (%)	2 (10%)	4 (13,3%)	3 (10%)	12 (40%)*	4 (13,3%)
Низький, n (%)	18 (90%)	1 (3,4%)*	1 (3,3%)*	9 (30%)*	26 (86,7%)
Рівень депресії					
Істинно депресивний стан, n (%)		16 (53,3%)*	17 (56,7%)*	4 (13,3%)*	
Замаскована депресія, n (%)	3 (15%)	14 (46,7%)*	13 (43,3%)*	18 (60%)*	9 (30%)*
Відсутність депресії, n (%)	18 (85%)			8 (26,7%)*	21 (70%)

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками, характерними до лікування, ($p \leq 0,05$).

У 4 (13,3%) пацієнток групи I та у 3 (10%) пацієнток групи II рівень тривожності був на середньому рівні. Виявлено, що лише в однієї пацієнтки з кожної групи був низький рівень тривожності, що статистично достовірно відрізнялося від показників контрольної групи ($p \leq 0,05$) (табл. 1).

Отже, до проведення лікування групи були рівноцінними за рівнем тривожності, що дозволить отримати достовірний матеріал після запропонованих схем лікування.

У жінок з фіброміомою матки, яких лікували КОК з додатковим Фабомотизолом та без нього, виявлені зміни психоемоційного стану, що проявлялись характерними функціональними соматичними проявами та змінами настрою в бік зниження рівня тривожності. Проте, якщо у пацієнток з фіброміомою матки, яким призначали Фабомотизол виявлялася стабільність активності та самопочуття, то у пацієнток з фіброміомою матки, яким Фабомотизол не призначали погіршувалося самопочуття та частково знижувалася активність. На виявлення психосоматичних змін в обох групах вказував значний відсоток позитивних відповідей за шкалами «виснаження» та «інтенсивність скарг».

При розвитку в організмі новоутворення у жінок може спостерігатися психоемоційне навантаження з переважанням негативних емоцій. Тривала дія негативних емоцій може формувати неврози, психопатії, субдепресивні зміни, що створює підґрунтя для розвитку психосоматичних змін [17].

Проведення лікування КОК з одночасним застосуванням Фабомотизолу показало більш стійкий емоційний фон, оскільки підвищувався відсоток пацієнток із низьким рівнем тривожності 26 (86,7%) та знижувався відсоток пацієнток із середнім рівнем тривожності 4 (13,3%). Пацієнток із високим рівнем тривожності після лікування не виявлено (табл. 1). Водночас, серед пацієнток, які приймали лише КОК, виявлені хворі з високим рівнем тривожності – 9 (30%) пацієнток та значний

відсоток хворих – 12 (40%) з середнім рівнем тривожності (табл. 1).

Аналіз рівня депресії пацієнток I групи до лікування показав, що характерним є істинно депресивний стан – 16 (53,3%) пацієнток та замаскована депресія 14 (46,7%) пацієнток (табл. 1). У пацієнток II групи істинно депресивний стан спостерігався у 17 (56,7%) пацієнток, а замаскована депресія у 13 (43,3%) пацієнток, що статистично достовірно відрізнялися від показників контрольної групи ($p \leq 0,05$) та не відрізнялися від показників обох дослідних груп (табл. 1).

Після проведення гормональної терапії лише у 8 (26,7%) пацієнток групи I депресія була відсутня (табл. 1). У групі II депресія була відсутня у 21 (70%) пацієнток (табл. 1). Водночас, у хворих із фіброміомою матки, які додатково приймали Фабомотизол, не було виявлено істинно депресивного стану, а замаскована депресія виявлена лише у 9 (30%) пацієнток (табл. 1). У пацієнток, які приймали КОК, але не приймали Фабомотизол спостерігався істинно депресивний стан – 4 (13,3%) та замаскована депресія – 18 (60%) пацієнток (табл. 1).

Отже, у пацієнток з фіброміомою матки має місце зміна психоемоційного стану з тенденцією до високого рівня тривожності та істинно депресивного стану. Застосування препарату з анксиолітичним ефектом поряд із КОК сприяє зниженню рівня напруженості (страх, плаксивість, відчуття занепокоєння, нездатність розслабитися, безсоння, страх), а отже, соматичних (м'язові, сенсорні, серцево-судинні симптоми), вегетативних (сухість у роті, гіпергідроз, запаморочення), когнітивних (труднощі при концентрації уваги, зниження пам'яті) порушень. Всі ці позитивні зміни психоемоційного стану можуть підвищити ефективність гормональної терапії під час лікування фіброміоми матки. Щоб перевірити це припущення, визначали розміри новоутворення до та після лікування. Аналіз результатів показав, що у загальній вибірці

обох груп пацієнок з фіброміомою матки об'єм новоутворення був в межах $11,67 \pm 1,091 \text{ см}^3$ – хворі групи I та $10,89 \pm 1,091 \text{ см}^3$ – хворі групи II, що вказувало на рівноцінність груп за розмірами новоутворення ($p \leq 0,05$) (рис. 3).

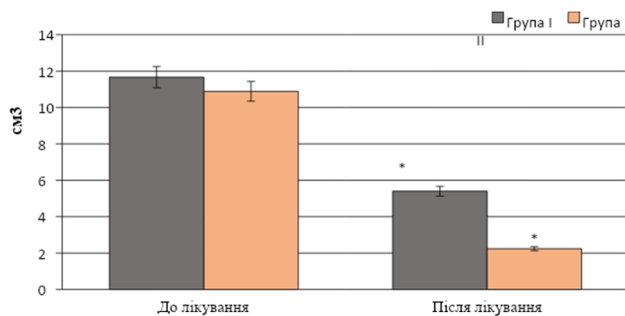


Рис. 3 – Об'єм новоутворення у пацієнок з фіброміомою матки до та після лікування комбінованими оральними контрацептивами і препаратом Фабомотизол

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками, які спостерігалися до лікування, ($p \leq 0,05$)

Отримані результати та знання про патогенетичні механізми росту фіброміоми матки у жінок в умовах стресу обумовлюють рацію застосовувати КОК в поєднанні із препаратом з анкіолітичним ефектом, що може бути ефективним для зниження росту новоутворення.

Результати дослідження показали, що у пацієнок обох дослідних груп після проведення терапії КОК знижувалися розміри пухлини. Проте, якщо за умов монозастосування КОК середній об'єм пухлини становив $5,47 \pm 0,061 \text{ см}^3$, то за умов додаткового застосування Фабомотизолу розмір новоутворення був $2,249 \pm 0,291 \text{ см}^3$, що у 2,2 рази та 4,9 разів менше ніж до лікування відповідно (рис. 3). Отримані результати вказують, що нормалізація психоемоційного стану сприяє ефективнішій дії КОК.

Оскільки фіброміома часто провокує рясні та тривалі менструації, то через значні щомісячні крововтрати у жінок може виникати залізодефіцитна анемія, що погіршуватиме загальний стан пацієнок.

Результати проведених досліджень показали, що до лікування у пацієнок обох дослідних груп спостерігалася анемія, що підтверджували низькі значення гемоглобіну в крові (рис. 4).

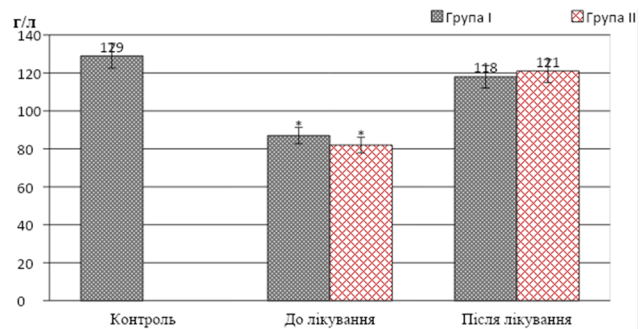


Рис. 4 – Рівень гемоглобіну в крові пацієнок з фіброміомою матки до та після лікування комбінованими оральними контрацептивами і препаратом Фабомотизол

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи, ($p \leq 0,05$)

У пацієнок групи I рівень гемоглобіну становив $87 \pm 5,2 \text{ г/л}$, а у пацієнок групи II – $82 \pm 6,9 \text{ г/л}$, що статистично достовірно відрізнявся від групи контролю ($p \leq 0,05$) (рис. 4).

Після проведення лікування КОК рівень гемоглобіну наближався до норми в обох досліджуваних групах, що свідчить про корекцію розвитку анемії в організмі (рис. 4).

Одними із факторів неспецифічного захисту організму є залізовмісні протеїни – феритин і трансферин, які безпосередньо направлені на ліквідацію вогнища пошкодження та відновлення порушеної структури і функцій тканин [14].

При аналізі сироваткового феритину в пацієнок I групи до лікування міоми матки встановлено достовірне зменшення його рівня порівняно з контролем до показника $98,3 \pm 9,761 \text{ мкг/л}$ ($p \leq 0,05$) (рис. 5а). У групі пацієнок групи II подібне зниження рівня феритину – до рівня $89,5 \pm 8,718 \text{ мкг/л}$ ($p \leq 0,05$) (рис. 5а).

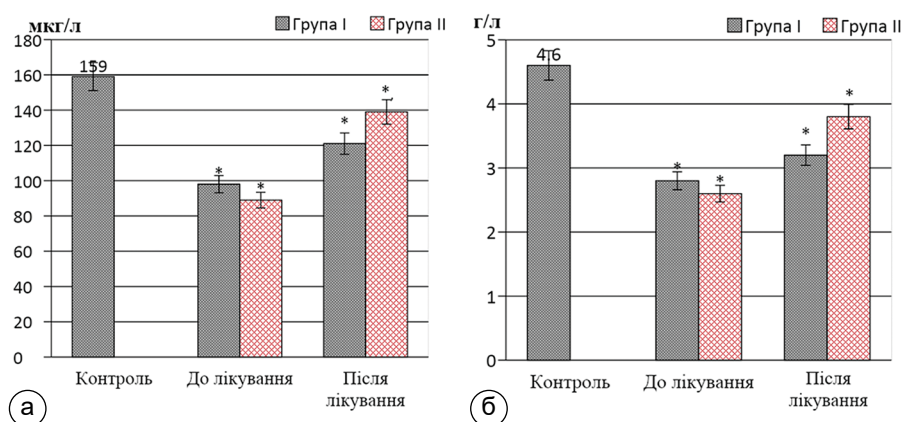


Рис. 5 – Рівень феритину (а) і трансферину (б) в сироватці крові хворих з фіброміомою матки до та після лікування комбінованими оральними контрацептивами і препаратом Фабомотизол

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками контрольної групи, ($p \leq 0,05$)

Аналогічні зміни спостерігалися і у випадку трансферину, оскільки виявлено його зниження в обох групах ($2,8 \pm 0,161$ г/л – група I та $2,6 \pm 0,251$ г/л – група II) порівняно з показниками групи контролю ($p \leq 0,05$) (**рис. 5б**).

Після проведення лікування КОК рівень феритину і трансферину підвищувався порівняно з показниками, які спостерігалися до лікування, проте не набував значень контрольної групи (**рис. 5**). Встановлений факт вказує на те, що поряд із застосуванням КОК необхідно застосовувати залізовмісні препарати для корекції обміну заліза у пацієнток з міомою матки. Слід зауважити, що у пацієнток, яким не вводили Фабомотизол, досліджувані показники залишалися на нижчому рівні порівняно з показниками пацієнток, яким призначали цей препарат (**рис. 4**). Ймовірно, відновлення психоемоційного стану в жінок з фіброміомою матки за дії Фабомотизол підвищує ефективність гормональної терапії.

Висновки

1. У пацієнток з фіброміомою матки має місце зміна психоемоційного стану з тенденцією до високого рівня тривожності та істинно депресивного стану, корекція

якого спостерігається після призначення препарату з анксиолітичним ефектом поряд із застосуванням КОК. Посилення депресивних і тривожних станів значною мірою пов'язано із пандемією (військовим станом).

2. Статистичної різниці на тлі лікування у розмірі вузлів у I та II групі не спостерігалося, але простежувалася стійка тенденція до зменшення болю, зниження випадків кровомазання, його інтенсивності у жінок II групи, які приймають КОК та фабомотизол.
3. Під час розвитку фіброміоми матки в організмі жінок має місце тенденція до зниження рівня гемоглобіну, феритину і трансферину в сироватці крові, що корегується після проведення терапії КОК та препарату.

Перспективи подальших досліджень. Виявлена ефективність застосування КОК в поєднанні з препаратом з анксиолітичної дії являється перспективою їх вивчення в напрямку корекції психоемоційного стану, так і гормонального дисбалансу у жінок з фіброміомою матки.

References

1. Giuliani E, As-Sanie S, Marsh EE. Epidemiology and management of uterine fibroids. *Int J Gynaecol Obstet*. 2020;149(1):3-9. PMID: 31960950. doi: 10.1002/ijgo.13102
2. Harris HR, Petrick JL, Rosenberg L. The epidemiology of uterine fibroids: Where do we go from here? *Fertil Steril*. 2022;117(4):841-842. PMID: 35277259. doi: 10.1016/j.fertnstert.2022.01.037
3. Huang H, Kuang H, Sun F, Diamond MP, Legro RS, Coutifaris C, et al. Lower prevalence of non-cavity-distorting uterine fibroids in patients with polycystic ovary syndrome than in those with unexplained infertility. *Fertil Steril*. 2019;111(5):1011-1019.e1. PMID: 30926125. PMCID: PMC6487215. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.01.020
4. Yang Q, Ciebiera M, Bariani MV, Ali M, Elkafas H, Boyer TG, et al. Comprehensive review of uterine fibroids: developmental origin, pathogenesis, and treatment. *Endocr Rev*. 2022;43(4):678-719. PMID: 34741454. PMCID: PMC9277653. doi: 10.1210/endrev/bnab039
5. Szydłowska I, Grabowska M, Nawrocka-Rutkowska J, Piasecka M, Starczewski A. Markers of cellular proliferation, apoptosis, estrogen/progesterone receptor expression and fibrosis in selective progesterone receptor modulator (ulipristal acetate)-treated uterine fibroids. *J Clin Med*. 2021;10(4):562. PMID: 33546154, PMCID: PMC7913139. doi: 10.3390/jcm10040562
6. Pavone D, Clemenza S, Sorbi F, Fambrini M, Petraglia F. Epidemiology and risk factors of uterine fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018;46:3-11. PMID: 29054502. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2017.09.004
7. Qin H, Lin Z, Vásquez E, Xu L. The association between chronic psychological stress and uterine fibroids risk: A meta-analysis of observational studies. *Stress Health*. 2019;35(5):585-594. PMID: 31452302. doi: 10.1002/smi.2895
8. Muralimanoharan S, Shamby R, Stansbury N, Schenken R, de la Pena Avalos B, Javanmardi S, et al. Aberrant R-loop-induced replication stress in MED12-mutant uterine fibroids. *Sci Rep*. 2022;12(1):6169. PMID: 35418189. PMCID: PMC9008039. doi: 10.1038/s41598-022-10188-x
9. Berihanova RR, Minenko IA. Possibilities of complex non-drug programs in the correction of psychoemotional disorders of menopause in patients with metabolic syndrome. *Vopr Kurortol Fizioter Lech Fiz Kult*. 2019;96(3):50-59. PMID: 31329189. doi: 10.17116/kurort20199603150
10. Vines AI, Nguyen TTX, Ta M, Esserman D, Baird DD. Self-reported daily stress, squelching of anger and the management of daily stress and the prevalence of uterine leiomyomata: the ultrasound screening study. *Stress Health*. 2011;27(3):e188-e194. PMID: 29950931. PMCID: PMC6016845. doi: 10.1002/smi.1360

11. Kadnikov IA, Verbovaya ER, Voronkov DN, Voronin MV, Seredenin SB. Deferred administration of afobazole induces sigma1r-dependent restoration of striatal dopamine content in a mouse model of parkinson's disease. *Int J Mol Sci.* 2020;21(20):7620. PMID: 33076300. PMCID: PMC7593947. doi: 10.3390/ijms21207620
12. He Y, Zeng Q, Dong S, Qin L, Li G, Wang P. Associations between uterine fibroids and lifestyles including diet, physical activity and stress: a case-control study in China. *Asia Pac J Clin Nutr.* 2013;22(1):109-17. doi: 10.6133/apjcn.2013.22.1.07
13. Aleksandrovykh V, Kurnik-Lucka M, Bereza T, Białas M, Pasternak A, Cretoiu D, et al. The autonomic innervation and uterine telocyte interplay in leiomyoma formation. *Cell Transplantation.* 2019;28(5):619-629. PMID: 30841718. PMCID: PMC7103609. doi: 10.1177/0963689719833
14. Vohra I, Attar B, Katiyar V, Palacios P, Randhawa T, Baig MA, et al. Evaluation of ferritin and transferrin ratio as a prognostic marker for hepatocellular carcinoma. *J Gastrointest Cancer.* 2021;52(1):201-206. PMID: 32128703. doi: 10.1007/s12029-020-00373-4

UDC 616.12 - 008.331.1 - 08+616.12 - 005.4 - 08.

Treatment of Stress-Induced Disorders in Women with Uterus Leiomyoma on the Background of Hormone Therapy during the Wartime

Doroga O. P., Ovodyuk N. M., Shestak N. V., Hlabets S. P., Matsyshyn V. S.

Abstract. The purpose of the study was to assess psychosomatic changes and determine clinical and laboratory indicators in women with uterine fibroids under the conditions of using hormonal therapy and a drug with anxiolytic effect.

Materials and methods. The study analyzed the results of 60 women with uterine fibroids who had anxiety disorder symptoms. The patients were divided into two groups: Group I – patients with uterine fibroids who took combined oral contraceptives (n=30); Group II – patients with uterine fibroids who took the anxiolytic medication fabomotizole concurrently with combined oral contraceptives (n=30).

Results and discussion. The research established that patients with uterine fibroids had a change in their psycho-emotional state with a tendency to a high level of anxiety and depression. Treatment with combined oral contraceptives and fabomotizole demonstrated a more stable emotional background as compared to patients who took only combined oral contraceptives. The percentage of patients with the low level anxiety increased and the percentage of patients with the high level anxiety decreased. Among women who were treated with combined oral contraceptives only, there was still a considerable proportion of patients with high levels of anxiety and depression.

It was found that the use of combined oral contraceptives in combination does not result in changes re-grading the size of the tumor compared to the indicators of patients who did not take the drug with an anxiolytic effect. However, this group of patients demonstrated a tendency to stabilize the growth of nodes, to decrease clinical manifestations in the form of pain and intermenstrual bleeding in the first months of taking combined oral contraceptives. It should be noted that in patients who were not administered fabomotizole, the studied indicators remained at a lower level compared to the indicators of patients who were prescribed this drug. Probably, restoration of the psycho-emotional state in women with uterine fibroids under the influence of fabomotizole increases the effectiveness of hormonal therapy.

Conclusion. The patients of both studied groups were shown to have developed pronounced anemia, which was confirmed by low values of hemoglobin in the blood, and the levels of ferritin and transferrin in the blood serum decreased. An increase in the studied indicators was observed after combined oral contraceptive treatment, and specifically after treatment with a combination of combined oral contraceptives and fabomotizole. However, the levels of ferritin and transferrin remained at a lower level compared to normal values.

Keywords: uterus myoma, combined oral contraceptives, medical care effectiveness, diagnostic algorithm, reproductive health, anti-anxiety therapy, anxiolytics.

ORCID and contributionship:

Olena P. Doroga : 0000-0002-6666-1827 ^{A,B,C,D,E,F}

Nataliia M. Ovodyuk : 0000-0002-1218-2417 ^{A,B,C,D,E,F}

Nataliia V. Shestak : 0000-0002-7550-2801 ^{A,B,C,D,E,F}

Svitlana P. Hlabets : 0000-0001-5337-854X ^{A,B,C,D,E,F}

Viktor S. Matsyshyn : 0000-0003-4356-8758 ^{A,B,C,D,E,F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Olena P. Doroga

State scientifically institution Scientifically-practical center prophylactic
and clinical medicine State Governors President's Affair

5, Verkhnja St., Kyiv 01014, Ukraine

tel: +380934949870, e-mail: ztrololz@i.ua

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

Стаття надійшла 03.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.089

УДК 616.711-002.616.8-009.7:577.112

Кедик І. О.

НЕЙРОПАТИЧНИЙ БІЛЬ ПРИ АНКІЛОЗИВНОМУ СПОНДИЛІТІ ТА ОСОБЛИВОСТІ ПСИХОПАТОЛОГІЧНОГО РЕАГУВАННЯ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,
Вінниця, Україна

Мета. Вивчення особливостей психопатологічного реагування у хворих на анкілозивний спондиліт з наявністю та відсутністю нейропатичного болю.

Матеріал та методи. В дослідженні прийняли участь 142 пацієнти, які перебували на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова», з встановленим згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями діагнозом анкілозивний спондиліт. В обстеженні використані Лідська шкала оцінки нейропатичного болю (LANSS) та Діагностичний опитувальник нейропатичного болю (DN4).

Результати та висновки. Виявлено, що основу психопатологічних реакцій при анкілозивному спондиліті складають депресивні та тривожні прояви переважно легкого і середнього ступеня: середній показник за The Zung Self-Rating Depression Scale у пацієнтів без нейропатичного болю склав $48,1 \pm 13,1$ балів, а у пацієнтів з нейропатичним болем - $58,1 \pm 4,6$ балів ($p < 0,01$). У 28,9% були відсутні ознаки депресії, у 45,1% виявлено ознаки легкої депресії, у 26,0% - помірної депресії.

Кореляційний аналіз дозволив встановити наявність значущих кореляційних зв'язків між виразністю нейропатичного болю та депресії і тривожності. Депресивні і тривожні прояви при анкілозивному спондиліті, є стрижневим психопатологічним конструктом, і відображують психопатологічні реакції на важке захворювання, біль і соматичний дискомфорт, а особистісна тривожність як стійка характеристика особистості, у хворих на анкілозивний спондиліт відображує насамперед формування патохарактеріологічних рис внаслідок тривалого соматогенного впливу, що проявляються у тривожному очікуванні негативних наслідків хвороби, обмеження працездатності, здатності до самообслуговування, а у пацієнтів з нейропатичного болю – також додаткового хронічного больового подразнення. Когнітивні порушення ймовірно опосередковані депресивними і тривожними проявами та впливом больового синдрому. Наявність нейропатичного компонента больового синдрому є фактором, який обтяжує стан психоемоційної сфери, що обґрунтовує доцільність призначення психофармакологічної терапії при анкілозивному спондиліті.

Ключові слова: анкілозивний спондиліт, нейропатичний біль, депресія, тривожність, когнітивна дисфункція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами. Робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт кафедри внутрішньої медицини №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Клініко-лабораторні та психологічні предиктори важкості перебігу та функціональної недостатності у хворих з системними захворюваннями сполучної тканини та фіброміалгією», № держ. реєстрації 0107U003479.

Вступ. Анкілозивний спондиліт (АС) є важким прогресуючим захворюванням, що вражає переважно чоловіків працездатного віку, і супроводжується швидкою втратою працездатності та здатності до самообслуговування, погіршенням якості життя та скороченням його тривалості [1, 2]. Провідним клінічним симптомом АС є хронічний біль, персистування якого значною мірою зумовлено не лише запальною реакцією, а й нейропатичним компонентом [3, 4]. Нейропатичний біль (НБ) визначається Міжнародною асоціацією з вивчення болю (IASP) як «біль, що виникає як прямий наслідок ураження або захворювання, що вражає соматосенсорну систему, включаючи периферійні волокна, і центральні нейрони» [5]. НБ справляє суттєвий вплив на клінічну картину захворювання, і супроводжується значним погіршенням якості життя пацієнтів, що визначає необхідність удосконалення існуючих і розробки інноваційних підходів до лікування нейропатичного компонента болю [6, 7]. Патогенетичні механізми НБ є вельми складними, і недостатньо вивченими; попри значну кількість запропонованих діагностичних та лікувальних підходів, ефективність лікування НБ залишається вельми низькою: вважається, що приблизно у половини пацієнтів не вдається досягти задовільного терапевтичного результату навіть після тривалої комплексної терапії [8, 9].

АС супроводжується вираженими негативними змінами психіки пацієнтів, зокрема, у афективній сфері. Поширеність депресивних розладів у хворих на АС складає, за різними даними, від 10% до 36%, що у 1,5-5 рази більше, ніж у цілому в популяції [10, 11]. Коморбідна депресія при АС

розглядається як багатофакторна патологія, зумовлена як контекстуальними, так і пов'язаними із захворюванням чинниками; при цьому комплексна модель, що пояснює взаємозв'язок клініко-біологічних і психопатологічних феноменів у патогенезі і клінічній картині АС, залишається нерозробленою [11]. У цьому контексті особливого значення набуває дослідження актуальних клініко-патогенетичних факторів АС, серед яких провідне місце належить НБ.

Метою дослідження було вивчення особливостей психопатологічного реагування у хворих на АС з наявністю та відсутністю НБ.

Матеріали і методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 142 пацієнти, які перебували на лікуванні у Комунальному некомерційному підприємстві «Вінницька обласна клінічна лікарня ім. М.І. Пирогова» у період з 2019 по 2022 роки, і яким було встановлено діагноз АС згідно з модифікованими Нью-Йоркськими критеріями [12].

Пацієнти були розподілені на дві групи: до першої групи, чисельністю 94 пацієнта, були віднесені хворі на АС з відсутністю ознак НБ; до другої групи, чисельністю 48 пацієнтів, були віднесені хворі на АС з наявністю ознак НБ. Віднесення пацієнта до тієї чи іншої групи проводилося на підставі результатів обстеження з використанням Лідської шкали оцінки нейропатичного болю (LANSS) [13] та Діагностичного опитувальника нейропатичного болю (DN4) [14]. За наявності позитивного результату за обома шкалами (12 і більше балів за шкалою LANSS, та 4 і більше бали за шкалою DN4) пацієнта відносили до групи з наявністю НБ; за відсутності позитивного результату – до групи з відсутністю НБ. Дослідження психоемоційної сфери проведено з використанням шкали депресії The Zung Self-Rating Depression Scale [15], шкали оцінки рівня особистісної та реактивної тривожності С. Spilberger [16] та за опитувальником MMSE (Mini Mental State Examination) [17] визначали когнітивну функцію.

Виконане дослідження проведено у повній відповідності до існуючих міжнародних та вітчизняних біоетичних норм та правил виконання клінічних досліджень за участю людини (Гельсінська декларація, міжнародне керівництво по етиці біомедичних досліджень, Бельмонтський звіт тощо). Усі учасники дослідження були інформовані щодо добровільної участі у дослідженні й конфіденційності

отриманої інформації, та мали вичерпну письмову інформацію щодо основної мети та завдань дослідження, і його тривалості та суті. Пацієнти приймали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожен пацієнт особисто був поінформований щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будь-який момент його проведення без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Статистичний аналіз розбіжностей проводився за допомогою непараметричного тесту Манна-Уїтні, аналіз кореляцій – за допомогою методу рангових кореляцій Спірмена. Прийнятним вважався рівень статистичної значущості понад 95% ($p < 0,05$).

Результати дослідження. Оцінка виразності депресії за опитувальником The Zung Self-Rating Depression Scale, засвідчила, що загалом у пацієнтів з АС цей показник був на рівні $51,5 \pm 11,9$ балів, що відповідає легкій депресії (показник у межах 50-59 балів). При цьому у пацієнтів без НБ середній показник склав $48,1 \pm 13,1$ балів, що відповідає відсутності ознак депресії (хоча й є близьким до верхньої межі норми), а у пацієнтів з НБ – $58,1 \pm 4,6$ балів, що відповідає легкій депресії, і наближається до нижньої межі показника помірної депресії (табл. 1).

Таблиця 1 – Показники виразності депресії та тривожності (у балах) у хворих на АС

Показник	Значення показника, $M \pm CB / Me (Q_{25} - Q_{75})$			p
	усі пацієнти (n=142)	пацієнти без НБ (n=94)	пацієнти з НБ (n=48)	
Депресія	$51,5 \pm 11,9 / 56,5$ (47,0–60,0)	$48,1 \pm 13,1 / 53,0$ (39,0–58,0)	$58,1 \pm 4,6 / 58,0$ (55,0–61,0)	0,001
Реактивна тривожність	$47,2 \pm 12,2 / 47,5$ (38,0–58,0)	$45,5 \pm 12,7 / 46,5$ (33,0–55,0)	$50,4 \pm 10,5 / 50,0$ (42,0–59,5)	0,035
Особистісна тривожність	$45,5 \pm 10,1 / 44,0$ (40,0–55,0)	$43,7 \pm 10,6 / 44,0$ (35,0–54,0)	$49,0 \pm 8,2 / 47,5$ (43,0–56,0)	0,020

Примітки: М – середнє значення, СВ – стандартне відхилення, Ме – медіана, $Q_{25} - Q_{75}$ – інтерквартильний діапазон; p – статистична значущість розбіжностей

Загалом у 28,9% всіх пацієнтів з АС показники за опитувальником The Zung Self-Rating Depression Scale відповідали відсутності ознак депресії, у 45,1% – ознакам легкої депресії, у 26,0% – помірної депресії. Однак, при цьому більшість пацієнтів без НБ не виявляли ознак депресії (41,5%), ще у 40,4% виявлено ознаки легкої депресії, і лише у 18,1% – помірної, тоді як серед пацієнтів з НБ не виявлено ознак депресії лише у 4,2%, легка депресія мала місце у 54,2%, і у 41,6% обстежених показник відповідав помірній депресії.

Середнє значення показника реактивної тривожності (РТ) перевищувало граничне значення високого рівня (45 балів) як у пацієнтів без НБ, так і з НБ; однак, у останніх показник був значуще ($p < 0,05$) вищий (табл. 1). Низький рівень РТ у пацієнтів з НБ виявлений лише в одиничному випадку, тоді як серед пацієнтів без НБ таких було 13,8% ($p < 0,05$); питома вага пацієнтів з середнім рівнем РТ в обох групах була приблизно однаковою – 31,3% проти 36,2% відповідно ($p > 0,05$), тоді як пацієнтів з високим рівнем РТ було значуще більше серед тих, у кого виявлявся НБ – 66,6% проти 50,0% ($p < 0,05$).

Показники особистісної тривожності (ОТ) у групі пацієнтів без НБ відповідали середньому рівню, тоді як у пацієнтів з НБ – високому рівню; розбіжності між групами були статистично значущі ($p < 0,05$) (табл. 1). Пацієнтів з низькими рівнями ОТ було значуще більше серед тих, у кого був відсутній НБ – 20,2% проти 6,3% ($p < 0,05$), питома вага пацієнтів з середніми рівнями ОТ в обох групах значуще не відрізнялася – відповідно 41,5% і 37,5% ($p > 0,05$), а пацієнти з високими рівнями ОТ значуще частіше виявлялися у групі з наявністю НБ – 56,2% проти 38,3% ($p < 0,05$).

Вивчення стану когнітивної функції за допомогою Mini-Mental State Examination (MMSE), виявило, що середнє значення показника у всіх пацієнтів склало $27,46 \pm 1,77$ / $27,0$ (26,0–28,0) балів; у пацієнтів з НБ показник був значуще вищим, ніж у пацієнтів без НБ: $26,29 \pm 1,39$ / $27,0$ (26,0–27,0) балів проти $28,06 \pm 1,64$ / $28,0$ (27,0–29,0) балів ($p < 0,01$). Слід зауважити, що майже половину (48,9%) серед хворих без НБ складали пацієнти з відсутністю когнітивних порушень, ще у 17,0% було виявлено ознаки легких когнітивних порушень, і лише у 34,1% пацієнтів були наявні ознаки помірних когнітивних розладів. Натомість, серед пацієнтів з наявністю НБ лише у одного пацієнта (2,1%) не було виявлено ознак когнітивних порушень, ще у 16,7% виявлено ознаки легких когнітивних порушень, у 70,8% – помірних когнітивних порушень, і у 10,4% були виявлені ознаки виражених когнітивних порушень.

Кореляційний аналіз дозволив встановити наявність значущих кореляційних зв'язків між виразністю НБ та депресії і тривожності. З показниками за шкалами LANSS і DN4 значуще корелювали показники депресії за The Zung Self-Rating Depression Scale ($r_s = 0,505$, $p < 0,01$ та $r_s = 0,474$, $p < 0,01$ відповідно); РТ ($r_s = 0,244$, $p < 0,01$ та $r_s = 0,299$, $p < 0,01$ відповідно); ОТ ($r_s = 0,285$, $p < 0,01$ та $r_s = 0,316$, $p < 0,01$ відповідно).

Обговорення отриманих результатів. Основу психопатологічних реакцій при АС складають афективні прояви, насамперед, депресивні та три-

вожні. Наявність у пацієнтів з АС депресивних проявів, виявлена у даному дослідженні, узгоджується з даними інших авторів [18–21]. Водночас, у цьому дослідженні виявлено не лише суттєву ураженість пацієнтів з АС депресивними проявами (26,0%), а й значну поширеність у них субдепресивних станів різної виразності. Слід також зауважити, що в дослідженні вперше проведено диференціацію депресивних проявів при АС в залежності від наявності НБ, що дозволило виявити значуще більшу поширеність і значуще вищі показники виразності депресії у пацієнтів з НБ. Одержані дані переконливо свідчать про тісну асоційованість НБ при АС з депресивними проявами.

Крім депресивних проявів, важливою складовою клініко-психопатологічної феноменології АС є симптоматика тривоги. Дані наявних досліджень свідчать про значну ураженість хворих на АС тривожними розладами [21–23], що узгоджується з одержаними в даному дослідженні даними. У даному дослідженні оцінено окремо виразність реактивної тривожності, яка є індикатором поточних, ситуативних стресових переживань, та особистісної тривожності, яка розглядається як стійка схильність індивіда до тривожного реагування на широкий спектр життєвих ситуацій. Високі рівні РТ, притаманні хворим на АС, що виявлені у даному дослідженні, є проявами психологічних реакцій пацієнтів на важке захворювання і пов'язане з цим лікування; при цьому НБ відіграє важливу роль у виникненні цих реакцій, що підтверджується значуще вищими рівнями РТ у хворих з НБ. Натомість, ОТ як стійка характеристика особистості, у хворих на АС відображає насамперед формування патохарактерологічних рис внаслідок тривалого соматогенного впливу, що проявляються у тривожному очікуванні негативних наслідків хвороби, обмеження працездатності, здатності до самообслуговування, а у пацієнтів з НБ – також додаткового хронічного больового подразнення. Підвищені рівні ОТ у пацієнтів з НБ свідчать про негативний вплив больового компоненту на формування стійких змін характеру, хронізації несприятливих психологічних реакцій та посилення взаємного впливу соматичної і психічної складових у клінічній картині АС. Наявність таких стійких патохарактерологічних рис є важливим аргументом, що обґрунтовує доцільність введення до комплексу лікувально-реабілітаційних заходів при АС з НБ психофармакологічної корекції.

Загалом, наявність депресивних і тривожних психопатологічних феноменів, що складають стрижневу психопатологічну симптоматику АС, є закономірною реакцією пацієнта на усвідомлення наявності у себе важкого інвалідізуючого захворювання, песимістичної оцінки майбутнього перебігу

хвороби, а також неприємних суб'єктивних відчуттів, пов'язаних із захворюванням, насамперед, больових.

Наявність легких когнітивних порушень у пацієнтів з АС без наявності НБ може бути пояснене насамперед впливом депресивної симптоматики, що супроводжується погіршенням здатності до концентрації уваги та труднощами запам'ятовування та відтворення інформації, а також високим рівнем тривоги, що також утруднює когнітивне функціонування. На наявність когнітивних розладів у хворих на АС вказують й інші автори. Зокрема, Vitturi та співавт., (2020) різного ступеня когнітивну дисфункцію виявляли у 90% хворих на АС, тоді як в групі контролю цей показник становив 57,5% [24]. Можна припустити, що негативний вплив НБ на когнітивне функціонування реалізується як через пряму дію больового подразнення, що різко погіршує концентрацію уваги, знижує здатність до запам'ятовування та відтворення інформації, погіршує виконавчі функції, так і опосередковано, через більш виражені афективні порушення, насамперед, депресивні та тривожні. Синергічний вплив цих несприятливих факторів посилює когнітивні розлади і погіршує загальний стан психічного функціонування пацієнтів з НБ при АС. На асоціацію хронічного нейропатичного болю з когнітивною дисфункцією вказують й інші автори [25].

Висновки. АС супроводжується вираженими змінами у психоемоційній сфері пацієнтів, що складають невід'ємну складову комплексної клінічної картини захворювання. Основу психопатологічних

змін при АС складають депресивні і тривожні прояви; при цьому депресивні прояви представлені переважно легкими та субдепресивними розладами, а тривожні прояви виражені як у формі підвищеної реактивної тривожності, що відображує психопатологічні реакції на важке інвалідизуюче захворювання, біль і соматичний дискомфорт, так і підвищеною особистісною тривожністю, що може розглядатися як прояв стійких патохарактерологічних рис, асоційованих з АС. Когнітивні порушення, наявні при АС, можна розглядати в якості допоміжного психопатологічного конструкту, що опосередкований депресивними і тривожними проявами та безпосереднім впливом больового синдрому. Наявність нейропатичного компоненту больового синдрому слід розглядати в якості фактору, що обтяжує стан психоемоційної сфери, погіршуючи прояви депресії, реактивної та особистісної тривожності, а також когнітивне функціонування. Наявність у клінічній картині АС виражених психопатологічних проявів обґрунтовує доцільність призначення психофармакологічної терапії сучасними антидепресантами з анкіолітичним ефектом при АС, особливо за наявності нейропатичного компоненту болю.

Перспективи подальших досліджень пов'язані із дослідженням спектру та виразності психопатологічної симптоматики при АС з урахуванням НБ, а також з удосконаленням лікувальних та реабілітаційних підходів при АС з урахуванням несприятливих змін у психоемоційній сфері хворих.

References

1. Wenker KJ, Quint JM. *Ankylosing Spondylitis*. StatPearls Publishing; 2022. PMID: 29261996
2. Wang R, Ward MM. Epidemiology of axial spondyloarthritis: an update. *Curr Opin Rheumatol*. 2018;30(2):137-43. PMID: 29227352. PMCID: PMC5811203. doi: 10.1097/BOR.0000000000000475
3. Crossfield SSR, Marzo-Ortega H, Kingsbury SR, Pujades-Rodriguez M, Conaghan PG. Changes in ankylosing spondylitis incidence, prevalence and time to diagnosis over two decades. *RMD Open*. 2021;7(3):e001888. PMID: 34887345. PMCID: PMC8663075. doi: 10.1136/rmdopen-2021-001888
4. Proft F, Poddubnyy D. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis: recent insights and impact of new classification criteria. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2018;10(5-6):129-39. PMID: 29942364. PMCID: PMC6009093. doi: 10.1177/1759720X18773726
5. Colloca L, Ludman T, Bouhassira D, Baron R, Dickenson AH, Yarnitsky D, et al. Neuropathic pain. *Nat Rev Dis Primers*. 2017;3(1):17002. PMID: 28205574. PMCID: PMC5371025. doi: 10.1038/NRDP.2017.2
6. Szok D, Tajti J, Nyári A, Vécsei L, Trojano L. Therapeutic approaches for peripheral and central neuropathic pain. *Behav Neurol*. 2019;9:1-13. PMID: 31871494. PMCID: PMC6906810. doi: 10.1155/2019/8685954
7. Bates D, Schultheis BC, Hanes MC, Jolly SM, Chakravarthy KV, Deer TR, et al. A comprehensive algorithm for management of neuropathic pain. *Pain Med*. 2019;20:S2-S12. PMID: 31152178. PMCID: PMC6544553. doi: 10.1093/PM/PNZ075
8. Dunn JS, Naji SS, Mahns DA. Minocycline reduces experimental muscle hyperalgesia induced by repeated nerve growth factor injections in humans: a placebo-controlled double-blind drug-crossover study. *Eur J Pain*. 2020;24(6):1138-50. PMID: 32170964. doi: 10.1002/EJP.1558
9. Zarepour L, Gharaylou Z, Hadjighassem M, Shafaghi L, Majedi H, Behzad E, et al. Preliminary study of analgesic effect of bumetanide on neuropathic pain in patients with spinal cord injury. *J Clin Neurosci*. 2020;81:477-84. PMID: 33222966. doi: 10.1016/J.JOCN.2020.10.010

10. Park JY, Howren AM, Zusman EZ, Esdaile JM, De Vera MA. The incidence of depression and anxiety in patients with ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Rheumatol.* 2020;4:12. PMID: 32159073. PMCID: PMC7050143. doi: 10.1186/s41927-019-0111-6
11. Webers C, Vanhoof L, Leue C, Boonen A, Köhler S. Depression in ankylosing spondylitis and the role of disease-related and contextual factors: a cross-sectional study. *Arthritis Res Ther.* 2019;21:215. PMID: 31639012. PMCID: PMC6805406. doi: 10.1186/s13075-019-1995-7
12. Linden SVD, Valkenburg HA, Cats A. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1984;27(4):361-68. PMID: 6231933. doi: 10.1002/art.1780270401
13. Bennett M. The LANSS Pain Scale: the Leeds assessment of neuropathic symptoms and signs. *Pain.* 2001;92(1-2):147-57. PMID: 11323136. doi: 10.1016/s0304-3959(00)00482-6
14. Bouhassira D, Attal N, Alchaar H, Boureau F, Brochet B, Bruxelle J, et al. Comparison of pain syndromes associated with nervous or somatic lesions and development of a new neuropathic pain diagnostic questionnaire (DN4). *Pain.* 2005;114(1-2):29-36. PMID: 15733628. doi: 10.1016/j.pain.2004.12.010
15. Zung WW. A self-rating depression scale. *Arch General Psychiatry.* 1965;12(1):63-70. PMID: 14221692. doi: 10.1001/archpsyc.1965.01720310065008
16. Spielberger CD. *Test anxiety inventory: Preliminary professional manual.* Palo Alto, CA: Consulting Psychologist Press; 1980.
17. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatric Res.* 1975;12(3):189-98. PMID: 1202204. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
18. Ma T, Geng Y, Li P. Depression in patients with ankylosing spondylitis. *Rheumatol Autoimmun.* 2022;2:69-75. doi: 10.1002/rai2.12020
19. Zhao S, Thong D, Miller N, Duffield SJ, Hughes DM, Chadwick L, et al. The prevalence of depression in axial spondyloarthritis and its association with disease activity: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Res Ther.* 2018;20(1):140. PMID: 29996916. PMCID: PMC6042424. doi: 10.1186/s13075-018-1644-6
20. Fang ML, Wu CS, Weng LC, Huang HL. Factors associated with depressive symptoms in patients with ankylosing spondylitis in Northern Taiwan. *PLoS One.* 2019;14(10):e0224298. PMID: 31648243. PMCID: PMC6812870. doi: 10.1371/journal.pone.0224298
21. Reddy KN, Sabu N, Pandey N, Raut A, Joag K, Patil P. Anxiety and depression among patients with axial spondyloarthritis. *Eur J Rheumatol.* 2021; 9(1): 8-13. PMID: 35110131. doi: 10.5152/eurjrheum.2021.21022
22. Zou Q, Jiang Y, Mu F, Shi Y, Fang Y. Correlation of axial spondyloarthritis with anxiety and depression. *Med Sci Monit.* 2016;22:3202-08. PMID: 27611598. PMCID: PMC5021017. doi: 10.12659/MSM.897232
23. Ben Tekaya A, Mahmoud I, Hamdi I, Hechmi S, Saidane O, Tekaya R, et al. Depression and anxiety in spondyloarthritis: Prevalence and relationship with clinical parameters and self-reported outcome measures. *Turk Psikiyatri Derg.* 2019;130(2): 90-98. PMID: 31487374
24. Vitturi B, Suriano E, Pereira de Sousa A, Torigoe, D. Cognitive Impairment in Patients with Ankylosing Spondylitis. *Canadian J Neurolog Sci.* 2020;47(2):219-225. PMID: 31928545. doi: 10.1017/cjn.2020.14
25. Moriarty O, Ruane N, O'Gorman D, Maharaj CH, Mitchell C, Sarma KM, et al. Cognitive Impairment in Patients with Chronic Neuropathic or Radicular Pain: An Interaction of Pain and Age. *Front Behav Neurosci.* 2017;13(11):100. PMID: 28659771. PMCID: PMC5468384. doi: 10.3389/fnbeh.2017.00100

UDC 616.711-002.616.8-009.7:577.112

Neuropathic Pain in Ankylosing Spondylitis and Peculiarities of Psychopathological Response

Kedyk I. O.

Abstract. The purpose of the work was to study the features of psychopathological symptoms in ankylosing spondylitis with and without neuropathic pain.

Materials and methods. We clinically examined 142 patients treated between 2019 and 2022 who were diagnosed with ankylosing spondylitis according to the modified New York criteria. These patients were divided into two groups: the first group had the signs of neuropathic pain; the second group had no signs. The study of the psycho-emotional sphere was carried out using the The Zung Self-Rating Depression Scale, scales for assessing the level of personal and reactive anxiety by S. Spielberger, and the Mini Mental State Examination questionnaire was used to determine cognitive function.

Results and discussion. It was found that the basis of psychopathological reactions in ankylosing spondylitis are mild and moderate depressive and anxiety symptoms: the average score on The Zung Self-Rating Depression Scale in patients without neuropathic pain was 48.1 ± 13.1 points, and in patients with neuropathic pain – 58.1 ± 4.6 points ($p < 0.01$). 28.9% had no signs of depression, 45.1% showed signs of mild depression,

and 26.0% – moderate depression. In 41.5% of patients without neuropathic pain, no signs of depression were found, in 40.4% – mild depression, in 18.1% – moderate, in patients with neuropathic pain – 4.2%, 54.2%, and 41.6%, respectively. The average value of the reactive anxiety index in the examined was 47.2 ± 12.2 points, in patients without neuropathic pain – 45.5 ± 12.7 points, in patients with neuropathic pain – 50.4 ± 10.5 points ($p < 0.05$); personal anxiety indicator was 45.5 ± 10.1 , 43.7 ± 10.6 and 49.0 ± 8.2 points, respectively ($p < 0.05$). A low level of reactive anxiety in patients with neuropathic pain was found in 2.1%, without neuropathic pain – in 13.8% ($p < 0.05$); medium – respectively in 31.3% versus 36.2% ($p > 0.05$), high – respectively in 66.6% versus 50.0% ($p < 0.05$). There were significantly more patients with low levels of personal anxiety among those who did not have neuropathic pain – 20.2% versus 6.3% ($p < 0.05$), and with high levels – among patients with neuropathic pain: 56.2% versus 38.3% ($p < 0.05$). The average value of the Mini Mental State Examination index in all patients was 27.46 ± 1.77 points; in patients with neuropathic pain – 26.29 ± 1.39 points, without neuropathic pain – 28.06 ± 1.64 points ($p < 0.01$).

Conclusion. Correlation analysis made it possible to establish the presence of significant correlations between expressiveness of neuropathic pain and depression and anxiety. Depressive and anxious manifestations in ankylosing spondylitis reflect psychopathological reactions to severe disease, pain and somatic discomfort, and personal anxiety as a stable personality characteristic, in ankylosing spondylitis patients primarily reflects the formation of patho-characteristic features as a result of long-term somatogenic influence. Cognitive impairment is probably mediated by depressive and anxiety symptoms and the influence of pain syndrome. The presence of a neuropathic component of the pain syndrome is a factor that aggravates the state of the psycho-emotional sphere, which justifies the feasibility of prescribing psychopharmacological therapy for ankylosing spondylitis.

Keywords: ankylosing spondylitis, neuropathic pain, depression, anxiety, cognitive impairment.

ORCID and contributionship:

Ivan O. Kedyk : 0000-0001-6420-6583 ^{A-F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Ivan O. Kedyk
National Pirogov Memorial Medical University,
Department of Internal Medicine No. 1
56, Pirogov St., Vinnytsia 21000, Ukraine
tel: +38 0632557899, e-mail: ivankedyk@yahoo.com

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

Стаття надійшла 11.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.095

UDC 616.12-008.46:616.379-008.64]-07-0361-085.225.2

Pavliukovych N. D., Pavliukovych O. V., Shuper V. O.

Structure of Anemic Syndrome in Patients with Chronic Forms of Coronary Artery Disease

Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine

The purpose of the study was to determine the incidence and characteristic features of anemia in elderly and senile patients with chronic forms of coronary artery disease.

Materials and methods. 1,993 case reports of patients with chronic forms of coronary artery disease with comorbid anemia were analyzed retrospectively. All patients were diagnosed with chronic coronary artery disease (stable angina pectoris of II-III functional classes, diffuse or focal (post-infarction) cardiosclerosis). Average age of investigated patients was 79.5 ± 5.24 . Comorbid anemia was diagnosed in case of hemoglobin level below 130 G/l in males and 120 G/l in females. The patients were randomized by gender, age and form of coronary artery disease.

Results and discussion. Among all examined patients with coronary artery disease anemia is found in nearly 70% of cases, which coincides with the literature data. In people after 60 anemia is more common in men than in women, while in young and middle-aged patients anemic syndrome is more typical in females. Only in less than hundred case reports the diagnosis of anemia was recorded in the final clinical diagnosis during patients' discharge from the hospital, in another cases low hemoglobin level was not taken into consideration by physicians. Approximately only one-third of all cases of severe anemia was not diagnosed in a hospital and no appropriate correction of hemoglobin level was performed. Incidence of anemia does not depend on the form of the chronic coronary artery disease (stable angina pectoris or cardiosclerosis). In most patients with coronary artery disease comorbid anemia is of normochromic and normocytic character. Along with progression of the severity of the comorbid anemia, statistically significant increase of the hospitalization period is observed. In patients with coronary artery disease and comorbid anemia the frequency of hospitalizations per year is also increased along with anemia degree of severity progressing.

Conclusion. Chronic forms of coronary artery disease in elderly and senile patients in 69.89% of cases are complicated by comorbid anemia of different degrees of severity. In older patients with coronary artery disease, anemic syndrome is most often caused by respiratory diseases, stomach ulcer and duodenal ulcer, cancer of different localization. In most patients with coronary artery disease comorbid anemia is of normochromic and normocytic character. Comorbid

anemia in patients with coronary artery disease contributes to the prolongation of the patients' in-hospital treatment and increasing of the frequency of hospitalizations due to the main disease throughout the year.

Keywords: cardiovascular disease, coronary artery disease, anemia.

Connection of the study with scientific programs, plans, topics. The work is a fragment of the initiative research works of the department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases of the Bukovinian State Medical University "Peculiarities of the comorbid course of diseases of internal organs: risk factors, mechanisms development and comorbid course, pharmacotherapy" (No. 0114U002475) and "Clinical, pathogenetic and pharmacotherapeutic features of comorbid course of internal organs diseases" (No. 0119U101344).

Introduction. Cardiovascular diseases have been among the leading causes of mortality in Ukraine for many years [1]. An important role in their occurrence belongs to the negative "achievements" of modern society: hypodynamia, increased caloric content of food products, chronic mental stress. The indicated well-known factors contribute to the unceasing increase in the incidence of coronary artery disease (CAD), arterial hypertension, obesity, diabetes mellitus, dyslipidemia.

Clinical trials convincingly point to the important role of the reduced hemoglobin level in the progression of the diseases of the cardiovascular system. Anemia is recognized as an independent predictor of a high risk of fatal cardiovascular events developing during 6 years in non-cardiovascular patients, especially those aged 45–64. In the PRAISE study in patients with severe chronic heart failure with decreased hematocrit to 25.4–37.4%, the risk of sudden death was 52% higher than with its high value (46.1–58.8%). In addition, the reduction of this figure by 1% below 25.4% was accompanied by an increase in the risk of mortality by 11%.

Anemia is associated with increased all-cause hospitalization and mortality in community-dwelling individuals above the age of 65 years. In primary care offices higher prevalence of anemia is associated with advancing age and comorbidities, such as essential hypertension, hypothyroidism, chronic kidney disease, malignancy, rheumatologic disease, congestive

heart failure, and coronary artery disease [2]. In the large population with stable CAD low hemoglobin is an independent predictor of mortality, cardiovascular events, and major bleeds. Persisting or new-onset anemia is a powerful predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality [3, 4].

The purpose of the study was to determine the incidence and characteristic features of anemic syndrome (AS) in patients with CAD of elderly and senile age.

Materials and methods. Retrospective analysis of the 1,993 patient records of illnesses was carried out. Patients were undergoing inpatient treatment in the cardiological department of the Regional Hospital for Disabled Soldiers of the Great Patriotic War (Chernivtsi, Ukraine) from January to December 2014. All patients were diagnosed with chronic CAD, which was represented by stable angina pectoris of functional classes II-III (according to the classification of the Canadian Association of Cardiologists, 1976), as well as diffuse and focal (post-infarction) cardiosclerosis. The age of the patients ranged from 60 to 96 years (average age was 79.5 ± 5.24 years). Comorbid anemia was diagnosed in case of hemoglobin level below 130 G/l in males and 120 G/l in females (WHO's Recommendations, 2003).

Distribution of patients by age is given in **Fig. 1**. The data from 252 elderly patients (60–74 years old) – 12.64% and 1,700 senile patients (75–89 years old) – 85.30% were analyzed. In addition, the investigation included records of the hospitalized patients over 90 years old (2.06%).

Gender distribution of the patients is represented in **Fig. 2**.

The study conforms to the Helsinki Declaration (1997), the Convention on Europe on Human Rights and Biomedicine (1997), the International Code of Medical Ethics (1983), ICHGSP (2002).

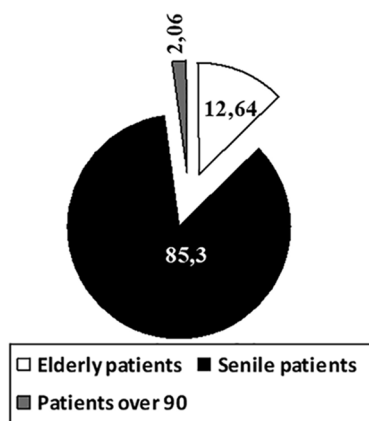


Fig. 1 – Age distribution of the patients with CAD, %

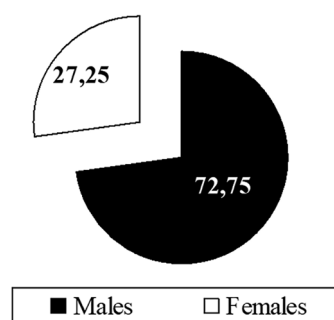


Fig. 2 – Gender distribution of the patients with CAD, %

Results and discussion. Among all examined patients, AS was found in 69.89% (1,393 cases), which coincides with the literature data [3, 4]. Among male patients, anemia occurred in 1,120 cases, which was 77.24%, among women – in 273 cases (50.28%). It was established that in people after 60 anemia is more common in men than in women, whereas it is a well-known fact that in adolescents and young adults AS occurs more frequently in females.

Mild anemia (hemoglobin level 90–120 (130) G/l) was the most frequent comorbid pathology in patients with CAD (1,317 cases, 94.54%). Moderate degree of anemia severity (hemoglobin level 70–90 G/l) occurred in 65 cases (4.67%). In 11 CAD patients severe anemia (hemoglobin level less than 70 G/l) was found (0.79%). Among males, mild anemia was detected in 1,065 cases (95.09%), moderate anemia – in 49 cases (4.37%), severe anemia – in 6 cases (0.54%). In women, anemia of mild degree occurred in 92.31% (252 cases), moderate – 5.86% (16 cases), severe degree – 1.83% (5 cases).

Only in less than hundred case reports the diagnosis of AS was recorded in the final clinical diagnosis during patients' discharge from the hospital. Mild anemia was documented as a separate diagnosis in only 37 patients among 1,317 (2.81%) (**Fig. 3**). Moderate anemia was present as a separate diagnosis in about 2/3 of all cases (in 42 patients out of 65). Approximately only one-third of all cases (36.36%) of severe anemia were not diagnosed in a hospital and no appropriate correction of hemoglobin level was performed (**Fig. 4**).

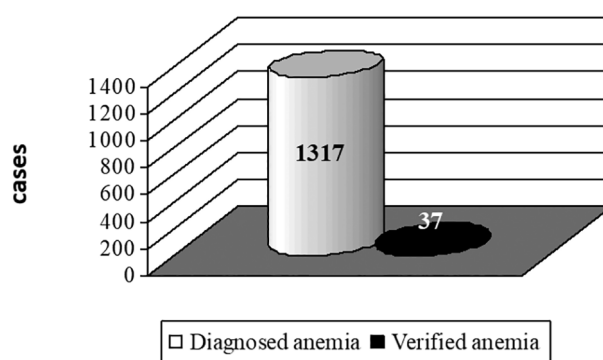


Fig. 3 – Frequency of mild anemia verification in patients with CAD

This issue was surprising for us as it is a well-known fact that low hemoglobin is an independent predictor of mortality, cardiovascular events, and major bleeds. Persisting or new-onset anemia is also a powerful predictor of cardiovascular and non-cardiovascular mortality [3]. Major adverse cardiac events are important causes of morbidity and mortality in CAD patients, detection and treatment of the risk factors, including anemia, are critical to improve health

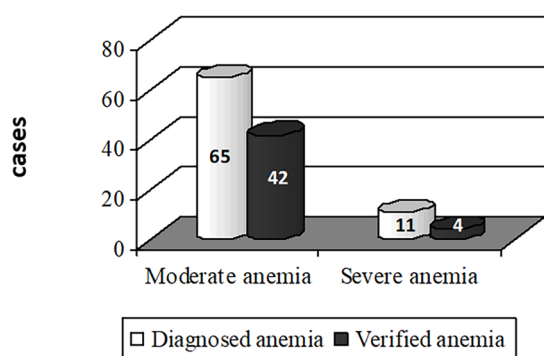


Fig. 4 – Frequency of moderate and severe anemia verification in patients with CAD

and longevity of patients with CAD [5]. Thus it is necessary to pay doctor's attention to the control of patient's hemoglobin level and its correction.

Table 1 – Dependence of the frequency of anemic syndrome on the form of chronic CAD

Form of CAD	Stable angina pectoris		Cardiosclerosis	
	+	-	+	-
A anemia	+	-	+	-
Absolute number	753	219	640	381
%	77.47	22.53	62.68	37.32

Comparing the incidence of the comorbid anemia depending on the form of chronic CAD, we have found out that anemia in approximately equal percent of cases complicated the course of stable angina pectoris and post-infarction or diffuse cardiosclerosis (**Table 1**).

Comparing the degree of saturation of erythrocytes with hemoglobin, the hyperchromic character of anemia (color index > 1.05) was detected in 22 patients (1.58%), hypochromic (color index < 0.86) – in 116 patients (8.33%). In most cases anemia in patients with CAD was of normochromic character – 1,255 cases (90.09%) (**Fig. 5**).

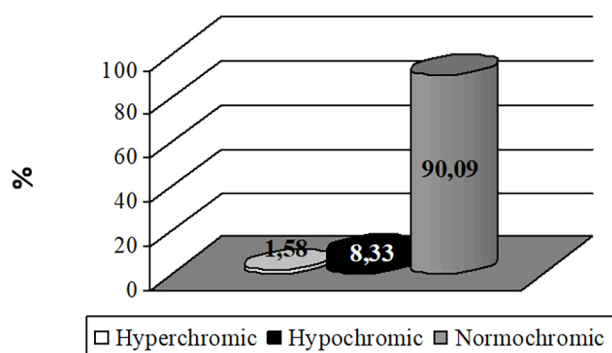


Fig. 5 – Morphological characteristics of anemia in patients with chronic forms of CAD

To determine the morphological characteristics of AS in patients with chronic forms of CAD, erythrocytes

mean corpuscular volume (MCV) was calculated. Mild macrocytosis (MCV = 95–108 fl) was detected only in several cases – 19 patients (1.36%), microcytosis (MCV < 80 fl) – in 157 patients (11.27%), normocytosis was found in 1,217 cases (87.37%) (**Fig. 6**).

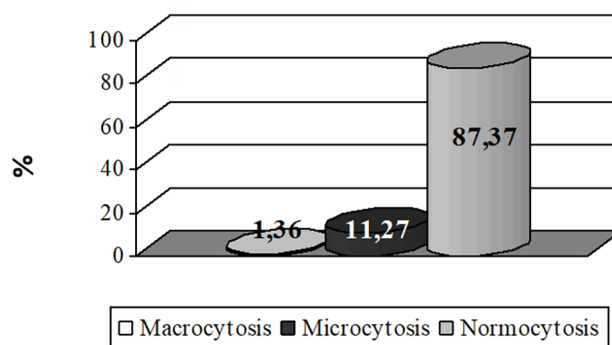


Fig. 6 – Morphological characteristics of anemia in patients with chronic forms of CAD

Thus, in most patients with CAD comorbid anemia is of normochromic and normocytic character. We may predict that anemia in case of CAD is anemia of chronic disease and the mechanisms, pathophysiology, and treatment of anemia in such patient is complex [6]. Without treatment hemodynamic changes found in the acute anemic state may contribute to progressive arterial wall and left ventricular hypertrophy if the anemic state persists chronically. The American College of Physicians recommends using a restrictive red blood cell transfusion strategy (trigger hemoglobin threshold of 7 to 8 g/dL compared with higher hemoglobin levels) in hospitalized patients with coronary heart disease [7].

The average duration of the in-hospital treatment of the patients with CAD without anemia was 16.14 ± 0.03 days. Along with progression of the severity of the comorbid anemia, statistically significant increase of the hospitalization period was observed. So, if CAD was accompanied by mild anemia, the average in-hospital treatment duration was 18.23 ± 0.050 days, moderate anemia – 20.02 ± 0.077 , severe anemia – 21.03 ± 0.100 . In patients with CAD and comorbid anemia, the frequency of hospitalizations per year has been also increased. Thus, among all patients with CAD without anemia, 85.50% of the patients were hospitalized twice a year due to main disease, 43.01% – three times per year, 24.33% – four times per year, 0.33% – more than four times. On the other hand, in the case of CAD with concomitant anemia, 94.54% of patients were admitted to the hospital twice a year, 55.20% – three times, 33.17% – four times, 3.88% – more often.

Among all analyzed cases in the largest number of them (79.83%) CAD and anemia were comorbid with chronic obstructive pulmonary disease, 28.14% of patients suffered from peptic ulcer of stomach and

duodenum, 4.31% of patients had oncological pathology of various localization, in 20.32% of cases anemia and CAD were isolated.

Conclusion and prospects for further research. Chronic forms of coronary artery disease in elderly and senile patients in 69.89% of cases are complicated by comorbid anemia of different degrees of severity. In older patients with CAD, anemic syndrome is most often caused by respiratory diseases (79.83%), stomach ulcer and duodenal ulcer (28.14%), cancer of different localization (4.31%). Concomitant anemia

in patients with CAD contributes to the prolongation of the patients' in-hospital treatment and increasing of the frequency of hospitalizations due to the main disease throughout the year.

Perspectives of further investigations. Due to high incidence of comorbid course of anemia and chronic forms of CAD as well as increased mortality and fatal and non-fatal cardiovascular complications in these patients, search of possibilities of anemic syndrome correction is nowadays a crucial issue.

References

1. Kovalenko VM, Lutay MI, Sirenko YuM, Sychoy OS. *Cardio-vascular diseases. Classification, standards of diagnosis and treatment*. 2016). 189 s. [Ukrainian]
2. Gandhi SJ, Hagans I, Nathan K, Hunter K, Roy S. Prevalence, comorbidity and investigation of anemia in the primary care office. *J Clin Med Res*. 2017;9(12):970-980. PMID: 29163729. PMCID: PMC5687900. doi: 10.14740/jocmr3221w
3. Kalra PR, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Tardif JC, Tendera M, et al. Hemoglobin and change in hemoglobin status predict mortality, cardiovascular events, and bleeding in stable coronary artery disease. *Am J Med*. 2017 Jun;130(6):720-730. PMID: 28109968. doi: 10.1016/j.amjmed.2017.01.002
4. Nappi J. Anemia in patients with coronary artery disease. *Am J Health Syst Pharm*. 2003;60(14 Suppl 3):S4-8. PMID: 12908376. doi: 10.1093/ajhp/60.suppl_3.S4
5. Tsai IT, Wang CP, Lu YC, Hung WC, Wu CC, Lu LF, et al. The burden of major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease. *BMC Cardiovasc Disord*. 2017 Jan 4;17(1):1. PMID: 28052754. PMCID: PMC5210314. doi: 10.1186/s12872-016-0436-7
6. Rymer JA, Rao SV. Anemia and coronary artery disease: pathophysiology, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis*. 2018 Mar;29(2):161-167. PMID: 29280914. doi: 10.1097/MCA.0000000000000598
7. Qaseem A, Humphrey LL, Fitterman N, Starkey M, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of anemia in patients with heart disease: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013 Dec 3;159(11):770-779. PMID: 24297193. doi: 10.7326/0003-4819-159-11-201312030-00009

УДК 616.12-008.46:616.379-008.64]-07-0361-085.225.2

СТРУКТУРА АНЕМІЧНОГО СИНДРОМУ У ХВОРИХ З ХРОНІЧНИМИ ФОРМАМИ ІШЕМІЧНОЇ ХВОРОБИ СЕРЦЯ

Павлюкович Н. Д., Павлюкович О. В.,
Шупер В. О.

Резюме. Мета дослідження: визначення частоти та можливого генезу анемії у хворих похилого та старечого віку з хронічними формами ішемічної хвороби серця.

Матеріали та методи. Ретроспективно проаналізовано 1993 історії хворих на хронічні форми ішемічної хвороби серця із коморбідною анемією, які були госпіталізовані впродовж року в стаціонар з приводу основного захворювання.

Результати. Серед усіх обстежених хворих на хронічні форми ішемічної хвороби серця анемічний синдром був виявлений майже в 70% випадків. У осіб після 60 років анемія частіше зустрічається у чоловіків, ніж у жінок, тоді як у осіб молодого та середнього віку анемічний синдром частіше діагностують у жінок. Лише в менш ніж ста випадках діагноз анемії був зафіксований в остаточному клінічному діагнозі під час виписки пацієнтів із стаціонару. Частота анемії у обстежених хворих не залежить від форми хронічної ішемічної хвороби серця (стабільна стенокардія напруги чи дифузний/постінфарктний кардіосклероз). У більшості хворих на хронічну ішемічну хворобу серця коморбідна анемія має нормохромний і нормоцитарний характер. Поряд із прогресуванням ступеня тяжкості коморбідного анемічного синдрому спостерігається статистично достовірне збільшення терміну госпіталізації хворих з приводу основного захворювання. У пацієнтів із ішемічною хворобою серця та коморбідною анемією частота госпіталізацій на рік також збільшується.

Висновки. Хронічні форми ішемічної хвороби серця у хворих похилого та старечого віку в 69,89% випадків ускладнюються коморбідною анемією різного ступеня тяжкості. У літніх хворих на ішемічну

хворобу серця анемічний синдром найчастіше зумовлений захворюваннями органів дихання, виразковою хворобою шлунка та дванадцятипалої кишки, раком різної локалізації. У більшості хворих на ішемічну хворобу серця коморбідна анемія має нормохромний і нормоцитарний характер. Супутній анемічний синдром у хворих на хронічну ішемічну хворобу серця сприяє подовженню тривалості перебування хворого у стаціонарі та збільшенню частоти госпіталізацій з приводу основного захворювання впродовж року.

Ключові слова: серцево-судинні захворювання, ішемічна хвороба серця, анемія.

ORCID and contributionship:

Nataliia Pavliukovych : 0000-0002-1814-9722 ^{A-F}

Oleksandr Pavliukovych : 0000-0001-6523-8296 ^{B,D,F}

Vira Shuper : 0000-0001-9881-1757 ^{A,C,E}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Nataliia Pavliukovych

Bukovinian State Medical University,

Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Diseases

2, Theatralna Sq., Chernivtsi 58002, Ukraine

tel. +380372269221, e-mail: natasha.pavlyukovich@gmail.com

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

Стаття надійшла 10.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОЦІНКА СТАНУ РЕНІН-АНГІОТЕНЗИН-АЛЬДОСТЕРОНОВОЇ СИСТЕМИ У РАННІЙ ДІАГНОСТИЦІ ГОРМОНАЛЬНО-АКТИВНИХ ПУХЛИН КІРКОВОГО ШАРУ НАДНИРНИКІВ

Національний університет охорони здоров'я імені П.Л. Шупика,
Київ, Україна

Метою роботи було визначити маркери стану ренін-ангіотензин-альдостеронової системи у пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників як предикторів вибору тактики оперативного втручання.

Об'єкт та методи. Проаналізовані результати аналізів клініко-лабораторного дослідження 38 хворих з пухлинами надниркових залоз в умовах відділення ендокринної хірургії. В залежності від типу гормонально-активної аденокортикальної аденоми всіх пацієнтів розділили на три групи: I група – пацієнти, у яких розвивалися альдостероми; II група – пацієнти з кортикостеромами; III група – пацієнти з кортикоальдостеромами.

Результати. У результаті досліджень встановлено, що розвиток в організмі гормонально-активних аденокортикальних аденем супроводжується підвищенням в плазмі крові концентрації основних гормонів наднирників: мінералокортикоїда – альдостерону та глюкокортикоїда – кортизолу. Ці зміни супроводжуються дисфункціонуванням ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, яке найбільше виражене у пацієнтів з альдостеромами та кортикоальдостеромами, що виражається підвищенням альдостерон/ренінового співвідношення. Водночас, у пацієнтів з кортикостеромами, як і з кортикоальдостеромами, гормональний дисбаланс виражається підвищенням рівня адренокортикотропного гормону в сироватці крові. Таким чином, визначення рівня альдостерону та кортизолу в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними аденокортикальними аденомами слугує маркером ранньої діагностики виду гормонально-активних пухлин, виявлення яких, поряд із дослідження ренін-ангіотензинової системи та рівнем АКТГ, дозволяє передбачити напрямок водно-сольового обміну в організмі. Своєчасне встановлення цих змін дозволить попередити ризик розвитку ускладнень зі сторони інших органів і систем (серцево-судинної, сечовидільної, нервової).

Висновок. Встановлено, що дисбаланс ренін-ангіотензин-альдостеронової системи та гіпофізарно-надниркової системи сприяє порушенню водно-електролітного балансу, який виражається гіпернатріємією і гіпокаліємією та найбільше

виражений у пацієнтів зі змішаним типом адренокортикальної аденоми.

Ключові слова: адренокортикальна аденома, альдостерон, кортизол, ренін, адренокортикотропний гормон.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є фрагментом НДР «Вибір раціонального хірургічного втручання при пухлинах кіркового шару наднирників. Діагностична програма і результати спостереження», № державної реєстрації 012U100365.

Вступ. Пухлини кори наднирників можна віднести до найважчих і досить складних форм ендокринної хірургічної патології. Адренокортикальні аденоми можуть бути як гормонально-неактивними, так і активно продукувати різні гормони [1]. Розвиток гормонально-активних пухлин в організмі проявляється поліморфною клінічною симптоматикою, що зумовленою як ефектом продукуваних гормонів, так і впливом продуктів пухлинного метаболізму. У структурі хірургічної патології надниркових залоз на частку адренокортикальних аденем припадає 35-40%, серед яких 4,5% виявляється випадково за допомогою комп'ютерної томографії черевної порожнини [2].

У випадку розвитку в організмі гормонально-активних пухлин патогенез захворювання залежить від виду гормонів, які секретує пухлина. У хворих може виникати субклінічний гіперкортицизм – підвищення рівня глюкокортикоїдів (ГК) в крові, викликане надлишковою секрецією кортизолу пухлиною надниркових залоз [3], або гіперальдостеронізм – гіперпродукція мінералокортикоїдів [4]. Зустрічаються змішані форми гормональної секреції (майже в 75% випадків) [5].

Одним із методів лікування новоутворень кори наднирників є хірургічне втручання, яке здійснюють з використанням різних доступів до субстрату захворювання. Проте, щоб вибрати напрямок хірургічного лікування необхідно знати механізми патогенезу онкологічних захворювань кори наднирників. У пацієнтів з пухлинами наднирників мають місце неспецифічні прояви, або симптоми захворювань, які часто трактують як складові інших нозологій, наприклад, підвищення

артеріального тиску, ожиріння, підвищене потовиділення, гірсутизм, дизуричні розлади, слабкість тощо [6]. Найчастішою (45-81% випадків) ознакою розвитку аденом кори наднирників є важко коригуюча артеріальна гіпертензія. Найпоширеніша форма вторинної артеріальної гіпертензії – первинний гіперальдостеронізм [7]. У пацієнтів з гіперальдостеронізмом високий ризик розвитку серцево-судинних ускладнень. Окрім того, у таких пацієнтів підвищена поширеність цукрового діабету, інсулінорезистентності, метаболічного синдрому [8]. Проте, встановлено, що ці стани можуть бути пов'язані з надлишком як мінералокортикоїдів, так і глюкокортикоїдів [9]. Це пов'язано з тим, що альдостерон і кортизол мають схожу афінність до мінералокортикоїдних рецепторів (МКР). У нормі концентрація вільного кортизолу в крові значимо перевищує концентрацію альдостерону; тому значна частина МКР зв'язана з кортизолом [9]. У зв'язку з цим вивчення гіперкортицизму набуває особливого значення за умов розвитку адренкортикальних аденом.

Зміни рівня альдостерону в крові можуть призвести до дисбалансу в ренін-ангіотензин-альдостероновій системі (РААС). З іншого боку, РААС має виняткове значення в регуляції багатьох параметрів серцево-судинної системи і функції нирок, включаючи підтримку артеріального тиску і водно-сольового балансу [10].

Мета роботи – визначити маркери стану ренін-ангіотензин-альдостеронові системи у пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників як предикторів вибору тактики оперативного втручання.

Матеріали і методи дослідження. У роботі проаналізовані результати аналізів клініко-лабораторного дослідження 38 хворих з пухлинами надниркових залоз в умовах відділення ендокринної хірургії на базі Київського міського клінічного ендокринологічного центру. Серед пацієнтів було 16 (42,1%) чоловіків та 22 (57,9%) жінок віком від 35 до 48 років. Оцінка загального стану пацієнтів проводилася на підставі скарг, анамнезу життя і захворювання, огляду з вимірюванням артеріального тиску та визначенням індексу маси тіла.

Для виявлення пухлин наднирників використовували мультиспіральний комп'ютерний томограф. Дослідження наднирників виконували з проведенням внутрішньовенного контрастування. В результаті дослідження отримали розміри пухлин та визначили їх щільність. На другому етапі, після внутрішньовенного введення контрастної речовини, проводили дослідження пухлини в венозну або артеріальну фазу для визначення швидкості накопичення і вимивання контрасту. Для адренкортикальної аденоми накопичення та вимивання

контрасту відбувалося швидко і повністю, що вказувало на наявність доброякісної пухлини.

Критерії включення: незлоякісні аденоми, які мали невелику щільність; чітка візуалізація контурів пухлини; невеликий розмір новоутворення – до 3 см.

В залежності від виду гормонально-активних пухлин надниркових залоз усіх пацієнтів поділили на 3 групи: I група – 8 пацієнтів з пухлинами кори наднирників, що продукували альдостерон (пацієнти з альдостеромами); II група – 8 хворих з адренкортикальними аденомами, які продукували в основному глюкокортикоїди, що клінічно виражалася синдромом гіперкортицизму (пацієнти з кортикостеромами); III група – 22 пацієнтів з пухлинами кори наднирників, що продукували альдостерон і кортизол (пацієнти з кортикоальдостеромами). Група порівняння (контроль) – 14 здорових осіб.

У плазмі крові проводили визначення рівня альдостерону, кортизолу, адренкортикотропного гормону (АКТГ), реніну за методом твердофазного імуоферментного аналізу (ELISA), заснованому на принципі «сендвіча». Визначення альдостерон-ренінового співвідношення проводили шляхом математичного ділення показника концентрації альдостерону на показник рівня реніну в плазмі крові. Рівень електролітів натрію (Na^+) і калію (K^+) в плазмі крові визначали колориметричним методом.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Пацієнти приймали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожен пацієнт особисто був поінформований щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будь-який момент його проведення без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Статистичну обробку результатів та оцінку достовірності відмінностей між середніми показниками досліджуваних груп проводили з використанням критерія Манна-Уїтні (при порівнянні показників між двома досліджуваними групами) і Краскала-Уоллеса (при порівнянні показників між трьома досліджуваними групами) в програмі IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp.; США). У всіх випадках відмінності інтерпретували як достовірні при $P < 0,05$.

Результати дослідження. Розвиток в організмі первинних гормонально-активних пухлин

надниркових залоз може призвести до гормонального дисбалансу, що проявлятиметься первинним гіперальдостеронізмом або гіперкортицизмом [9].

Результати проведених досліджень показали, що у пацієнтів з різними видами адренокортикальних аденом в плазмі крові змінювалася концентрація як альдостерону, так і кортизолу. Так, найвища концентрація альдостерону в плазмі крові спостерігалася у пацієнтів з альдостеромами, рівень якого становив $286 \pm 19,4$ пг/мл, що у 2,3 рази перевищувало відповідний показник групи здорових осіб ($125 \pm 11,1$ пг/мл) ($p < 0,05$) (рис. 1А).

Дослідження вмісту кортизолу в плазмі крові хворих з адренокортикальними аденомами показало, що найвищий рівень досліджуваного гормону спостерігався у пацієнтів, у яких розвивалися кортикостероми. Встановлено, що у цієї групи пацієнтів рівень кортизолу становив $734 \pm 38,4$ нмоль/л, що у 1,9 рази перевищувало середнє значення групи здорових осіб – $396 \pm 28,5$ нмоль/л ($p < 0,05$) (рис. 1Б). Поряд з цим, у пацієнтів з альдостеромами рівень кортизолу в плазмі крові не відрізнявся від показників контролю. У пацієнтів, у яких був змішаний тип адренокортикальної аденоми рівень кортизолу рівний $576 \pm 33,1$ нмоль/л, що у 1,5 рази перевищувало показник здорових осіб ($p < 0,05$) (рис. 1Б). Причиною підвищеного рівня кортизолу в крові може бути як розвиток гормонально-активної аденоми кори наднирників [9], так і надмірна секреція АКТГ, яка розвивається на тлі цієї патології [11]. Виявили, що середньодобовий рівень корелював з об'ємом пухлини: чим більшою була пухлина, тим вище рівень досліджуваних гормонів у відповідних групах пацієнтів.

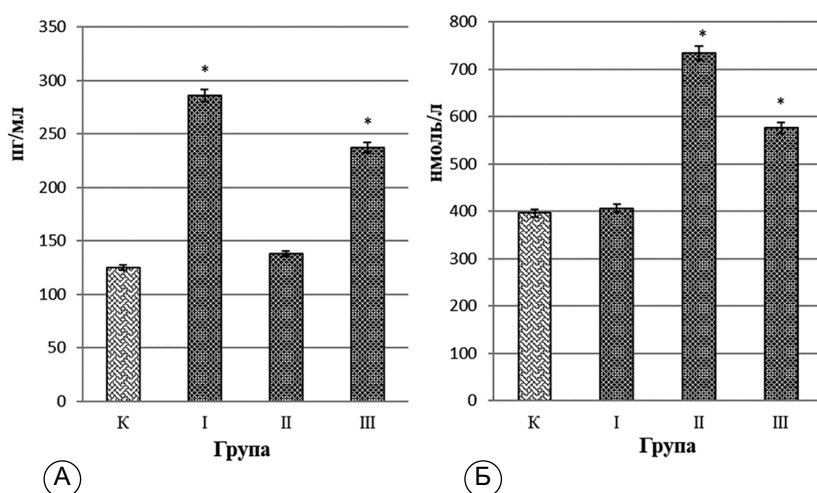


Рис. 1 – Вміст альдостерону (А) і кортизолу (Б) в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Примітки: К – група порівняння, яка включала здорових осіб; I група – пацієнти, у яких розвивалися альдостероми; II група – пацієнти з кортикостеромами; III група – пацієнти з кортикоальдостеромами; * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

Подібна тенденція спостерігалася і в пацієнтів з розвитком кортикоальдостером, у яких рівень альдостерону в плазмі крові становив $237 \pm 16,9$ пг/мл, що у 1,9 рази перевищувало показник здорових осіб ($p < 0,05$). При виявленому альдостеронізмі з можливим поєднанням дрібно- або крупновузлової гіперплазії кори наднирників рекомендується двостороння тотальна аденоектомія з наступною терапією глюкокортикоїдами. Змін у рівні альдостерону не виявлено лише у пацієнтів з кортикостеромами, оскільки показник залишався на рівні норми (рис. 1А).

Отже, розвиток в організмі гормонально-активних адренокортикальних аденом супроводжується підвищенням в плазмі крові концентрації основних гормонів наднирників: мінералокортикоїда – альдостерону та глюкокортикоїда – кортизолу. Ці зміни можуть додатково сприяти розвитку патологій систем та органів, змінювати біохімічні процеси в організмі, у яких задіяні ці гормони, що необхідно враховувати під час та після хірургічного втручання.

Оскільки альдостерон – стероїдний гормон, який переважно синтезується в клубочковій зоні кіркового шару наднирників, то його гіперпродукція, очевидно, і зумовлена гіперплазією новоутворення [12]. Синтезований альдостерон буде впливати на рецептори, що знаходяться в дистальних ниркових каналцях і збірних трубках нефронів. Зв'язуючись з мінералокортикоїдними внутрішньоклітинними рецепторами (кортикоїдні рецептори 1-го типу), альдостерон опосередковано впливає на гормоночутливі компоненти ДНК і регулює транскрипцію специфічних генів [13]. У результаті

цих процесів у організмі підвищується реабсорбція натрію і води в ниркових каналцях з одночасним зниженням реабсорбції калію і магнію [10].

Відомо, що альдостерон в організмі не тільки регулює іонний гомеостаз, але й підвищення його концентрації може безпосередньо сприяти розвитку ускладнень судинних захворювань, захворювань серця і нирок, а також призводити до метаболічних порушень. Такий механізм впливу здійснюється через рецептори до альдостерону, які є на кардіоміоцитах, ендотеліальних клітинах і фібробластах серця людини. Шляхом активації цих рецепторів альдостерон сприяє збільшенню синтезу колагену, зниження його деградації і викликає проліферацію

фіброblastів, викликаючи міокардіальний фіброз [8, 13].

Підвищений рівень альдостерону у пацієнтів з альдостеромами і кортикоальдостеромами потенціює процеси локального запалення в ендотелії середніх і дрібних вінцевих судин та периваскулярних зонах міокарду. Він може збільшувати продукцію мРНК ангіотензинперетворюючого ензиму (АПЕ) в кардіоміоцитах і, тим самим, сприяти зростанню місцевого утворення ангіотензину (АТ) II в міокарді. Альдостерон збільшує кількість рецепторів АТ II 1-го типу в серцево-судинній системі і потенціює ефекти РААС [14].

Поряд із негативними процесами у пацієнтів з альдостеромами, зміни фізіологічного стану можуть виникати і у пацієнтів з підвищеним рівнем кортизолу. Ці зміни виражатимуться зміною балансу в обміні білків, ліпідів і вуглеводів. При гіперкортицизмі спостерігається порушення толерантності до глюкози з розвитком цукрового діабету, що зумовлено стимуляцією глюконеогенезу і розвитком інсулінорезистентності; посилення катаболізму білків; зменшення м'язової маси; остеопороз; інволюція лімфоїдної тканини; зміни морфологічного складу жирової тканини; підвищення артеріального тиску; розвиток депресивних станів [15]. Показання до операції, що спираються виключно на діагноз субклінічного гіперкортицизму, при доброякісних пухлинах надниркових залоз дискутуються. Вважають, що хірургічну операцію слід проводити за таких умов: молодий вік хворого, можливий негативний вплив субклінічного гіперкортицизму на передіснуючі у хворого артеріальну гіпертензію, остеопороз, порушення вуглеводного обміну, ожиріння. Проти показаннями до операції вважають: літній вік, відсутність захворювань, у генезі яких може брати участь гіперкортицизм, розвиток післяопераційної недостатності надниркових залоз [15]. Діагностика субклінічного гіперальдостеронізму і гіперкортицизму дозволить попередити виникнення післяопераційної гострої надниркової недостатності.

Щоб зрозуміти напрямок метаболічних процесів у пацієнтів з різними типами гормонально-активних пухлин кіркового шару наднирників, було досліджено процеси, в яких вони беруть участь.

Підвищення рівня альдостерону може бути за рахунок дії інших компонентів РААС. У роботі

РААС важливе значення має ренін – протеолітичний ензим, який синтезується та накопичується в юктагломерулярному апараті нирок (ЮГА), після чого виходить у кров. Під дією реніну ангіотензиген перетворюється в ангіотензин I, який потім перетворюється за допомогою іншого ензиму в ангіотензин II. Ангіотензин II проявляє потужний судинозвужуючий ефект і стимулює вироблення альдостерону. З описаного механізму, випливає, що гіперпродукція альдостерону може бути пов'язана з рівнем реніну [10].

Аналіз результатів показав, що у пацієнтів з різними типами гормонально-активних пухлин кіркового шару наднирників рівень реніну не змінювався у пацієнтів з альдостеромами та кортикостеромами та незначно підвищувався – у 1,3 рази у пацієнтів з кортикоальдостеромами ($31,1 \pm 1,9$ пг/мл) порівняно з показниками здорових осіб ($23,95 \pm 2,21$ пг/мл) ($p < 0,05$) (рис. 2).

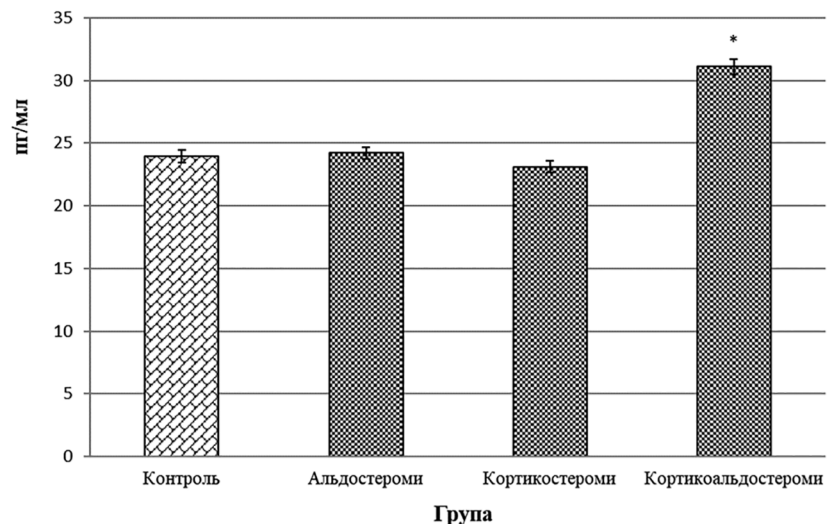


Рис. 2 – Вміст реніну в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

Імовірно, у пацієнтів з альдостеромами наявний первинний альдостеронізм, оскільки відбувається автономне підвищення секреції альдостерону, пов'язане з розвитком аденоми клубочкової зони кори надниркових залоз [12]. У пацієнтів зі змішаним типом пухлин (кортикоандростеромами) спостерігається вторинний гіперальдостеронізм – підвищення рівня альдостерону викликається підвищенням рівня реніну в крові. Ці зміни можуть бути пов'язані не лише з розвитком аденоми, але й із певними патологіями нирок, які виникають при тривалому гіперальдостеронізмі та гіперкортицизмі. Відомо, що ренін опосередковано впливає

на екскрецію альдостерону: ренін при взаємодії з ангіотензиногеном призводить до утворення ангіотензину I, який, володіючи вазопресорною активністю, під впливом диспептидилкарбоксипептидази швидко перетворюється в ангіотензин II, який і сприяє синтезу альдостерону [10].

Для диференційної діагностики різних видів адренокортикальних аденом було розраховане альдостерон-ренінове співвідношення.

Результати проведених досліджень показали, що найвищий показник співвідношення альдостерон/ренін – $11,8 \pm 0,9$ спостерігався у пацієнтів з альдостеромами (рис. 3), що свідчить про первинний гіперальдостеронізм, який пов'язаний виключно з продукцією цього гормону пухлинними клітинами та не залежить від реніну й ангіотензину.

Альдостерон/ренінове співвідношення у пацієнтів з кортикоальдостеромами знаходиться на рівні $7,6 \pm 0,59$, що також перевищувало показник контролю ($5,2 \pm 0,48$) у 1,5 рази, проте не досягало значень групи пацієнтів з альдостеромами ($p < 0,05$) (рис. 3).

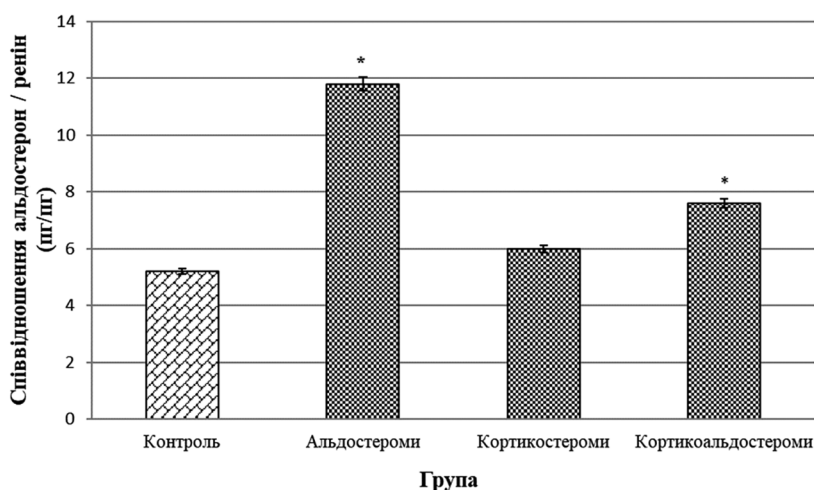


Рис. 3 – Альдостерон/ренінове співвідношення в пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

Виявлені зміни пов'язані з тим, що у пацієнтів цієї групи гіперальдостеронізм викликаний не лише розвитком доброякісного новоутворення, але й підвищенням реніну, в результаті чого розвивається вторинний гіперальдостеронізм. Своєчасне хірургічне втручання при гіперальдостеронізмі дозволить знизити гормональний дисбаланс та попередити розвиток ускладнень. У пацієнтів з кортикостеромами альдостерон/ренінове співвідношення не відрізнялося від показника контролю (рис. 3), що додатково підтверджує розвиток кортикостером у цієї групи пацієнтів.

Отже, зміни рівня альдостерону при різних видах гормонально-активних пухлин кіркового шару наднирників можуть свідчити про зміни функціонування РААС, що дозволить передбачити ускладнення зі сторони серцево-судинної системи. Поряд з цим, підвищення концентрації кортизолу в плазмі крові може бути спричинене як розвитком новоутворення в організмі, так і змінами концентрації АКТГ в плазмі крові. В нормі АКТГ – найважливіший стимулятор кори наднирників, секретується передньою долею гіпофіза під впливом кортикотропного релізінг-фактора гіпоталамуса. Важливу роль в секреції АКТГ відіграють інші стимулятори й інгібітори, в числі яких катехоламіни, ангіотензин II, активін, цитокіни, опіати і соматостатин. АКТГ стимулює біосинтез гормонів наднирковими залозами – не тільки ініціює секрецію кортизолу, але й також стимулює синтез альдостерону і андрогенів [16].

Враховуючи те, що АКТГ метаболічно пов'язаний з РААС та з кортизолом, на наступному етапі визначено рівень цього гормону в досліджуваних групах.

Результати проведених досліджень показали, що найбільше підвищення рівня АКТГ спостерігалось у групи тих пацієнтів, у яких підвищений рівень кортизолу – у хворих з кортикостеромами і кортикоальдостеромами, у цих групах пацієнтів рівень АКТГ у плазмі крові у 1,9 та 2,1 рази перевищував показник групи здорових осіб відповідно (рис. 4).

Таке підвищення АКТГ можна пояснити первинною активацією системи «гіпоталамус-гіпофіз-кора надниркових залоз» через синтез кортизолу пухлинними клітинами [16]. Менш виражені зміни в гіпофізарно-наднирковій системі виявлені у пацієнтів з альдостеромами, оскільки рівень АКТГ лише у 1,2 рази перевищував відповідний показник групи контролю (рис. 4).

Отже, ізольований гіперальдостеронізм є менш залежним від АКТГ при аденомах кори наднирників ніж гіперкортицизм. Розвиток кортикостером та кортикоальдостером протікає з переваженням гіпофізарно-надниркової системи, що нерідко може бути причиною зриву компенсаторно-приспосувальних реакцій організму і сприяти розвитку різних ускладнень [17]. Виявлені зміни гормональної активності при пухлинах наднирників повинні враховуватися для планування передопераційної підготовки, об'єму операції,

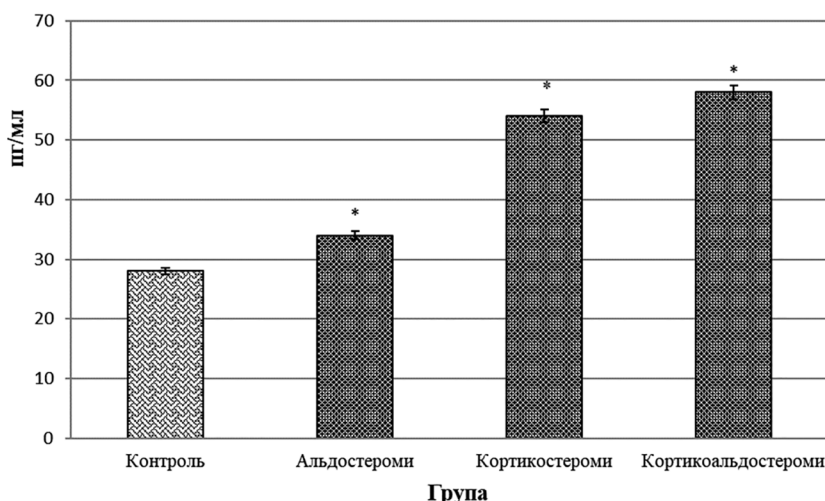


Рис. 4 – Вміст аденокортикотропного гормону в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

подальшого нагляду за хворим. Виявлені зміни компенсують відсутність будь-яких клінічних проявів та маніфестних ознак гормональної активності, що у подальшому дозволить попередити післяопераційні ускладнення. Недооцінка наявності гіперальдостеронізму і/або гіперкортицизму (маніфестного або субклінічного) пов'язана з високим ризиком розвитку гострої надниркової недостатності у післяопераційному періоді.

Оскільки ренін-ангіотензин-альдостероновий каскад відіграє важливу роль гомеостазі електролітів і рідин організму, то зміни, які спостерігаються в РААС та гіпофізарно-надниркової системі у пацієнтів з різними типами гормонально-активних аденокортикальних аденом можуть сприяти електролітному дисбалансу.

Встановлено, що у пацієнтів з надмірною кількістю альдостерону в плазмі крові спостерігалася гіпокаліємія (дефіцит калію), оскільки концентрація калію знаходилася на рівні $1,9 \pm 0,213$ ммоль/л та у 2,3 рази нижча порівняно з показниками, характерними для здорових осіб ($p < 0,05$) (табл. 1). Більш виражене зниження рівня калію спостеріга-

лося у пацієнтів зі змішаною пухлиною (кортикоальдостеромами), оскільки досліджуваний показник у 3,1 рази нижче показника контролю ($p < 0,05$) (табл. 1). У пацієнтів з кортикостеромами рівень калію у 1,5 рази нижчий контролю ($p < 0,05$) (табл. 1). Встановлені зміни можуть вказувати на метаболічний алкалоз – стан, що супроводжується порушенням обміну електролітів [17].

Поряд із зменшенням рівня калію в плазмі крові пацієнтів з аденокортикальними аденомами виявляється підвищений рівень натрію. Так, у пацієнтів з кортикоальдостеромами рівень натрію найвищий ($267 \pm 34,7$ ммоль/л) та у 1,9 рази перевищував показник контрольної групи осіб ($p < 0,05$) (табл. 1).

У пацієнтів з альдостеромами та кортикостеромами цей показник знаходився на рівні $245 \pm 18,6$ ммоль/л і $198 \pm 17,9$ ммоль/л, що у 1,8 рази й у 1,4 рази перевищувало показник групи контролю відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1). Це може бути пов'язано з тим, що альдостерон збільшує всмоктування іонів натрію і води з просвіту кишечника в кров і зменшує виведення натрію з організму з потом і слиною. Тому, альдостерон є важливим регулятором балансу натрію, калію і води в організмі [18].

Як видно з результатів досліджень гіперальдостеронізм, який виявляється в організмі при розвитку гормонально-активних аденокортикальних аденом, сприяє затримці в організмі натрію. Посилене виділення з сечею калію, що виражається його зниженням у крові, та підвищений рівень натрію можуть призвести до підвищення артеріального тиску, виникнення слабкості м'язів, судом, серцевої аритмії [18]. Оскільки альдостероми лікують, переважно, хірургічно (аденалектомія або аденомектомія), то рекомендується передо-

операційна підготовка антагоністами альдостерону. Передопераційна терапія у таких пацієнтів дозволить відновити вміст калію в організмі, знизити артеріальний тиск, нормалізувати ренін-ангіотензин-альдостеронову систему.

Гіпернатріємія і гіпокаліємія, яка виявлена у пацієнтів з кортикостеромами може бути обумовлена деякою мінералокортикоїдною активністю кортизолу, яка проявляється при

Таблиця 1 – Вміст електролітів натрію і калію в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними пухлинами кіркового шару наднирників

Показник	Група пацієнтів			
	Контроль	Альдостероми	Кортикостероми	Кортикоальдостероми
Натрій (ммоль/л)	138 ± 12,4	245 ± 18,6*	198 ± 17,9*	267 ± 34,7*
Калій, (ммоль/л)	4,3 ± 0,532	1,9 ± 0,213*	2,8 ± 0,234*	1,4 ± 0,176*

Примітка: * – статистично достовірна різниця порівняно з показниками здорових осіб, $p < 0,05$

його надлишку в організмі [17]. У цієї групи пацієнтів також може спостерігати артеріальна гіпертензія, хоча вона може бути менш виражена. Тому, для підтримання нормального рівня натрію і калію та попередження підвищення артеріального тиску необхідно визначати одночасно концентрацію в крові альдостерону, кортизолу і реніну, оскільки функціонування цих біологічно-активних речовин тісно взаємопов'язані [18, 19].

Отже, визначення рівня альдостерону та кортизолу в плазмі крові пацієнтів з гормонально-активними адренокортикальними аденомами слугує маркером ранньої діагностики виду гормонально-активних пухлин, виявлення яких, поряд із дослідження ренін-ангіотензинової системи та рівнем АКТГ, дозволяє передбачити напрямок водно-солевого обміну в організмі. Своєчасне встановлення цих змін дозволить попередити ризик розвитку ускладнень зі сторони інших органів і систем (серцево-судинної, сечовидільної, нервової). Виявлені в даному дослідженні зміни можуть допомогти в виборі тактики лікування адренокортикотропних аденом та попередити рецидиви. Окрім того, ці показники можуть бути предикторами ранньої та тривалої ремісії у пацієнтів з аденомами кори наднирників після аденоектомії. Важливість рішення даного питання полягає в тому, щоб оцінити ефективність операції та визначити прогноз настання рецидиву захворювання.

Висновки

1. Розвиток в організмі гормонально активних адренокортикальних аденом супро-

воджується дисбалансом в РААС та гіпофізарно-наднирковій системі. Напрямок цих змін залежить від виду пухлини: найвищий дисбаланс виявлений у пацієнтів з кортикоальдостеромами, очевидно через поєднану дію гіперпродукції альдостерону і кортизолу. Врахування цих змін перед хірургічним втручанням дозволить досягти вищого відсотку ремісії, яка після аденоектомії може залежати від тяжкості та тривалості гіперальдостеронізму і гіперкортицизму, розмірів та виду аденоми. Окрім того, відсоток післяопераційної ремісії багато в чому залежить також від вибору хірургічного втручання.

2. У пацієнтів з альдостеромами, кортикостеромами і кортикоальдостеромами порушується водно-електролітний баланс, який виражається гіпернатріємією і гіпокаліємією та найбільше виражений у пацієнтів зі змішаним типом адренокортикальної аденоми. Це дозволить підвищити радикальність хірургічного втручання та зменшить частоту ускладнень.

Перспективи подальших досліджень. Дослідження характеру гормонального дисбалансу у пацієнтів з адренокортикальними аденомами можуть слугувати додатковим критерієм діагностики різних типів пухлин та сприяти розробці шкали відбору хворих для проведення ендоскопічних і відкритих операцій на наднирниках при аденомах кіркового шару.

References

1. Ono Y, Nakamura Y, Maekawa T, Felizola SJ, Morimoto R, Iwakura Y, et al. Different expression of 11beta-hydroxylase and aldosterone synthase between aldosterone-producing microadenomas and macroadenomas. *Hypertension*. 2014 Aug;64(2):438-44. PMID: 24842915. PMCID: PMC5478923. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02944
2. Debono M, Bradburn M, Bull M, Harrison B, Ross RJ, Newell-Price J. Cortisol as a marker for increased mortality in patients with incidental adrenocortical adenomas. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014 Dec;99(12):4462-70. PMID: 25238207. PMCID: PMC4255126. doi: 10.1210/jc.2014-3007
3. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Rep*. 2015 Apr;48(4):209-16. PMID: 25560699. PMCID: PMC4436856. doi: 10.5483/BMBRep.2015.48.4.275
4. Lee FT, Elaraj D. Evaluation and management of primary hyperaldosteronism. *Surg Clin North Am*. 2019 Aug;99(4):731-745. PMID: 31255203. doi: 10.1016/j.suc.2019.04.010
5. Hodgson A, Pakbaz S, Mete O. A diagnostic approach to adrenocortical tumors. *Surg Pathol Clin*. 2019 Dec;12(4):967-995. PMID: 31672302. doi: 10.1016/j.path.2019.08.005
6. Faillot S, Assie G. Endocrine tumours: The genomics of adrenocortical tumors. *Eur J Endocrinol*. 2016 Jun;174(6):R249-65. PMID: 26739091. doi: 10.1530/EJE-15-1118
7. Vilela LAP, Almeida MQ. Diagnosis and management of primary aldosteronism. *Arch Endocrinol Metab*. 2017 May-Jun;61(3):305-312. PMID: 28699986. doi: 10.1590/2359-3997000000274
8. Hellman P, Björklund P, Akerström T. Aldosterone-producing adenomas. *Vitam Horm*. 2019;109:407-431. PMID: 30678866. doi: 10.1016/bs.vh.2018.10.007
9. Bhatt PS, Sam AH, Meeran KM, Salem V. The relevance of cortisol co-secretion from aldosterone-producing adenomas. *Hormones (Athens)*. 2019 Sep;18(3):307-313. PMID: 31399957. PMCID: PMC6797639. doi: 10.1007/s42000-019-00114-8

10. Ames MK, Atkins CE, Pitt B. The renin-angiotensin-aldosterone system and its suppression. *J Vet Intern Med.* 2019 Mar;33(2):363-382. PMID: 30806496. PMCID: PMC6430926. doi: 10.1111/jvim.15454
11. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. *Endocr Rev.* 2020 Jun 1;41(3):470-90. PMID: 32060528. PMCID: PMC7240781. doi: 10.1210/endrev/bnaa002
12. Murakami M, Rhayem Y, Kunzke T, Sun N, Feuchtinger A, Ludwig P, et al. In situ metabolomics of aldosterone-producing adenomas. *JCI Insight.* 2019 Sep 5;4(17):e130356. PMID: 31484828. PMCID: PMC6777904. doi: 10.1172/jci.insight.130356
13. Kawarazaki W, Fujita T. The role of aldosterone in obesity-related hypertension. *Am J Hypertens.* 2016 Apr;29(4):415-23. PMID: 26927805. PMCID: PMC4886496. doi: 10.1093/ajh/hpw003
14. Wilkinson-Berka JL, Suphapimol V, Jerome JR, Deliyanti D, Allingham MJ. Angiotensin II and aldosterone in retinal vasculopathy and inflammation. *Exp Eye Res.* 2019 Oct;187:107766. PMID: 31425690. doi: 10.1016/j.exer.2019.107766
15. Miller BS, Auchus RJ. Evaluation and treatment of patients with hypercortisolism: a review. *JAMA Surg.* 2020 Dec 1;155(12):1152-1159. PMID: 33052413. doi: 10.1001/jamasurg.2020.3280
16. Riek A, Schrader L, Zerbe F, Petow S. Comparison of cortisol concentrations in plasma and saliva in dairy cattle following ACTH stimulation. *J Dairy Res.* 2019 Nov;86(4):406-409. PMID: 31722772. doi: 10.1017/S0022029919000669
17. Fan L, Zhuang Y, Wang Y, Liu X, Liu D, Xiang B, He M, et al. Association of hypokalemia with cortisol and ACTH levels in Cushing's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2020 Mar;1463(1):60-66. PMID: 31456238. doi: 10.1111/nyas.14205
18. Oki K, Gomez-Sanchez CE. The landscape of molecular mechanism for aldosterone production in aldosterone-producing adenoma. *Endocr J.* 2020 Oct 28;67(10):989-995. PMID: 32968034. PMCID: PMC9044104. doi: 10.1507/endocrj.EJ20-0478
19. Shimada H, Yamazaki Y, Sugawara A, Sasano H, Nakamura Y. Molecular mechanisms of functional adrenocortical adenoma and carcinoma: genetic characterization and intracellular signaling pathway. *Biomedicines.* 2021 Jul 26;9(8):892. PMID: 34440096. PMCID: PMC8389593. doi: 10.3390/biomedicines9080892

UDC 616.43:616.31

Assessment of the State of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System in the Early Diagnosis of Hormonally Active Tumors of the Adrenal Cortex Layer Roienko Yu. V.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the markers of the state of the renin-angiotensin-aldosterone system in patients with hormonally active tumors of the adrenal cortex layer as predictors of the choice of surgical intervention tactics.

Materials and methods. The results of analyzes of clinical and laboratory research of 38 patients with tumors of the adrenal glands in the conditions of the department of endocrine surgery were analyzed. Depending on the type of hormonally active adrenocortical adenoma, all patients were divided into three groups: group I – patients who developed aldosteromas; group II – patients with corticosteromas; group III – patients with corticoaldosteromas.

Results and discussion. As a result of research, it was found that the development of hormonally active adrenocortical adenomas in the body is accompanied by an increase in the blood plasma of the concentration of the main adrenal hormones: mineralocorticoid – aldosterone and glucocorticoid – cortisol. These changes are accompanied by dysfunction of the renin-angiotensin-aldosterone system, which is most pronounced in patients with aldosteromas and corticoaldosteromas, which is expressed by an increase in the aldosterone/renin ratio. At the same time, in patients with corticosteromas, as well as with corticoaldosteromas, hormonal imbalance is expressed by an increase in the level of adrenocorticotrophic hormone in the blood serum.

Hypertension and hypokalemia found in patients with corticosteromas may be due to some mineralocorticoid activity of cortisol, which is manifested when it is in excess in the body. In this group of patients, arterial hypertension may also be observed, although it may be less pronounced. Therefore, in order to maintain a normal level of sodium and potassium and prevent an increase in blood pressure, it is necessary to simultaneously determine the concentration of aldosterone, cortisol and renin in the blood, since the functioning of these biologically active substances are closely interconnected.

Thus, the determination of the level of aldosterone and cortisol in the blood plasma of patients with hormonally active adrenocortical adenomas serves as a marker for the early diagnosis of the type of hormonally active tumors, the detection of which, along with the study of the renin-angiotensin system and the level of adrenocorticotrophic hormone, makes it possible to predict the direction of water-salt exchange in the body

Timely establishment of these changes will prevent the risk of developing complications from other organs and systems (cardiovascular, urinary, nervous).

Conclusion. It was established that the imbalance of the renin-angiotensin-aldosterone system and the pituitary-adrenal system contributes to the violation of the water-electrolyte balance, which is expressed by hypernatremia and hypokalemia and is most pronounced in patients with a mixed type of adrenocortical adenoma.

Keywords: adrenocortical adenoma, aldosterone, cortisol, renin, adrenocorticotrophic hormone.

ORCID and contributionship:

Yurii V. Roienko : 0000-0002-8454-0148 ^{A-F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Yurii V. Roienko

Shupyk National Healthcare University of Ukraine,
Department of Surgery and Transplantology
9, Dorohozhytska Str., Kyiv 04112 Ukraine
tel: 0978390288, e-mail: Royenko2@gmail.com

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

Стаття надійшла 07.11.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.109

УДК 616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-018.74-078

Фельдман Д. А.

ДИНАМІКА РІВНЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО МОНОЦИТАКТИВУЮЧОГО ПЕПТИДУ-II У ХВОРИХ НА ГОСТРИЙ ІНФАРКТ МІОКАРДА З СУПУТНІМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 2 ТИПУ

Харківський національний медичний університет,
Харків, Україна

Мета. Дослідити динаміку ендотеліального моноцитарного пептиду-II у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу через 6 місяців після перенесеної коронарної події.

Матеріал та методи. В дослідженні брали участь 120 пацієнтів: 1 група - хворі на гострий інфаркт міокарда з цукровим діабетом 2 типу ($n=70$), 2 група – хворі на гострий інфаркт міокарда ($n=50$). До контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб.

Усім хворим проводили лабораторно-інструментальне обстеження на першу добу гострого інфаркту міокарда та через 6 місяців після нього. Рівень ендотеліального моноцитарного пептиду-II було визначено з використанням тест-системи «Human Endothelial monocyte activating polypeptide – II ELISA KIT».

Результати. Середній рівень ендотеліального моноцитарного пептиду-II на першу добу гострого інфаркту міокарда: у хворих, які увійшли до складу 1-ої групи – $4,54 \pm 0,331$ нг/мл; 2-ої – $2,74 \pm 0,21$ нг/мл; в контрольній групі – $1,1 \pm 0,037$ нг/мл ($p < 0,05$).

У хворих 1-ої групи через пів року після гострого інфаркту міокарда середній рівень ендотеліального моноцитарного пептиду-II дорівнював – $3,6 \pm 0,11$ нг/мл; 2-ої – $2,28 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,00001$).

Повторне обстеження пацієнтів, в залежності від тактики лікування продемонструвало наступні результати: у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу після коронарної вентрикулографії рівень ендотеліального моноцитарного пептиду-II дорівнював $3,5 \pm 0,04$ нг/мл; у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу після проведення стандартної антикоагулянтної терапії – $3,71 \pm 0,03$ нг/мл; у хворих на ізолюваний гострий інфаркт міокарда після коронарної вентрикулографії – $2,24 \pm 0,01$ нг/мл; у хворих на ізолюваний гострий інфаркт міокарда після проведення стандартної антикоагулянтної терапії – $2,33 \pm 0,04$ ($p < 0,01$).

Висновки. Ендотеліальний моноцитарний пептид-II уявляє собою маркер ендотеліальної дисфункції, що володіє прогностичними властивостями у відношенні коморбідної патології у

вигляді гострого інфаркту міокарда з цукровим діабетом 2 типу.

У хворих на гострий інфаркт міокарда при наявності супутнього порушення вуглеводного обміну у вигляді цукрового діабету 2 типу, відзначався вищий рівень ендотеліального моноцитарного пептиду-II на 1-шу добу коронарної події та через 6 місяців після неї в порівнянні з хворими на ізолюваний гострий інфаркт міокарда та особами контрольної групи ($p < 0,05$), що наголошує на важливому значенні ендотеліальної дисфункції в патогенезі вищезазначених захворювань. Після проведеної коронарної вентрикулографії у хворих рівень ендотеліального моноцитарного пептиду-II був достовірно нижчим в порівнянні з даним показником після проведеної стандартної антикоагулянтної терапії незалежно від наявності чи відсутності цукрового діабету 2 типу.

Ключові слова: ендотеліальний моноцитарний пептид-II, маркери ендотеліальної дисфункції, коморбідна патологія, гострий інфаркт міокарда, цукровий діабет 2 типу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження виконане в рамках науково-дослідницької роботи кафедри внутрішньої медицини №2, клінічної імунології та алергології імені академіка Л.Т. Малої Харківського національного медичного університету «Прогнозування перебігу, удосконалення діагностики та лікування ішемічної хвороби серця та артеріальної гіпертензії у хворих з метаболічними порушеннями», № державної реєстрації 0120U102025.

Вступ. Відомо, що дисбаланс між генерацією реактивних активних форм кисню і системами антиоксидантного захисту є основною причиною ендотеліальної дисфункції, що призводить до пошкодження судин як при метаболічних, так і при атеросклеротичних захворюваннях. Ендотеліальна активація є першою спостережуваною зміною, яка характеризується аномальним прозапальним і протромботичним фенотипом ендотеліальних клітин, що вистилають просвіт кровоносних судин. Зрештою це призводить до зниження біодоступності оксиду азоту, погіршення судинного тону та інших фенотипових змін ендотелію, які спільно

називають ендотеліальною дисфункцією. Розуміння механізмів, що лежать в основі розвитку ендотеліальної дисфункції, є важливою базою знань для запобігання пошкодженню судин при метаболічних і серцево-судинних захворюваннях [1, 2].

Ендотеліальні клітини є внутрішнім шаром кровоносних судин, відіграючи важливу роль у гомеостазі та інших функціях судин. Однак останні дані свідчать про те, що початок запалення та утворення активних форм кисню порушують функцію ендотелію, що є основним фактором розвитку серцево-судинних захворювань [3].

Вченими доведена вагома роль ендотеліальних клітин в порушенні вуглеводного обміну. Індуковану глюкозою ендотеліальну дисфункцію вперше вивчили на моделях тварин з цукровим діабетом (ЦД) та в клітинах, культивованих при гіперглікемії. Було ідентифіковано чотири класичні шляхи дисфункції, які є результатом загального механізму надлишкового виробництва мітохондріального супероксиду. Нещодавно було доведено, що некодуюча РНК, позаклітинні везикули та інгібітори котранспортера-2 натрію-глюкози впливають на індуковану глюкозою ендотеліальну дисфункцію. Ендотеліальні клітини також метаболізують глюкозу для власних енергетичних потреб. Дослідження останнього десятиліття показали, як маніпуляції з ендотеліальним гліколізом можна використовувати для контролю ангіогенезу та мікросудинної проникності при різних захворюваннях. Нарешті, ендотеліальні клітини транспортують глюкозу до клітин стінки кровоносних судин і до паренхіматозної тканини. Дані про гематоенцефалічний бар'єр і периферичні судини свідчать про те, що ендотеліальні клітини регулюють транспорт глюкози через транспортери глюкози, які переміщують останню від апікальної до базолатеральної сторони клітини [4].

Захворюваність на ЦД стрімко зростає в усьому світі з загрозливою швидкістю. ЦД 2 типу є найпоширенішою формою діабету. На нього припадає приблизно 90-95% усіх випадків діабету в усьому світі. Задokumentовано, що розширений атеросклероз є ключовим фактором, що призводить до мікро- та макро-судинних ускладнень у пацієнтів із ЦД 2 типу. Метаболічне середовище ЦД 2 типу, включаючи резистентність до інсуліну, гіперглікемію та вивільнення надлишку вільних жирних кислот, разом з іншими метаболічними аномаліями впливає на судинну стінку через низку подій, включаючи ендотеліальну дисфункцію, гіперактивність тромбоцитів, окислювальний стрес і запалення. Активация цих подій додатково посилює звуження судин і сприяє утворенню тромбів, що в призводить до розвитку атеросклерозу. Усі ці докази підтверджуються клінічними дослідженнями, які

демонструють важливість ендотеліальної дисфункції та гіперактивності тромбоцитів у патогенезі атеросклеротичних процесів та судинних ускладнень ЦД [5].

Ендотеліальна дисфункція є початковою ланкою патофізіологічного механізму пошкодження судин, виступаючи незалежним предиктором негативного прогнозу мікро- та макросудинних ускладнень, спричинених ЦД [6].

Інсулінорезистентність відіграє ключову роль у серцево-судинних ускладненнях, пов'язаних із ЦД та гіпертонічними розладами [7].

Ендотеліальний моноцитаактивуючий пептид-II (EMAP-II) є багатофункціональним поліпептидом з прозапальною та антиангіогенною активністю. Дисліпідемія, гіперглікемія та ожиріння є важливими факторами, що сприяють підвищенню рівня EMAP-II [8].

Доведено, що ендотеліальна дисфункція бере участь у патогенезі ЦД та атеросклерозу. EMAP-II індукує прокоагулянтну активність на поверхні ендотеліальних клітин, підвищує експресію E- та P-селектинів і фактора некрозу пухлини-1, спрямовує міграцію моноцитів і нейтрофілів, індукує апоптоз в ендотеліальних клітинах. В експериментах EMAP-II продемонстрував механізми впливу на ендотеліальні клітини, свою запальну дію, протипухлинні властивості, патогенетичну роль у розвитку серцево-судинних захворювань, патології центральної нервової системи, захворюваннях легень [9, 10].

Мета дослідження. Дослідити динаміку ендотеліального моноцитаактивуючого пептиду-II у хворих на гострий інфаркт міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу через 6 місяців після перенесеної коронарної події.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні брали участь 120 хворих, які увійшли до складу двох груп: 1 група – хворі на гострий інфаркт міокарда (ГІМ) з супутнім ЦД 2 типу (n=70), 2 група – хворі на ГІМ без супутньої патології у вигляді ЦД 2 типу (n=50). Середній вік хворих – $66,35 \pm 0,91$ років ($p < 0,05$). У даному дослідженні взяли участь 60 чоловіків (50%) та 60 жінок (50%). До складу контрольної групи увійшло 20 практично здорових осіб.

Хворі першої групи були розподілені на 3 підгрупи в залежності від форми ЦД 2 типу: 1 підгрупа – легка форма ЦД 2 типу (n=5), 2 підгрупа – середньоважка форма ЦД 2 типу (n=30), 3 підгрупа – важка форма ЦД 2 типу (n=35).

Всім хворим, які брали участь у даному дослідженні проводилося лабораторно-інструментальне обстеження на базі комунального некомерційного підприємства «Міська клінічна лікарня №27» Харківської міської ради (кардіологічне відділення

для хворих на гострий інфаркт міокарда) та Харківської клінічної лікарні на залізничному транспорті №1 філії «Центр охорони здоров'я» Акціонерного товариства «Українська залізниця» (1-е кардіологічне відділення).

Діагноз «Гострий інфаркт міокарду» був поставлений на підставі наказів Міністерства охорони здоров'я України №455 від 02.07.2014 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної реабілітації «Гострий коронарний синдром з елевацією сегмента ST»» та №1957 від 15.09.2021 року «Уніфікований клінічний протокол екстреної, первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги та медичної кардіореабілітації «Гострий коронарний синдром без елевації ST»» [11, 12].

Діагноз «Цукровий діабет 2 типу» був поставлений згідно з наказом Міністерства охорони здоров'я №1118 від 21.12.2012 року «Уніфікований клінічний протокол первинної та вторинної (спеціалізованої) медичної допомоги хворим із цукровим діабетом 2-го типу» було встановлено діагноз «ЦД 2 типу» [13].

На першу добу стаціонарного лікування ГІМ та через 6 місяців після коронарної події усім хворим проводили лабораторні та інструментальні обстеження у відповідних лікувальних закладах. Обстежуваним пацієнтам та особам, які входили до контрольної групи, було визначено рівень ЕМАР-II з використанням комерційної тест-системи «Human Endothelial monocyte activating peptide II ELISA KIT».

При виконанні даного дослідження були дотримані основні положення «Правила етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. а). Кожна обстежувана особа підписала документ про згоду щодо участі в даному

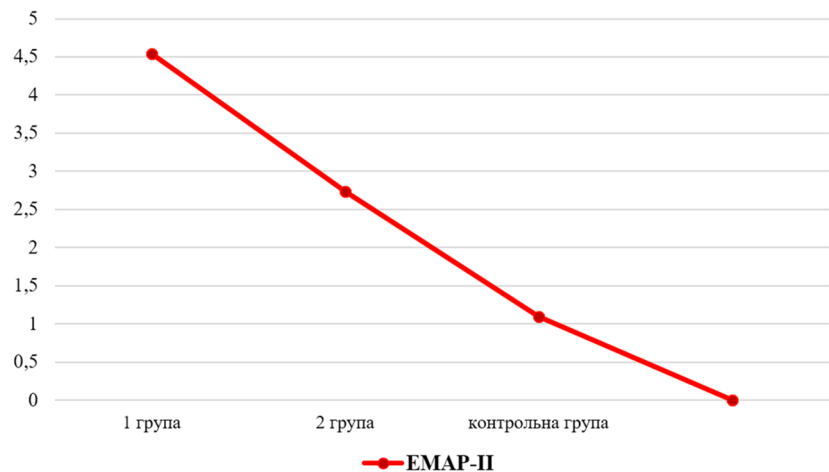


Рис. 1 – Середній рівень ЕМАР-II в обстежуваних групах на першу добу ГІМ

дослідженні. Повна анонімність була забезпечена кожному пацієнту.

Статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програмного пакету StatSoft Inc США – «Statistica 6,0».

Результати дослідження та їх обговорення.

На першу добу ГІМ середній рівень ЕМАР-II був наступним: у хворих 1-ої групи – $4,54 \pm 0,331$ нг/мл; 2-ої – $2,74 \pm 0,21$ нг/мл; в контрольній групі – $1,1 \pm 0,037$ нг/мл ($p < 0,05$), що продемонстровано на рис. 1.

Для оцінки впливу порушення вуглеводного обміну на функції ендотелію було оцінено рівень ЕМАР-II в залежності від форми ЦД 2 типу.

У хворих, які мали легку форму ЦД 2 типу середній рівень ЕМАР-II на першу добу ГІМ дорівнював – $2,21 \pm 1,03$ нг/мл; середньоважку – $3,35 \pm 0,48$ нг/мл; важку – $5,79 \pm 0,17$ нг/мл ($p < 0,05$), що продемонстровано на рис. 2.

Для визначення переваги в обранні тактики лікування було визначено середній рівень ЕМАР-II

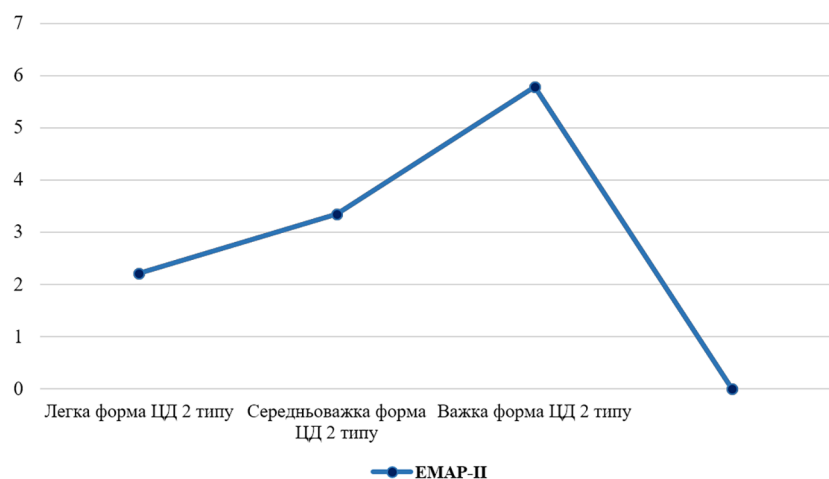


Рис. 2 – Середній рівень ЕМАР-II у обстежуваних хворих згідно з формами ЦД 2 типу на першу добу ГІМ

згідно з обраною методикою лікування на першу добу ГІМ.

Перша група: після проведеної коронарорентрикулографії (КВГ) середній рівень ЕМАР-II дорівнював - $4,55 \pm 0,46$ нг/мл; при проведенні стандартної антикоагулянтної терапії - $4,52 \pm 0,5$ нг/мл; друга група: $2,8 \pm 0,31$ нг/мл та $2,68 \pm 0,29$, відповідно ($p > 0,05$) (рис. 3).

Повторне обстеження проводилося кожному хворому через 6 місяців після перенесеної коронарної події.

У хворих 1-ої групи через пів року після ГІМ середній рівень ЕМАР-II дорівнював - $3,6 \pm 0,11$ нг/мл; 2-ої - $2,28 \pm 0,05$ нг/мл ($p < 0,00001$).

Динаміка вищезазначеного маркера ендотеліальної дисфункції через 6 місяців після ГІМ продемонстрована у таблиці 1 та на рис. 4.

Повторне обстеження пацієнтів, які ввійшли до складу обох груп, в залежності від тактики лікування продемонструвало наступні результати: у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу після КВГ рівень ЕМАР-II дорівнював $3,5 \pm 0,04$ нг/мл; у хворих на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу після проведення стандартної антикоагулянтної терапії - $3,71 \pm 0,03$ нг/мл; у хворих на ізолюваний ГІМ після КВГ - $2,24 \pm 0,01$ нг/мл; у хворих на ізолюваний ГІМ після проведення стандартної антикоагулянтної терапії - $2,33 \pm 0,04$ ($p < 0,01$).

Динаміка середнього рівня ЕМАР-II у обстежуваних хворих в залежності від проведеної тактики лікування продемонстрована у таблиці 2 та на рис. 5.

Вченими доведено, що стимулювання ангіогенезу є ключовою терапевтичною мішенню для захисту від хронічного ішемічного ураження серця. Рівень ЕМАР-II помітно підвищується після ішемії міокарда. Yuan C., Yan L., Solanki P., Vatner S.F., Vatner D.E., Schwarz M.A. перевірили, чи індукує нейтралізація ЕМАР-II ангіогенез і чи має сприятливий вплив на функцію та структуру міокарда після ГІМ. Лабораторним мишам

вводили внутрішньовенно антитіло ЕМАР-II, носій або неспецифічний IgG через 30 хвилин і через 3, 6 і 9 днів після постійної оклюзії коронарної артерії. Антитіло ЕМАР-II, порівняно з носієм або неспецифічним IgG, достовірно покращувало виживаність після перенесеного ГІМ, зменшувало розмір рубця та послаблювало розвиток серцевої недостатності

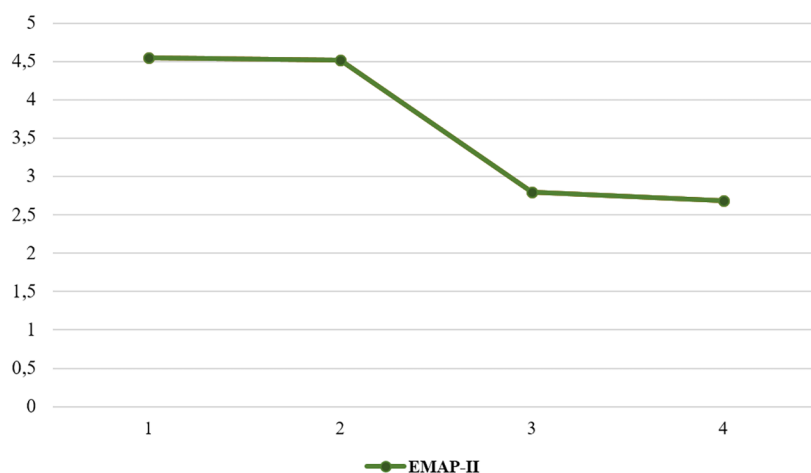


Рис. 3 – Середній рівень ЕМАР-II у обстежуваних хворих згідно з обраною тактикою лікування на першу добу ГІМ

Таблиця 1 – Динаміка середніх рівнів ЕМАР-II в обстежуваних групах через 6 місяців після ГІМ

Показник	Хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу (n=70)		Хворі на ізолюваний ГІМ (n=50)	
	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	Через 6 місяців після ГІМ
ЕМАР-II, нг/мл	4,54±0,331	3,6±0,11	2,74±0,21	2,28±0,05

Примітка: достовірність отриманих відмінностей ($p < 0,01$).

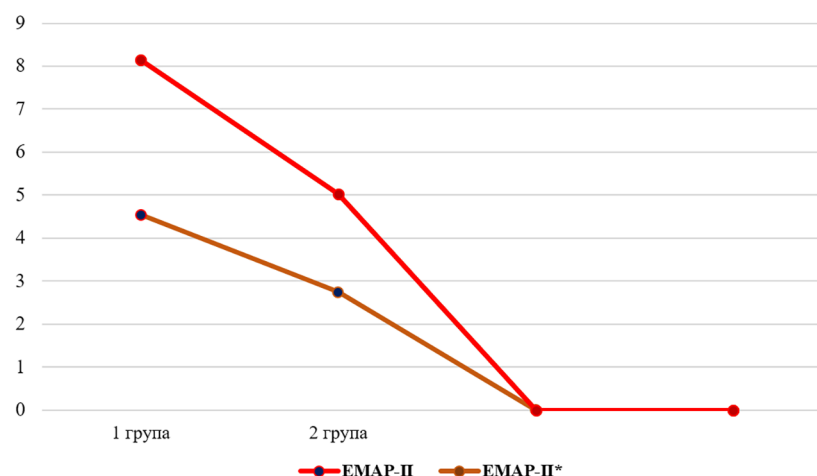


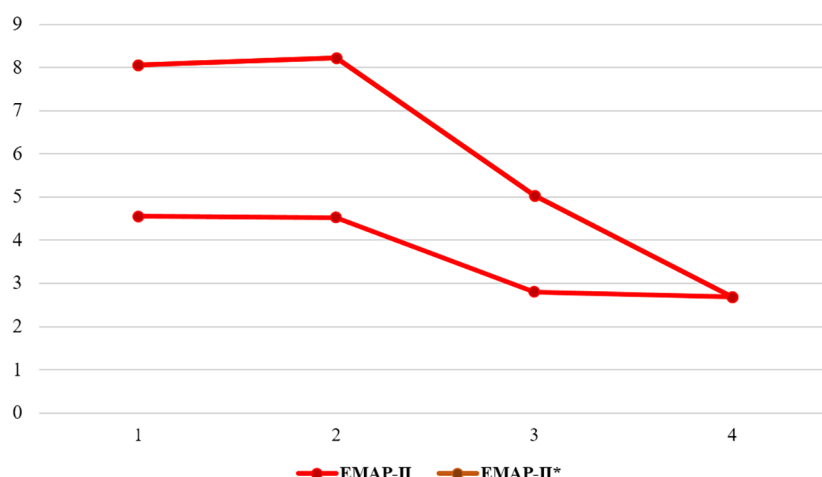
Рис. 4 – Середній рівень ЕМАР-II в обстежуваних групах через 6 місяців після ГІМ

Примітки: ЕМАР-II – середній рівень даного показника в обстежуваних групах на першу добу ГІМ. ЕМАР-II * – середній рівень даного показника в обстежуваних групах через 6 місяців після ГІМ

Таблиця 2 – Динаміка рівня ЕМАР-II в обстежуваних групах в залежності від обраної тактики лікування через 6 місяців після ГІМ

Показник	Хворі на ГІМ із супутнім ЦД 2 типу (n=70)				Хворі на ізолюваний ГІМ (n=50)			
	КВГ+ (n= 20)		КВГ- (n= 50)		КВГ + (n= 29)		КВГ - (n= 21)	
	1-ша доба ГІМ	через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	через 6 місяців після ГІМ	1-ша доба ГІМ	через 6 місяців після ГІМ
ЕМАР-II, нг/мл	4,55±0,46	3,5±0,04	4,52±0,5	3,71±0,03	2,8±0,31	2,24±0,01	2,68±0,29	2,33±0,04

Примітка: достовірність отриманих відмінностей ($p < 0,01$)

**Рис. 5** – Динаміка рівня ЕМАР-II в обстежуваних групах в залежності від обраної тактики лікування через 6 місяців після ГІМ

Примітки: 1 – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена КВГ; 2 – хворі на ГІМ з супутнім ЦД 2 типу, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія; 3 – хворі на ізолюваний ГІМ, яким була проведена КВГ; 4 – хворі на ізолюваний ГІМ, яким була проведена стандартна антикоагулянтна терапія; ЕМАР-II – середній рівень даного показника в обстежуваних групах на першу добу ГІМ. ЕМАР-II* – середній рівень даного показника в обстежуваних групах через 6 місяців після ГІМ.

(в експерименті фракція викиду лівого шлуночка була значно вищою після введення мишам антитіла ЕМАР-II) ($p < 0,05$). В даній групі фіброз зменшився на 24% та в зоні інфаркту було більше живих міоцитів. Миші, яким вводилося антитіло ЕМАР-II, мали подвоєну кількість проліферуючих ендотеліальних клітин. В їх крові були підвищеними біомаркери, пов'язані з ангиогенезом, порівняно з мишами, які отримали носій або неспецифічний IgG. В даному експерименті було доведено, що блокада ЕМАР-II індукуює ангиогенез і покращує серцеву функцію після перенесеного ГІМ, що призводить до зменшення фіброзу міокарда та утворення рубців, збільшення щільності капілярів і збереження життєздатних міоцитів у зоні інфаркту [14].

Mogylnytska L.A. досліджувала рівні ЕМАР-II у хворих з атеросклеротичним ураженням судин, ЦД та ожирінням. У ході дослідження було зафіксовано підвищення рівня ЕМАР-II у сироватці крові

пацієнтів з ЦД 1 типу дитячого віку та у дітей з ожирінням, які не страждають на ЦД. Також рівень ЕМАР-II корелював з сироватковими рівнем глікозильованого гемоглобіну, глюкози крові, показниками ліпідного обміну, індексом маси тіла. Mogylnytska L.A. висловила думку, що підвищення рівня ЕМАР-II у сироватці крові може бути одним із шляхів ендотеліальної дисфункції при ЦД [15].

Adly A.A.M., Ismail E.A., Tawfik L.M., Ebeid F. S. E., Hassan Asmaa A.S. обстежували 80 дітей та підлітків із ЦД 1 типу, які були розподілені на 2 групи відповідно до наявності мікросудинних ускладнень та порівняні з 40 здоровими особами групи контролю. У ході дослідження було визначено, що рівень ЕМАР-II був підвищений у сироватці крові пацієнтів з ЦД та мікросудинними ускладненнями ($1539 \pm 321,5$ пг/мл) та без останніх ($843,6 \pm 212,6$ пг/мл) порівняно зі здоровими особами ($153,3 \pm 28,3$ пг/мл; $p < 0,001$). ЕМАР-II був вищим у хворих на ЦД з мікроальбумінурією, ніж у групі хворих на ЦД з нормоальбумінурією ($p < 0,001$). Згідно з результатами дослідження науковцями було доведено, що рівень ЕМАР-II пов'язаний із запаленням, рівнем глюкози крові, альбумінурії у пацієнтів та ризиком мікросудинних ускладнень [16].

Висновки

1. У ході дослідження було доведено, що ендотеліальний моноцитаактивуючий пептид-II уявляє собою маркер ендотеліальної дисфункції, що володіє прогностичними властивостями у хворих при наявності гострого інфаркту міокарда з супутнім цукровим діабетом 2 типу.
2. Слід зазначити, що у хворих на гострий інфаркт міокарда при наявності супутнього

порушення вуглеводного обміну у вигляді цукрового діабету 2 типу, відзначався вищий рівень ЕМАР-II на 1-шу добу коронарної події та через 6 місяців після неї в порівнянні з хворими на ізольований гострий інфаркт міокарда та особами контрольної групи ($p < 0,01$), що наголошує на важливому значенні ендотеліальної дисфункції в патогенезі вищезазначених захворювань.

3. При аналізі рівня ЕМАР-II щодо проведеної тактики лікування хворих, було доведено,

що коронаровентрикулографія сприяє швидшому відновленню ендотеліальної функції в порівнянні зі стандартною антикоагулянтною терапією.

Перспективи подальших досліджень. Таким чином, на сьогоднішній день, актуальним питанням для терапевтів, сімейних лікарів, кардіологів, ендокринологів є питання щодо ролі маркерів ендотеліальної дисфункції на перебіг коморбідної патології у вигляді гострого інфаркту міокарда та цукрового діабету 2 типу.

References

1. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L., Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascu Pharmacol.* 2018 Jan;100:1-19. PMID: 28579545. doi: 10.1016/j.vph.2017.05.005
2. Silva FC, Araújo BJ, Cordeiro CS, Arruda VM, Faria BQ, Guerra JFDC, et al. Endothelial dysfunction due to the inhibition of the synthesis of nitric oxide: Proposal and characterization of an in vitro cellular model. *Front Physiol.* 2022 Nov 17;13:978378. PMID: 36467706. PMCID: PMC9714775. doi: 10.3389/fphys.2022.978378
3. Haybar H, Shahrabi S, Rezaeeyan H, Shirzad R, Saki N. Endothelial Cells: From Dysfunction Mechanism to Pharmacological Effect in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Toxicol.* 2019 Feb;19(1):13-22. PMID: 30506414. doi: 10.1007/s12012-018-9493-8
4. Alisa MC. Endothelial response to glucose: dysfunction, metabolism, and transport. *Biochem Soc Trans.* 2021 Feb 26;49(1):313-325. PMID: 33522573. PMCID: PMC7920920. doi: 10.1042/BST20200611
5. Kaur R, Kaur M, Singh J. Endothelial dysfunction and platelet hyperactivity in type 2 diabetes mellitus: molecular insights and therapeutic strategies. *Cardiovasc Diabetol.* 2018 Aug 31;17(1):121. PMID: 30170601. PMCID: PMC6117983. doi: 10.1186/s12933-018-0763-3
6. Wigenhauser LM, Kroll J. Vascular Damage in Obesity and Diabetes: Highlighting Links Between Endothelial Dysfunction and Metabolic Disease in Zebrafish and Man. *Curr Vasc Pharmacol.* 2019;17(5):476-490. PMID: 30378499. doi: 10.2174/1570161116666181031101413
7. Sáez T, Toledo F, Sobrevia L. Extracellular Vesicles and Insulin Resistance: A Potential Interaction in Vascular Dysfunction. *Affiliations Expand.* PMID: 30277159. doi: 10.2174/1570161116666181002095745
8. Mohylnytska LA. Serum levels of endothelial monocyte-activating polypeptide-II in type 2 diabetes mellitus. *Fiziol Zh.* 2014;60(1):84-90. PMID: 24809179
9. Mogylnytska LA. Endothelial monocyte-activating polypeptide-II: properties, functions, and pathogenetic significance. *Fiziol Zh.* 2015;61(1):102-11. PMID: 26040042. doi: 10.15407/fz61.01.102
10. Saber MM. EMAP II Expression Is Increased on Peripheral Blood Cells from Non-Hodgkin Lymphoma. *J Immunol Res.* 2022 Sep 12;2022:7219207. PMID: 36132984. PMCID: PMC9484964. doi: 10.1155/2022/7219207
11. *Ministerstvo ohoroni zdorov'ya Ukraini, Nakaz № 455.* Unifikovaniy klinichnij protokol ekstrenoi, pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi) ta tretinnoi (visokospecializovanoi) medichnoi dopomogi ta medichnoi reabilitacii «Gostrij koronarnij sindrom z elevacieyu segmenta ST» [Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation «Acute coronary syndrome with elevation of the ST segment»]. K: Ministry of Health of Ukraine; 2014 July 2. p. 92. [Ukrainian]
12. *Ministerstvo ohoroni zdorov'ya Ukraini, Nakaz № 1957.* Unifikovaniy klinichnij protokol ekstrenoi, pervinnoi, vtorinnoi (specializovanoi) ta tretinnoi (visokospecializovanoi) medichnoi dopomogi ta medichnoi reabilitacii «Gostrij koronarnij sindrom bez elevacii ST» [Ministry of Health of Ukraine, Order No. 1957. Unified clinical protocol of emergency, primary, secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care and medical rehabilitation «Acute coronary syndrome without ST elevation»]. K: Ministry of Health of Ukraine; 2021 September 15. 62 p. [Ukrainian]
13. *Ministerstvo ohoroni zdorov'ya Ukraini, Nakaz № 1118.* Unifikovaniy klinichnij protokol pervinnoi ta vtorinnoi (specializovanoi) medichnoi dopomogi «Cukrovij diabet 2 tipu» [Ministry of Health of Ukraine, Order No. 1957. Unified clinical protocol of primary and secondary (specialized) medical care «Diabetes mellitus type 2»]. K: Ministry of Health of Ukraine; ; 2012 December 21. 115p. [Ukrainian]
14. Yuan C, Yan L, Solanki P, Vatner SF, Vatner DE, Schwarz MA. Blockade of EMAP II protects cardiac function after chronic myocardial infarction by inducing angiogenesis. *J Mol Cell Cardiol.* 2015 Feb;79:224-31. PMID: 25456857. PMCID: PMC4302026. doi: 10.1016/j.yjmcc.2014.11.021
15. Mogylnytska LA. Serum level of endothelial monocyte activating polypeptide-II in childhood-onset type 1 diabetic patients and obese adolescents. *Lik Sprava.* 2015 Jul-Sep;(5-6):51-7. PMID: 27089716

16. Adly AAM, Ismail EA, Tawfik LM, Ebeid FSE, Hassan Asmaa AS. Endothelial monocyte activating polypeptide II in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: Relation to micro-vascular complications. *Cytokine*. 2015 Dec;76(2):156-162. PMID: 26142824. doi: 10.1016/j.cyto.2015.06.006

UDC 616.127-005.8-036.11+616.379-008.64]-018.74-078

Dynamics of the Level of Endothelial Monocyte Activating Polypeptide-II in Patients with Acute Myocardial Infarction with Concomitant Diabetes Mellitus Type 2

Feldman D. A.

Abstract. *The purpose of the study was to investigate the dynamics of endothelial monocyte activating polypeptide-II in patients with acute myocardial infarction with concomitant diabetes mellitus type 2 six months after a coronary event.*

Materials and methods. 120 patients participated in the study: group 1 – patients with acute myocardial infarction with diabetes mellitus type 2 (n=70), group 2 – patients with acute myocardial infarction (n=50). The control group included 20 practically healthy people. All patients underwent laboratory and instrumental examination on the first day of acute myocardial infarction and 6 months after it. The level of endothelial monocyte activating polypeptide-II was determined using the test system “Human Endothelial Monocyte Activating Polypeptide-II ELISA KIT”.

Results and discussion. The average level of endothelial monocyte activating polypeptide-II on the first day of an acute myocardial infarction was: in patients who were part of the 1st group – 4.54 ± 0.331 ng/ml; 2nd – 2.74 ± 0.21 ng/ml; control group – 1.1 ± 0.037 ng/ml ($p < 0.05$). In patients of the 1st group, half a year after acute myocardial infarction, the average level of endothelial monocyte activating polypeptide-II was equal to 3.6 ± 0.11 ng/ml; 2nd – 2.28 ± 0.05 ng/ml ($p < 0.00001$). Re-examination of patients, depending on treatment tactics, showed the following results: in patients with acute myocardial infarction with concomitant diabetes mellitus type 2 after cardiac ventriculography, the endothelial monocyte activating polypeptide-II level was equal to 3.5 ± 0.04 ng/ml; in patients with acute myocardial infarction with concomitant diabetes mellitus type 2 after standard anticoagulant therapy it was 3.71 ± 0.03 ng/ml; in patients with isolated acute myocardial infarction after cardiac ventriculography – 2.24 ± 0.01 ng/ml; in patients with isolated acute myocardial infarction after standard anticoagulant therapy – 2.33 ± 0.04 ($p < 0.01$).

Conclusion. Endothelial monocyte activating polypeptide-II is a marker of endothelial dysfunction that has prognostic properties in relation to comorbid pathology in the form of acute myocardial infarction with diabetes mellitus type 2. In patients with an acute myocardial infarction in the presence of diabetes mellitus type 2, a higher level of endothelial monocyte activating polypeptide-II was noted on the 1st day of a coronary event and 6 months after it, compared to patients with an isolated acute myocardial infarction and individuals of the control group ($p < 0.05$). After cardiac ventriculography in patients, the level of endothelial monocyte activating polypeptide-II was significantly lower compared to this indicator after standard anticoagulant therapy.

Keywords: endothelial monocyte activating polypeptide-II, markers of endothelial dysfunction, comorbid pathology, acute myocardial infarction, diabetes mellitus type 2.

ORCID and contributionship:

Diana A. Feldman : 0000-0001-8050-824X^{A-F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Diana A. Feldman

Kharkiv National Medical University,
Department of Internal Medicine №2,
Clinical Immunology and Allergology named after academician L.T. Malaya
4, Nauky Ave., Kharkiv 61001, Ukraine
tel: +380675892987, e-mail: f.d.a.diana@gmail.com

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

Стаття надійшла 21.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.116

УДК 614.212:336

Стовбан М. П.¹, Толстанов О. К.²

МЕДИКО-СОЦІАЛЬНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ФІНАНСОВО-ЕКОНОМІЧНОГО СТАНУ СНЯТИНСЬКОЇ ЦРЛ ДО ТА ПІСЛЯ ЗАПРОВАДЖЕННЯ ГОСПІТАЛЬНОГО ОКРУГУ

¹Комунальне некомерційне підприємство «Івано-Франківська обласна клінічна інфекційна лікарня Івано-Франківської Обласної Ради», Івано-Франківськ, Україна

²Національний університет охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика, Київ, Україна

Метою дослідження став аналіз фінансового економічного стану Снятинської центральної районної лікарні з метою визначення ефективності запровадження госпітального округу.

Стаття присвячена дослідженню питання медико-соціального обґрунтування фінансово-економічного стану Снятинської ЦРЛ до та після впровадження госпітального округу. Медичний заклад ефективно управляє власними фінансами та практично повністю вкладається у виділені державою кошти.

Об'єктом дослідження даної наукової статті була діяльність Снятинської центральної районної лікарні, яку на сьогодні експерти визнали однією із найбільш успішних не тільки у регіоні, однак і в Україні. Це унікальний досвід побудови ефективної фінансової та економічної системи, який варто взяти до уваги практично кожному госпітальному округу при побудові ефективної системи закладів медичних послуг.

Результати та висновки. Незважаючи на те, що фінансовий результат Снятинської ЦРЛ за період що досліджувався є від'ємним, фінансовий стан визначається стабільністю, стійкістю, автономністю, незалежністю, ліквідністю та платоспроможністю. Це такі показники, які дозволяють організації планувати свої витрати відповідно до потреб, удосконалювати штат та розширювати матеріальну та технічну базу. Що стосується медико-соціального аспекту формування фінансів в період формування госпітальних округів, то в цілому слід зазначити що реорганізаційні зміни негативно відобразилися на діяльності організації, оскільки довелося скоротити 45 працівників. Однак даний факт дозволив підвищити заробітну плату персоналу та здійснити незначні інвестиції в оновлення основного капіталу. Фінансова система закладу продовжує удосконалюватися, а її основною метою є формування

умов для надання якісних послуг населення через використання сучасних медичних технологій та за допомогою консультацій висококваліфікованих працівників.

Ключові слова: управління охороною здоров'я, фінансово-економічний стан, госпітальний округ, до та після впровадження госпітального округу, діяльність закладу охорони здоров'я, ефективність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження виконано в межах теми науково-дослідної роботи Національного університету охорони здоров'я України імені П.Л. Шупика «Обґрунтування інноваційних моделей управління та оптимізації організаційних форм діяльності органів, підприємств та закладів охорони здоров'я», № держ. реєстрації 01200U101680.

Постановка проблеми. Для багатьох країн Європи, у тому числі й для України, актуальним є питання вибору найкращої архітектури системи охорони здоров'я для забезпечення та покращення стану здоров'я населення. На сьогоднішній час на систему охорони здоров'я покладається відповідальність не тільки за стан здоров'я громадян, але і за відновлення його здоров'я після пандемії Covid-19 та війни 2022 р. Проблема ускладнюється гострою нестачею коштів, які практично в основному обсязі поступлень спрямовуються на військові потреби.

Система охорони здоров'я повинна вирішувати низку завдань, пов'язану із розподілом хворих за регіонами, активним розподілом ресурсів для того, щоб максимально ефективно надавати медичні послуги людям, що потребують цього найбільше. Окрім цього, фінансові ресурси повинні використовуватися виважено та економно, що особливо актуально в період воєнних дій.

Сьогоднішня медицина України значною мірою вже є трансформованою до європейських стандартів через реалізацію медичної реформи, яка була здійснена у 2017р. Саме тоді численна кількість медичних закладів були об'єднані, реформовані та спеціалізовані відповідно до програми формування госпітальних округів. Практично кожен заклад медицини зіткнувся із певними організаційними змінами, які безумовно вплинули на фінансовий стан установи. При цьому важливо в умовах реформ побудувати правильну фінансову систему, яка буде достатньою, збалансованою, ліквідною та стійкою в довгостроковій перспективі.

Реорганізовані організаційні структури теоретично повинні працювати більш ефективно і надавати населенню регіону весь спектр медичних послуг, тим самим забезпечуючи збереження на підтримку здоров'я населення. Однак фактично після реалізації даної програми багато громад зіткнулися із проблемою скорочення медичних закладів і навіть звільненням медичних працівників, що означає втрату не просто трудових ресурсів, а висококваліфікованих спеціалістів медичного профілю, на підготовку яких держава витрачає близько 10 років. Щоб відновити медичний потенціал, державі доведеться докласти чимало зусиль, тому усі реформи потрібно проводити обґрунтовано і виважено, а для того щоби зрозуміти ефективність даних реформ, слід на постійній основі здійснювати аналіз фінансово-економічного стану закладів медицини для того, щоби визначити їх сильні та слабкі сторони, зменшити ризики та усунути проблеми фінансування.

Об'єктом дослідження даної наукової статті є діяльність Снятинської центральної районної лікарні, яку на сьогодні експерти визнали однією із найбільш успішних не тільки у регіоні, однак і в Україні. Це унікальний досвід побудови ефективної фінансової та економічної системи, який варто взяти до уваги практично кожному госпітальному округу при побудові ефективної системи закладів медичних послуг.

Метою дослідження є аналіз фінансового економічного стану Снятинської центральної районної лікарні з метою визначення ефективності запровадження госпітального округу.

Аналіз останніх досліджень і публікацій, виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми. Питання аналізу фінансового стану у комерційних та некомерційних організаціях є широко досліджуваним у літературі. Зокрема, варто виділити ряд праць, що стосуються особливостей аналізу фінансового стану некомерційних організацій таких авторів як: Базилінської О.Я. [1], Беялова Т.Е. [2] та інших.

Що стосується фінансово-економічного аналізу закладів медицини, то тут методологія є різною і вона залежить від цілей, які переслідує дослідник. Разом з тим, слід виділити аналогічні за змістом праці таких авторів як Черненко К.П., Семененко Г.М., Луконін О.В. [3], в яких відображається аналіз фінансового стану закладів медицини. Окремої уваги заслуговують дослідження зі здійснення медичних реформ Західної О.Р. та Мидлик Ю.І. [4], Мамчин М.М. [5] та інших, які показують позитивні та негативні наслідки змін у медичній сфері.

Викладення матеріалу. У сучасних умовах якісні медичні послуги є пріоритетом розвитку не тільки закладів охорони здоров'я, однак і країни. Саме якість виступає ключовим індикатором функціональності медичного закладу. Якість у медицині є поняттям специфічним та комплексним, яке поєднує не тільки техніко-технологічне, однак і кадрове забезпечення медичних послуг. Відповідно до цього будуються і стратегії розвитку медицини, які повинні бути орієнтовані на постійне та регулярне осучаснення медичних технологій та стимулювання роботи лікарів.

У багатьох країнах світу впроваджується різні концепції розвитку системи охорони здоров'я, які у результаті стають підґрунтям розвитку національної політики забезпечення та відновлення здоров'я населення на високому рівні. Розвиток медицини стає важливим компонентом державної стратегії розвитку, що особливо стало актуальним в період пандемії, коли різні політичні сили використовують підтримку медицини як інструмент впливу на громадську думку. Чим розвиненішою є система охорони здоров'я, тим розвиненішою у результаті стає держава. При цьому правило працює і у зворотному напрямі: чим розвиненіша держава, тим краща медицина в ній, оскільки якісні медичні послуги потребують достатнього рівня фінансування, кваліфікованих працівників та ефективного адміністрування.

На сьогодні вважається, що ефективним напрямом оптимізації медичних закладів є створення єдиного медичного простору. У літературі досить часто використовується визначення «кластер», який характеризує об'єднання медичних закладів різної спеціалізації в межах певного регіону. Такі кластери дозволяють ефективно працювати різним закладам в межах однієї мережі для задоволення потреб громади.

В Україні протягом останніх років активно здійснюється реформування системи охорони здоров'я. При цьому реформи включають три основні етапи. За результатами першого етапу сформовано нову систему діяльності медичних закладів, зокрема систему госпітальних округів. Госпітальний округ - це є форма кластеризації, яка

дозволяє побудувати ефективну взаємодію лікувально-профілактичних закладів охорони здоров'я в межах певної територіальної громади [6].

У процесі реформування у багатьох областях та населених пунктах спостерігався високий рівень незадоволеності населення таким реформами. Це пояснюється тим, що деякі представники місцевих адміністрацій обирають перепрофілювання або розформування закладів медицини для того, щоб зберегти кошти місцевих бюджетів. Цілком ймовірно, що багато таких рішень є обґрунтованими, однак часто політичні діячі концентрують увагу саме на найгірших моментах реформування, коли певні заклади медицини через неефективність роботи зачиняються. Зі зрозумілих причин у суспільстві виникає побоювання того, що населення певного регіону не матиме де отримувати медичну допомогу. Разом з тим рівень незадоволення тривав досить довго, оскільки практика показала, що досить багато проблем є перебільшеними і вони піднімаються спеціально для розігріву електорату [7].

По факту госпітальні округи створюються тому, що мережа вторинної медичної допомоги, так само як і мережа первинної медичної допомоги, не готова до нових методів фінансування, які базуються на правилі «гроші ідуть за клієнтом», тобто фінансується не заклад медицини з його штатом та поточними потребами, а лікування конкретного пацієнта. Практика показала, що в Україні існує чимала кількість медичних закладів, які відвідують незначна кількість пацієнтів, а тому ні приміщення, ні медичне обладнання не використовується ефективно. Саме тому такі заклади слід об'єднати або реорганізувати в інші медичні заклади для того, щоб медичне обладнання, персонал, та навіть медичні ліжка використовувалися повною мірою за прямим призначенням.

Метою створення госпітальних округів було впорядкування мережі медичних закладів, щоб у пацієнта був гарантований доступ до медичної послуги, яку він може отримати протягом години. Для цього потрібно, щоб госпітальний округ був сформований в межах 60 кілометрів – це така відстань, яка дозволяє будь-якій людині своєчасно потрапити до відповідного закладу медицини та вирішити критичні питання.

У багатьох країнах західної Європи готують генеральні плани мереж лікарень, розвиток яких регулярно переглядається для того, щоб система надання медичних послуг була більш досконалою і населення навіть найвіддаленіших куточків країни були задоволені послугами. Тому і не дивно, що реформування закладів медицини проводиться в Україні по сьогоднішній день – територіальні громади знаходяться все ще в пошуку оптимальної моделі фінансового забезпечення. Госпітальний округ є дієвим інструментом для вирішення

проблем фінансування. Кожен округ при цьому включає мережу закладів, яка гарантує пацієнту, що в разі гострого стану він доїде до закладу і отримає кваліфіковану допомогу [11].

Формування госпітальних округів було складним завданням, яке вирішити протягом короткого періоду часу практично неможливо. Першим етапом у 2017 р. було формування округів та визначення географічних меж їх роботи. Другим завданням було визначення громадами меж округу і планування побудови досконалої системи медичного забезпечення. Самі громадяни вирішували як розвивати мережу лікарень для того, щоб в подальшому населення могло отримувати якісну та своєчасну медичну допомогу. Третій етап – безпосередньо впровадження реформи.

Міністерство охорони здоров'я визначило критерії того, до яких стандартів повинні прагнути госпітальні округи. Державою чітко встановлено допустиме навантаження на заклади медицини, а також переліки устаткування для кожної лікарні, яке повинно відповідати сучасному рівню медичних послуг.

Для того, щоб здійснювати організаційні реформи необхідно щоб мережа закладів медицини мала єдиний центр управління. Для цього створюється спеціальна Госпітальна рада яка фактично виступає майданчиком для переговорів. Госпітальна рада не ухвалює ніяких рішень, однак дозволяє запропонувати рішення або спільне бачення, яким повинно бути майбутнє кожного закладу медицини. Основне завдання госпітальної ради – розробити проект п'ятирічного розвитку госпітального округу та визначити обсяг інвестицій необхідних для матеріального технічного та кадрового забезпечення [7].

Однак не від госпітальної ради, а тільки від громади залежить, яким чином поступово вийти на дані стандарти медицини. Для того, щоби заклад медицини мав достатньо коштів, потрібно вирішити питання із фінансами, куди їх спрямувати: чи на опалення всієї площі закладу медицини, чи на заробітну плату, чи на придбання сучасного обладнання. Звичайно, мова не йде про те, що пріоритети потрібно ставити на користь певних видів матеріального забезпечення, відмовляючи у достойній оплаті праці персоналу. Також держава не визнає, які лікарні повинні закриватися. Громада на чолі із місцевими органами самоврядування сама повинна стежити за ефективністю витрачання коштів і приймати рішення як ними розпоряджатися правильно. Відповідальними за добробут закладу медицини лежить і на адміністрації закладу. Саме всередині організації формуються плани використання коштів та розвитку закладу. Чим ефективнішим є управління, тим успішнішою стає організація.

Гарним прикладом ефективної реформи медицини є Снятинська центральна районна лікарня. На сьогодні даний заклад медицини дозволяє забезпечувати доступну та якісну медичну допомогу, підвищувати рівень задоволеності клієнтів, проводити реформи інформатизації медичної галузі, формувати ефективний штат працівників, збільшувати їх заробітну плату, підвищувати кваліфікаційний рівень персоналу тощо [10].

Лікарня в середньому має у штаті понад 420 працівників. В одну зміну поліклініка при лікарні може приймати до 240 людей в одну зміну. На стаціонарі одночасно може лікуватися до 190 людей. При цьому на території лікарні розміщені не тільки стаціонарні корпуси, однак і клініко-діагностична лабораторія, харчоблок, господарські приміщення. В окремому корпусі лікарні знаходиться і поліклініка, яка включає терапевтичний, кардіологічний, пульмонологічний, гастроентерологічний, нефрологічний, гематологічний, інфекційний, хірургічний, травматологічний, урологічний, онкологічний, стоматологічний, акушер-гінекологічний, офтальмологічний, фтизіатричний, неврологічний, психіатричний, дерматовенерологічний, наркологічний, ендокринологічний, рентгенологічний та ЛОР відділи. В лікарні також є вільні площі, які використовуються для здачі в оренду аптекам, лабораторіям та кабінету комп'ютерної томографії [8].

Перш ніж проводити медико-соціальне обґрунтування впровадження медичної реформи для Снятинської ЦРЛ, здійснимо аналіз фінансового стану організації на період впровадження організаційних змін. Розглянемо зміну структури майна Снятинської ЦРЛ в період реформувань (табл. 1).

За результатами аналізу встановлено, що основну частину майна становить основний капітал. Станом на кінець 2018 року показник НА/А становить 0,67 відн.од. Для лікарні, це безумовно є позитивним показником, що свідчить про високий рівень технічного забезпечення, що є важливим показником для забезпечення високої якості надання медичних послуг. Слід зазначити, що питома вага необоротних активів у загальній вартості майна за 3 роки дещо знизилася, однак вона все ще складає основну частину капіталу. Що стосується формування майна, то більшою мірою майно сформовано за рахунок власних коштів – додаткового капіталу та прибутку. Організація має практично повну фінансову

Таблиця 1 – Аналіз структури майна Снятинської ЦРЛ станом на 2017–2018 рр.

Показники	На кінець року			Абсолютне відхилення	
	2016	2017	2018	2018–2017	2018–2016
НА/А	0,80	0,67	0,67	-0,01	-0,13
ОА/А	0,20	0,33	0,33	0,01	0,13
ВК/П	0,94	0,95	0,96	0,01	0,02
ПЗ/П	0,06	0,05	0,04	-0,01	-0,02

Примітки: розраховано автором. НА – необоротні активи; ОА – оборотні активи; А – активи; ВК – власний капітал; ПЗ – поточні зобов'язання; П – пасиви.

Джерело: звітність Снятинської ЦРЛ

незалежність, що підтверджується високим рівнем показника ВК/П, що становить на кінець 2018 року 0,96. Слід зазначити, що з кожним роком структура майна організації покращується, а показник питомої ваги власного капіталу у пасивах стабільно наближується до одиниці. Відповідно, показник питомої ваги поточних зобов'язань у пасивах становить на кінець 2018 року 0,04, що підтверджує вищесказане – фінансову автономність та стабільність Снятинської центральної районної лікарні.

Вагомим показником фінансового стану є показник власного оборотного капіталу. В цілому слід зазначити, що власний оборотний капітал Снятинської центральної районної лікарні є достатнім, станом на кінець 2018 року він становить 1954 тис грн.

Необхідно зазначити, що у порівнянні із показником на 2016 рік, власний оборотний капітал суттєво зріс. Якщо в 2016 році він становив 1687 тис грн., то в 2018 році зріс на 267 тис грн. Комплексний аналіз показників, наведених у табл. 2 підтверджує стабільність фінансового стану та

Таблиця 2 – Аналіз власного оборотного капіталу Снятинської ЦРЛ станом на 2017–2018 рр.

Показники	На кінець року			Абсолютне відхилення	
	2016	2017	2018	2018–2017	2018–2016
Власний оборотний капітал	1687	1937	1954	17	267
Власний оборотний капітал – Запаси	-168,00	311,00	594,00	283,00	762,00
Власний оборотний капітал + Довгострокова заборгованість – Запаси	-168	311	594	283	762
Власний оборотний капітал + Короткострокова заборгованість + Довгострокова заборгованість – Запаси	535	661	853	192	318

Примітка: розраховано автором. Джерело: звітність Коломийської РЦПМСД

визначає його як повністю стійкий. Щоб переконатися у стійкості фінансового стану, слід дослідити показники ліквідності та фінансової стійкості. Проведемо даний аналіз у **таблиці 3 та 4**.

Таблиця 3 – Аналіз показників ліквідності Снятинської ЦРЛ станом на 2017–2018 рр.

Показники	На початок року			Абсолютне відхилення	
	2016	2017	2018	2018–2017	2018–2016
Коефіцієнт покриття	3,40	6,53	8,54	2,01	5,14
Коефіцієнт швидкої ліквідності	0,76	1,89	3,29	1,40	2,53
Коефіцієнт абсолютної ліквідності	0,33	1,61	2,78	1,17	2,45

Примітка: розраховано автором. *Джерело:* звітність Коломийської РЦПМСД

Таблиця 4 – Аналіз показників фінансової стійкості Снятинської ЦРЛ станом на 2017–2018 рр.

Показники	На початок року			Абсолютне відхилення	
	2016	2017	2018	2018–2017	2018–2016
Коефіцієнт фінансового ризику	0,06	0,05	0,04	-0,01	-0,02
Коефіцієнт маневреності власного капіталу	0,15	0,29	0,31	0,02	0,15

Примітка: розраховано автором. *Джерело:* звітність Коломийської РЦПМСД

Коефіцієнт покриття має високе значення, вище нормативного. Станом на кінець 2018 року показник становить 8,54, що в декілька разів вище показника 2016 року. Слід зазначити, що і показники швидкої та абсолютної ліквідності є досить високими, що свідчить про те, що лікарня має достатньо власних коштів, які може використовувати на задоволення нагальних потреб. Ліквідність для закладу медицини є досить вагомим показником, що засвідчує про ефективне управління фінансами та закладом медицини в цілому (**табл. 4**).

Показник фінансового ризику (співвідношення позичкового капіталу до власного) складає 0,04, що безумовно є хорошим показником. При цьому позитивною є і динаміка показника, яка засвідчує про щорічне зниження фінансового ризику. Разом з тим маневреність власного капіталу має стрімку зростаючу тенденцію, що також підтверджує можливість організації оперативно використовувати кошти для вирішення нагальних потреб закладу медицини.

За результатами досліджень можна уточнити, що фінансовий стан визначається стабільністю, стійкістю та помітним покращенням за 2018 рік, що може свідчити про ефективність реформ, які були впроваджені у 2017 році.

В цілому ж, для комерційного підприємства основними показниками, що доповнюють показники фінансового стану є показники ділової активності та рентабельності. Слід зазначити, що Снятинська центральна районна лікарня протягом всього періоду дослідження є збитковою. Однак як видно, наявність збитку не свідчить про неефективність фінансової структури та управління капіталом. Державні організації в цілому характеризуються дефіцитом коштів, при цьому така тенденція спостерігається не тільки в Україні, однак і в розвинених країнах світу. Заклад медицини не має можливості бути повністю фінансово незалежним та отримувати достатньо доходів для покриття усіх витрат. Проблема стає все більш виразною в останні роки, коли кожен заклад медицини стикається із новими загрозами системи охорони здоров'я – пандемією, стрімким ростом рівня поранень військових та цивільних, постраждалих внаслідок обстрілів.

Проведемо аналіз показників ділової активності Снятинської центральної районної лікарні (**табл. 5**).

Таблиця 5 – Аналіз показників ділової активності Снятинської ЦРЛ станом на 2017–2018 рр.

Показники	Оборотність за рік, разів		Період обороту, днів		Абсолютне відхилення, ±
	2017	2018	2017	2018	
Коефіцієнт оборотності активів	3,8	5,7	95,6	63,2	-32,4
Коефіцієнт оборотності дебіторської заборгованості	179,3	375,0	2,0	1,0	-1,0
Коефіцієнт оборотності оборотних активів	15,1	17,2	23,9	20,9	-3,0
Коефіцієнт оборотності основних фондів	5,4	9,7	66,2	37,3	-28,9
Коефіцієнт оборотності кредиторської заборгованості	66,9	127,4	5,4	2,8	-2,6

Примітка: розраховано автором. *Джерело:* звітність Коломийської РЦПМСД

За результатами аналізу можна дійти висновку, що оборотність активів підприємства є досить високою, а період оборотності знижується. Зокрема, якщо в 2017 році для обороту активів потрібно було 95 днів, то вже в 2018 році для цього потрібно 63 дні, тобто оборотність скоротилася більше чим на місяць, що безумовно заслуговує високої оцінки. Покращились і показники оборотності оборотних коштів, зокрема період їх обороту скоротився на 3 дні. Оборотність основного капіталу скоротилася на 29 днів. Позитивним є фактор зменшення кредиторської заборгованості. Середній термін її погашення становить всього 3 дні, що свідчить про те, що організація практично є фінансово незалежною та автономною та не відчуває загроз від наявних тимчасових заборгованостей.

Що стосується показників рентабельності, то тут спостерігається їх стабільний стан (табл. 6).

Таблиця 6 – Аналіз показників рентабельності Снятинської ЦРЛ станом на 2017–2018 рр.

Показники	За рік		Абсолютне відхилення, ±
	2017	2018	
Коефіцієнт рентабельності активів	-0,1	-0,1	-0,03
Коефіцієнт рентабельності діяльності	-0,02	-0,02	0,00
Коефіцієнт рентабельності власного капіталу	-0,07	-0,10	-0,03

Примітка: розраховано автором. *Джерело:* звітність Коломийської РЦПМСД

Організація має від'ємні показники рентабельності, однак вони максимально наближені до 0, що свідчить про те, що збитки не є суттєвими. Разом з тим слід відмітити незначну негативну тенденцію за останній рік – це погіршення показника рентабельності активів на 0,03 та показника рентабельності власного капіталу на 0,03. В цілому така ситуація не є загрозливою, а тому можна підтвердити те, що збиток не завжди характеризує фінансову систему організації як незадовільну.

За результатами дослідження можна дійти висновку, що Снятинська центральна районна лікарня дійсно заслуговує високу оцінку за ефективне управління фінансами, зокрема важливими є показники ліквідності організації, яка дозволяє вирішувати всі необхідні потреби закладу, у тому числі і з оновлення матеріально-технічної бази. Така фінансова система дозволяє організації розвиватися на створювати конкурентоспроможний продукт.

Основними показниками медико-соціального значення є показники укомплектованості лікарні та показники соціального забезпечення працівників.

Щоб зробити відповідні висновки щодо даних цільових показників, проведемо наступні розрахунки (табл. 7).

Таблиця 7 – Медико-соціальні показники Снятинської ЦРЛ станом на 2017-2018 рр

Показники	За рік		Абсолютне відхилення, ±
	2017	2018	
Витрати на оплату праці, тис грн	23829	25973	2144,0
Кількість персоналу, осіб	497	452	-45,0
Середньомісячна заробітна плата, тис грн	4,00	4,79	0,8
Залишкова вартість основних засобів, тис грн	4184	3855	-329,0
Первісна вартість основних засобів, тис грн	20565	20587	22,0
Знос, тис грн	16381	16732	351,0
Зношеність основних засобів, відн од	0,80	0,81	0,0

Примітка: розраховано автором. *Джерело:* звітність Коломийської РЦПМСД

За результатами дослідження можна зробити висновок, що реформа все таким має негативний вплив на структуру організації, зокрема довелося скоротити 45 працівників медицини для того, щоб заклад працював більш ефективно та вкладався у виділені громадою кошти. За рахунок даного скорочення штат лікарні має змогу збільшити заробітну плату, хоча вона не визначалася великим розміром. В 2018 році середня заробітна плата по Україні становила близько 8 тисяч гривень на місяць, в той час як медичні працівники мали середньомісячну заробітну плату 4790 грн – на рівні мінімальної. Слід зазначити, що організація за останній рік не суттєво удосконалила свою технічну базу, так вартість основного капіталу зросла тільки на 22 тисячі гривень. Це збільшення не змогло позитивно вплинути на рівень оновлення обладнання, а тому показник зношеності основного капіталу зріс на 0,01.

Висновки та перспективи подальших досліджень. За результатами дослідження можна зробити висновок про те, що Снятинська центральна районна лікарня є однією із найуспішніших в країні, що підтверджено відповідним сертифікатом. Медичний заклад ефективно управляє власними фінансами та практично повністю вкладається у виділені державою кошти. Незважаючи на те, що фінансовий результат організації

є від'ємним, фінансовий стан визначається стабільністю, стійкістю, автономністю, незалежністю, ліквідністю та платоспроможністю. Це такі показники, які дозволяють організації планувати свої витрати відповідно до потреб, удосконалювати штат та розширювати матеріальну та технічну базу. Що стосується медико-соціального аспекту формування фінансів в період формування госпітальних округів, то в цілому слід зазначити що реорганізаційні зміни негативно відобразилися на

діяльності організації, оскільки довелося скоротити 45 працівників. Однак даний факт дозволив підвищити заробітну плату персоналу та здійснити незначні інвестиції в оновлення основного капіталу. Фінансова система закладу продовжує удосконалюватися, а її основною метою є формування умов для надання якісних послуг населення через використання сучасних медичних технологій та за допомогою консультацій висококваліфікованих працівників.

References

1. Bazilinska OYa. *Finansovyi analiz: teoriya ta praktyka* [Financial analysis: theory and practice]. Navch posib. K: Tsentr uchbovoi literatury; 2009. 328 s. [Ukrainian]
2. Belyalov TE, Oliynyk AV. Finansova stiykist pidpryyemstva ta shlyakhy yiyi zmitsnennya [Financial stability of the enterprise and ways to strengthen it]. *Internauka*. 2016;12:22-26. [Ukrainian]
3. Chernenok KP, Semenenko HM, Lukonin OV. Otsinka finansovoho stanu medychnoho zakladu v umovakh reformy finansuvannya systemy okhorony zdorov'ya [Assessment of the financial condition of the medical institution in the context of the health care financing reform]. *Efektivna ekonomika*. 2020;12. [Ukrainian]. doi: 10.32702/2307-2105-2020.12.105
4. Zakhidna OR, Mydlyk Yul. Medychna reforma v umovakh detsentralizatsiyi vlady v Ukraini [Medical reform in the conditions of decentralization of power in Ukraine]. *Molodyi vchenyi*. 2017;11:1155–1158. [Ukrainian]
5. Mamchyn MM. Orhanizatsiya sluzhby upravlinnya hospitalnoyu dopomohoyu [Organization of hospital care management service]. *Visnyk Natsionalnoho universytetu «Lvivska politehnika»*. Seriya: Lohistyka. 2018;892:149–159. [Ukrainian]
6. Postanova Kabinetu Ministriv Ukrainy; Poryadok, Polozhennya vid 27.11.2019 № 1074. Deyaki pytannya stvorenniya hospitalnykh okruhiv [Some issues of creating hospital districts]. [Ukrainian]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/1074-2019-p#Text>
7. Problemy z hospitalnymi okruhamy z'yavlyayutsya tam, de khochut rozdzuty politychnyi skandal. Detsentralizatsiya [Problems with hospital districts appear where they want to inflate a political scandal. Decentralization]. 2017. [Ukrainian]. Available from: <https://decentralization.gov.ua/news/4344>
8. Snyatynska TsRL [Snyatyn Central District Hospital]. Ofitsiynyi sayt. [Ukrainian]. Available from: <https://snyatyn.crl.org.ua/organizacijna-struktura-snyatinskoi-crl-19-55-13-10-12-2018/>
9. Hospitalni okruhy utvoreni. Shcho dali? [Hospital districts are formed. What's next?] Vashe zdorov'ya. 2018. [Ukrainian]. Available from: <https://www.vz.kiev.ua/gospitalni-okruhy-utvoreni-shho-dali/>

UDC 614.212:336

Medical and Social Justification of the Financial and Economic Status of the Snyatyn Central District Hospital before and after the Introduction of the Hospital District Stovban M. P., Tolstanov O. K.

Abstract. The article is devoted to the study of the issue of medical and social substantiation of the financial and economic status of the Snyatyn Central District Hospital before and after the introduction of the hospital district.

The purpose of the study was to analyze the financial economic status of the Snyatyn Central District Hospital in order to determine the efficiency of the introduction of the hospital district.

Materials and methods. The object of the study of this scientific article is the activity of the Snyatyn Central District Hospital, which experts have recognized as one of the most successful not only in the region, but also in Ukraine. It is a unique experience in building an effective financial and economic system, which should be taken into account almost by every hospital district when building an effective system of medical services.

Results and discussion. Despite the fact that the financial result of the Snyatyn Central District Hospital during the period being studied is negative, the financial condition is determined by stability, autonomy, independence, liquidity and solvency. These are the indicators that allow the organization to plan their expenses according to the needs, to improve the staff and to expand the material and technical base. With regard to the medical and social aspect of the formation of finances during the formation of hospital districts, it should be noted that the reorganization changes have been negatively reflected in the organization's activities,

as 45 employees had to be reduced. However, this fact allowed to increase the salary of the staff and to make minor investments in the upgrade of fixed capital. The financial system of the institution continues to improve, and its main purpose is to form the conditions for providing quality services to the population through the use of modern medical technologies and through consultations of highly qualified workers.

Conclusion. Based on the results of the research, it can be concluded that the Snyatyn Central District Hospital is one of the most successful in the country, which is confirmed by the relevant certificate. The medical institution effectively manages its own finances and the funds allocated by the state are almost enough for it. The Snyatyn Central District Hospital really deserves a high rating for effective financial management, particularly important are the indicators of the organization's liquidity, which allows solving all the necessary needs of the institution, including the renewal of the material and technical base. Such financial system allows the organization to develop and create a competitive product.

Keywords: health care management, financial and economic condition, hospital district, before and after the introduction of the hospital district, health care institution, efficiency.

ORCID and contributionship:

Mykola P. Stovban : A,B,C,D

Olexandr K. Tolstanov : 0000-0002-7459-8629 ^{E,F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Mykola P. Stovban

Ivano-Frankivsk Regional Clinical Infectious Diseases Hospital

66, Hetman Sahaidachny St., Ivano-Frankivsk 76007, Ukraine

tel. +380342504906, e-mail: nstovban@gmail.com

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

Стаття надійшла 23.08.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

Clinical Characteristics of the Oral Mucosa of Patients with Red Lichen Planus, Depending on the Anatomical Location

I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, Ukraine

The purpose of the study was to state the clinical characteristics of the oral mucosa in patients with red lichen planus depending on the anatomical localization of the process.

Materials and methods. Examinations and a complex of treatment measures were carried out on the basis of the department of Therapeutic Dentistry of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University and the licensed private dental clinic "DVM", Ternopil. 42 patients with red lichen planus were examined.

The patients underwent a general clinical dental examination with the registration of indicators in the medical cards of the dental patient, form 043/y, and assessment of the state of oral hygiene according to J. C. Green, J. R. Wermillion, by objectifying the state of periodontal tissues based on index analysis in the modification of C. Parma.

Results and discussion. The most typical places of lesions by this nosological unit are the cheeks along the line of teeth closure, the retromolar area. The papules are small silver-grey or white-grey in colour with a characteristic waxy sheen, which is most visible under side lighting conditions. Taking into account the regional features of the structure of the mucous membrane of the back of the tongue, the lesion elements are visualized in the form of plaques that merge into shapes and resemble rings and chains in appearance. When the process spreads to the gums, there is a tendency to an increase in the volume of the interdental gingival papillae and a change in the structure of the gums in the form of maceration and colour of the gums. Features of the clinical picture of the course of this disease on the red border of the lips in the form of a plaque reflect the regional anatomical and morphological features of the red border itself, namely the insignificant thickness of the epithelial plate and the submucosal base.

The above-mentioned differences in the clinical picture of red lichen planus should be taken into account at the stage of applying the main clinical methods, as well as the topographic and morphological features of the structure of the mucous membrane at the stage of verification of the lesion elements by a dentist.

Conclusion. It is advisable to take into account the visualized differences in the clinical picture of red lichen planus at the stage of application of the main clinical methods as well as the topographical and morphological features of the structure of the mucous membrane at the stage of verification of the lesion elements by a dentist. Thus, in this way, a wide variety of clinical manifestations, complex etiopathogenetic mechanisms of the development of red lichen planus, require a personalized, complex analysis based on an individual approach to each patient, taking into account the aetiology, clinic and regional features of the oral mucosa.

Keywords: red lichen planus, Wickham striae, oral mucosa, red border of the lips.

Connection of the study with scientific programs, plans, topics. The research was carried out as a part of the research project "Increasing the Efficiency of Providing Dental Care to Patients with Primary and Secondary Lesions of the Tissues of the Oral Cavity Based on the Study of the Regularities of the Clinical Course and Chains of Pathogenesis", state registration No. 0120U104151.

Introduction. Since the description of red lichen planus by Wilson in 1869, there have been many classifications of dermatosis, which distinguished its typical and atypical forms that did not have a clear systematization. Currently, clinical variants of red lichen planus are distinguished depending on the configuration of foci, morphological structure and localization of the lesion elements. Typical papules can undergo

changes with a change in localization, distribution and morphology of the element itself. In addition, when assessing the features of dermatosis and the dynamics of its course, it is necessary to take into account not only the nature of morphological elements, and their localization, but also the degree of their prevalence [1, 2].

The initial signs are not the same. In some cases, the process begins with limited foci of skin damage and persists throughout the disease, in others, the rashes immediately become widespread, and in the same patient, as the dermatosis develops, the prevalence of the lesion elements can change from localized to disseminated rashes and, conversely, at the regression of disseminated elements, individual foci may persist for a long time. Therefore, it is advisable to divide red lichen planus into three variants according to the prevalence of the lesion elements (localized, disseminated, generalized). This division is conditional, as it often reflects only a stage in the course of dermatosis [3, 4].

Clinical forms according to the location of the primary element. Linear red lichen planus is characterized by the location of lesion elements in the form of stripes, and lines, as a rule, asymmetrically, more often on the extremities in the projection of the neurovascular bundle, above varicose veins.

The linear form of red lichen planus is described in patients with hepatitis C; in a 14-year-old boy with vitiligo; in the event of transplant rejection. Linear foci, located along the course of peripheral nerves, can be grouped similarly to papular rashes in the case of shingles. Such localization is called zosteriform. The arrangement of typical nodular elements in the form of a tree branch drawing, a fern on the mucous membrane of the cheeks are also considered a linear form. The literature describes quite a lot of observations regarding this form of dermatosis [5].

Ring-shaped red lichen planus is characterized by the presence of grouped lesion elements in the form of rings, semi-rings, and arcs. After the rash disappears, pigmentation and atrophy often remain. A rare variant of ring-shaped red lichen planus is described: serping, the clinical manifestations of which resemble serping nodular syphilid, centrifugal erythema, or a spotted form of lipid necrobiosis. Diagnosis of this variety is based on histological studies [6].

Clinical forms based on the nature of the morphological element, in particular the erythematous form, are rare, mainly in the acute period of the disease. Diffuse erythema appears on the limbs and body, on the background of which there are isolated papules. Diffuse erythema prevails over other elements and can take a widespread or even universal character. Rashes are accompanied by severe itching and often a temperature reaction. Typical elements of

dermatosis can sometimes be seen on mucous membranes, or they appear after the stabilization of the pathological process [7].

The characteristic clinical feature of the papular form is the multiplicity of papular elements, disseminated or prone to grouping in typical places (flexing surfaces of the forearms in the area of the wrist joints, the lower third of the lower legs, ankles, back of the feet). This form of dermatosis is usually accompanied by intense itching [8].

In the case of an atrophic form, the rash is represented by atrophic scars of a polygonal shape. The colour of the skin atrophy areas is greyish-yellow, with a brown border. The mucous membranes are whitish in colour. Nodules that barely rise above the level of healthy skin often accompany a pigmented form. Foci are localized in large folds, on the skin and mucous membranes of the genitals [9, 10, 11].

Summing up the analysis of literary sources and developments in this scientific direction, it is advisable to note a rather detailed description of the clinical and morphological forms of red lichen planus, provided the elements of the lesion are located on the skin. However, the question of detailing the clinical characteristics of this disease, under conditions of isolated localization on the oral mucosa, depending on the anatomical site, remains quite relevant [10].

The purpose of the study was to state the clinical characteristics of the oral mucosa in patients with red lichen planus depending on the anatomical localization of the process.

Materials and methods. Examinations and a complex of treatment measures were carried out on the basis of the department of Therapeutic Dentistry of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University and the licensed private dental clinic "DVM", Ternopil. 42 patients with red lichen planus were examined.

Patients with red lichen planus underwent a general clinical dental examination, followed by an assessment of oral hygiene. The indicators of the clinical dental examination were recorded in the medical cards of the dental patient, form 043/y. The hygienic index (HI) was calculated according to J. C. Green, J. R. Vermillion (OHI-S, 1964), the condition of periodontal tissues was objectified on the basis of the analysis of the papillary-marginal-alveolar index (PMA) in the modification of C. Parma (1960). Clinical characteristics of the nosological unit were provided, depending on the randomization of the process location according to the topography of the oral mucosa area (cheeks, tongue, gums, red border mucosa).

The study was carried out in compliance with the basic provisions of the "Rules of ethical principles of scientific medical research with human participation", approved by the Declaration of Helsinki

(1964-2013), ICH GCP (1996), EEC Directive No. 609 (dated 24.11.1986), Orders of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 (dated 23.09.2009), No. 944 (dated 14.12.2009), No. 616 (dated 03.08.2012). All the participants were informed about the goals, organization, methods of examination and signed an informed consent to participate in the completely anonymous study.

Research results. The universal element of the lesion, characteristic of all clinical and morphological forms of red lichen planus, was a keratinized papule – a cavity-free infiltrative element formed due to the infiltration of the papillary layer of the lamina propria by lymphocytes and plasma cells. However, the appearance, the size of the papular elements of the lesion, their location, and the ability to merge with each other, largely reflect the regional features of the structure of the oral mucosa and the red border. These discrepancies are due to the systematics of the types of the oral mucosa, in particular the masticatory (gingiva), lining (cheeks) and specialized (back of the tongue), the thickness of the epithelial plate, the presence and prominence of the lamina propria and the submucosal base [12].

The most typical sites of lesions by this nosological unit are the localization of lesion elements on the cheeks, along the line of teeth closure, and in the retromolar area – mucosa of the lining type.

At the same time, the papules are small silver-grey or white-grey in colour with a rather characteristic wax-like shine, which is most noticeable under conditions of side lighting. It should be noted that at this anatomical location, the papules have a persistent tendency to group and merge, forming a kind of keratinized bridges, a greyish-white mesh pattern, which is especially clearly visualized after irrigation of the mucous membrane with oil solutions – “Wickham striae”. The formation of these pathognomonic signs is associated with uneven hyperplasia of the granular layer of the epithelium – granulosis.

It should be noted that precisely under the condition of the lesion elements location in this anatomical area, which is most often traumatized during eating, accidental biting of the mucous membrane of the cheeks, new papules appear, located linearly – an isomorphic reaction (**Fig. 1**).

If the elements of the lesion are located on the back of the tongue, the papules merge into plaques up to 1 cm in size, sometimes larger (**Fig. 2**).

Taking into account the regional features of the mucous membrane of the back of the tongue structure, namely, the ability of the epithelium to keratinize and desquamate, functional features in the form of providing chewing, the formation of a food lump and speech, the lesion elements undergo constant maceration, acquire the appearance of white-grey plaques



Fig. 1 – Clinical characteristics of the oral mucosa of a patient with red lichen planus, provided that the elements of the lesion are located in the area of the cheeks



Fig. 2 – Clinical characteristics of the oral mucosa of a patient with red lichen planus, subject to the location of the lesion elements in the area of the tip and back of the tongue

and merge into figures that mostly resemble rings and chains in appearance (**Fig. 3**).

If the process spreads to the gums, during a clinical examination, a tendency to increase in the volume of the interdental gingival papillae can be observed, both due to hypertrophy and swelling, loss of scalloping of the gingival margin, and a change in the



Fig. 3 – Clinical characteristics of the oral mucosa of a patient with red lichen planus, subject to the location of the lesion elements in the area of the tip and back of the tongue



Fig. 4 – Clinical characteristics of the oral mucosa of a patient with red lichen planus, provided that the elements of the lesion are located in the area of the tip and back of the tongue

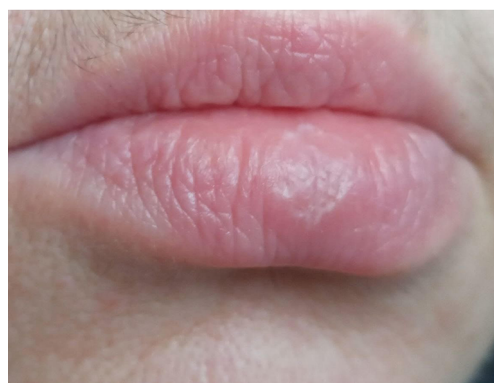


Fig. 5 – Clinical characteristics of the oral mucosa of a patient with red lichen planus, provided that the elements of the lesion are located on the red border

structure of the gums in the form of maceration and the colour of the gums due to the presence of a white mesh on their surface (mainly in the area of the papillae and the marginal part of the gums). These clinical manifestations are due to the peculiarities of the morphological structure of the mucous membrane of the gums, namely the absence of a submucosal base as a specificity of the masticatory type, intensive keratinization, massive thickness of the stratum corneum and its active functional load, due to ensuring the act of food chewing (**Fig. 4**).

If the elements of the lesion are located on the red border, in most clinical cases on the red border of the lower lip, a plaque, 0.5 to 1 cm in size, with slight peeling of a whitish-pink, sometimes purple shade, is initially formed, on the surface of which greyish-white grid is visualized. Features of the clinical picture, in the form of a plaque, also reflect the regional anatomical and morphological features of the actual red border, namely the insignificant thickness of the epithelial plate and the submucosal base. It should be noted that in some cases red lichen planus can primarily manifest itself from the area of the red border, taking into account numerous exogenous effects on the latter of exogenous factors (ultraviolet, humidity) and harmful habits (smoking, etc.). Subjective sensations are usually absent in patients (**Fig. 5**).

Discussion. Under the condition of the most classic variant of the lesion elements location at this dermatosis in the area of the cheeks, the papules have a persistent tendency to group and merge, forming a kind of keratinized bridges, a greyish-white mesh pattern – “Wickham striae” [5, 6, 7].

Suppose the elements of the lesion are located in the area of the back or the lateral surfaces of the tongue. In that case, the typical elements of the lesion will be papules of a reasonably large size, which, merging, take on the appearance of white-grey

plaques, and in appearance, they mostly resemble rings and chains. In the case of gum lesion, the primary factors are an increase in volume, loss of scalloping of the gingival margin, and persistent maceration of the mucous membrane against the background of the presence of a white mesh on their surface. If this dermatosis manifests on the red border, the element of the lesion is a whitish-pink plaque with slight peeling in the centre, on the surface of which a greyish-white mesh is visualized [1, 2].

The above-mentioned differences in the clinical picture of red lichen planus should be taken into account at the stage of applying the main clinical methods, as well as the topographic and morphological features of the structure of the mucous membrane at the stage of verification of the lesion elements by a dentist. Thus, in this way, a wide variety of clinical manifestations, and complex etiopathogenetic mechanisms of the red lichen planus development require a personalized, complex analysis based on an individual approach to each patient, taking into account the aetiology, clinic, and regional features of the oral mucosa [11, 12].

Conclusion. According to the results of a comprehensive examination, it is advisable to note a number of differences in the clinical picture of the mucous membrane of patients with red lichen planus. The cited discrepancies are due to the topographical and morphological features of the structure of the oral mucosa and its systematics according to the masticatory lining and specialized type.

Perspectives of further research. In the future, it is planned to introduce the results of the conducted research into the pathology clinic of the oral mucosa, which will make it possible to optimize the diagnostic process of both primary lesions of the oral mucosa and manifestations of dermatoses with an autoimmune component on it under the conditions of an isolated lesion, through the use of minimally invasive diagnostic methods.

References

1. Lucchese A, Di Stasio D, Romano A, Fiori F, De Felice GP, Lajolo C, et al. Correlation between Oral Lichen Planus and Viral Infections Other Than HCV: A Systematic Review. *J Clin Med*. 2022;11(18):5487. PMID: 36143134. PMCID: PMC9501453. doi: 10.3390/jcm11185487
2. Tampa M, Caruntu C, Mitran M, Mitran C, Sarbu I, Rusu LC, et al. Markers of Oral Lichen Planus Malignant Transformation. *Dis Markers*. 2018;2018:1959506. PMID: 29682099. PMCID: PMC5846459. doi: 10.1155/2018/1959506
3. Kolenko YG, Timokhina TO, Lynovytska OV, Mialkivskyi KO, Khrol NS. Epidemiological situation of pre-cancer diseases of the oral mucous in Ukraine. *Wiad Lek*. 2022;75(6):1453-1458. PMID: 35907215. doi: 10.36740/WLek202206105
4. Cai X, Zhang J, Zhang H, Li T. Overestimated risk of transformation in oral lichen planus. *Oral Oncol*. 2022;133:106025. PMID: 35858493. doi: 10.1016/j.oraloncology.2022.106025
5. Thongprasom K. Oral lichen planus: Challenge and management. *Oral Dis*. 2018;24(1-2):172-173. PMID: 29480607. doi: 10.1111/odi.12712
6. Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Interventions for oral lichen planus: A systematic review and network meta-analysis of randomized clinical trials. *Aust Dent J*. 2021;66(3):295-303. PMID: 33682925. doi: 10.1111/adj.12835
7. Raj AT, Patil S. Diagnostic flaws in oral lichen planus and related lesions. *Oral Oncol*. 2017;74:190-191. PMID: 28993107. doi:10.1016/j.oraloncology.2017.10.003
8. Sundararajan A, Muthusamy R, Gopal Siva K, Harikrishnan P, Kumar SCK, Rathinasamy SK. Correlation of Mast Cell and Angiogenesis in Oral Lichen Planus, Dysplasia (Leukoplakia), and Oral Squamous Cell Carcinoma. *Rambam Maimonides Med J*. 2021;12(2):e0016. PMID: 33938803. PMCID: PMC8092953. doi: 10.5041/RMMJ.10438
9. Palaniappan P, Baalann KP. Erosive oral lichen planus. *Pan Afr Med J*. 2021;40:73. doi: 10.11604/pamj.2021.40.73.26013
10. Kolomiets, SV, Udaltsova KO, Shynkevich V I. Rekomendatsiyi shchodo taktyky pry vyyavleni potentsiyno zloyakisnykh urazhen' u porozhnyni rota [Recommendations for tactics in the detection of potentially malignant lesions in the oral cavity]. *Ukrayins'kyi stomatolohichnyy al'manakh - Ukrainian dental almanac*. 2018;11:75-78. [Ukrainian]. doi: 10.31718/2409-0255.1.2018.18
11. Chiang CP, Yu-Fong Chang J, Wang YP, Wu YH, Lu SY, Sun A. Oral lichen planus - Differential diagnoses, serum autoantibodies, hematologic deficiencies, and management. *J Formos Med Assoc*. 2018;117(9):756-765. PMID: 29472048. doi: 10.1016/j.jfma.2018.01.021
12. Olejnik M, Jenerowicz D, Adamski Z, Czarnecka-Operacz M, Dorocka-Bobkowska B. The prevalence of contact hypersensitivity in patients with oral lichen planus. *Postepy Dermatol Alergol*. 2022;39(4):668-674. PMID: 36090725. PMCID: PMC9454346. doi: 10.5114/ada.2021.107549

УДК 616.311:616

КЛІНІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ПОРОЖНИНИ РОТА ПАЦІЄНТІВ ІЗ ЧЕРВОНИМ ПЛОСКИМ ЛИШАЄМ, В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД АНАТОМІЧНОЇ ЛОКАЛІЗАЦІЇ
Божик С. С.

Резюме. Мета. Навести клінічні характеристики слизової оболонки порожнини рота у пацієнтів із червоним плескатым лишаєм в залежності від анатомічної локалізації процесу.

Матеріал і методи. Обстеження та комплекс лікувальних заходів проводились на базі кафедри терапевтичної стоматології Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського та ліцензованої приватної стоматологічної клініки «DVM», м. Тернопіль. Обстежено 42 хворих на червоний плоский лишай.

Пацієнтам проведено загальний клінічний стоматологічний огляд із реєстрацією показників у медичних картках стоматологічного хворого форми 043/у, та оцінкою стану гігієни порожнини рота за J.C. Green, J.R. Wermlion, об'єктивізацією стану тканин пародонта на основі аналізу індексу (РМА) у модифікації С. Парма.

Результати. Найбільш типовими місяцями ураження даною нозологічною одиницею є щокі по лінії змикання зубів, ретромолярна ділянка. Папули дрібні сріблясто-сірого, або біло-сірого кольору із характерним воскоподібним блиском, який є найбільш помітним за умови бічного освітлення. Беручи до уваги регіональні особливості будови слизової оболонки спинки язика, елементи ураження візуалізуються у вигляді бляшок, що зливаються у фігури та за зовнішнім виглядом нагадують кільця та ланцюги. При розповсюдженні процесу на ясна, спостерігається тенденція до збільшення в об'ємі міжзубних ясенних сосочків та зміни структури ясен у вигляді мацерації та кольору ясен. Особливості клінічної

картини перебігу даного захворювання на червоній облямівці губ у вигляді бляшки відображають регіонарні анатомо-морфологічні особливості власне червоної облямівки, а саме незначну товщину епітеліальної пластинки та підслизової основи.

Висновки. Візуалізовані відмінності клінічної картини червоного плескатої лишаю доцільно враховувати на етапі застосування основних клінічних методів і брати до уваги топографо-морфологічні особливості будови слизової оболонки на етапі верифікації елементів ураження лікарем стоматологом. Отже, таким чином, велика різноманітність клінічних проявів, складні етіопатогенетичні механізми розвитку червоного плоского лишаю, вимагають персоніфікованого, комплексного аналізу, заснованого на індивідуальному підході до кожного хворого з урахуванням етіології, клініки та регіонарних особливостей слизової оболонки порожнини рота.

Ключові слова: червоний плоский лишай, сітка Уікхема, слизова оболонка порожнини рота, червона облямівка губ.

ORCID and contributionship:

Stepan S. Bozhyk : 0000-0002-2748-2308 A, B, C, D, E, F

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

CORRESPONDING AUTHOR

Stepan S. Bozhyk

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University,
Department of Therapeutic Stomatology
7, Olena Teliga St., Ternopil 46001, Ukraine
tel.: 0987711538, e-mail: bozhyk_ss@tdmu.edu.ua

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

Стаття надійшла 30.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ МІКРОБІОМУ ПАРОДОНТАЛЬНИХ КИШЕНЬ У ПРАЦІВНИКІВ ПРОМИСЛОВИХ ВИРОБНИЦТВ ІЗ ШКІДЛИВИМИ ЧИННИКАМИ

Івано-Франківський національний медичний університет,
Івано-Франківськ, Україна

Мета. Вивчення мікробіому пародонтальних кишень у працівників промислових виробництв із шкідливими чинниками, хворих на генералізований пародонтит.

Матеріали та методи. В дослідженні прийняли участь 91 працівник трьох промислових виробництв Івано-Франківської області: працівників хімічного виробництва, скловиробництва та агропромислового комплексу. Матеріал для мікробіологічного дослідження забирався у пацієнтів при оглядах та перед початком лікування за допомогою ватного мікротампона. Безпосередньо у стоматологічному кабінеті здійснювався посів на транспортні середовища (напіврідкий цукровий агар або на глюкозно-кров'яний агар у чашках Петрі).

Результати. Із висіяної мікрофлори у хворих основної групи ідентифіковано 18, а у групі контролю – 13 бактерійних культур. Основну масу висіяних культур у обстежених становили представники групи кокових бактерій: стафілококи, стрептококи, нейсерії та анаеробні коки. Серед кокових бактерій у хворих основної групи домінували стафілококи, ідентифіковані як *S. epidermidis* і *S. aureus*, які становили 18,21 % від загального числа висіяних штамів. За вказаними ознаками виділені негемолітичні і α -гемолітичні стрептококи визначили як *S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, однак, у зв'язку зі складністю ідентифікації, при остаточному обліку їх вирішили враховувати як негемолітичні і α -гемолітичні. Завдяки антагоністичному впливу стрептококів у ротовій порожнині здорових осіб ешерихії, зокрема *E. coli*, палички роду *Proteus* і *Pseudomonas* наявні короткочасно і у невеликих кількостях. У посівах від хворих основної групи відсоток *S. pyogenes* становив 12,72% при відсутності його висівання у здорових. Суттєво нижча частота виділення у хворих основної групи умовно-патогенних «оральних» стрептококів може свідчити про пригнічення їх росту патогенною мікрофлорою. У основній і у контрольній групах відсоток *P. anaerobius* від числа виділених штамів становив $9,23 \pm 1,45$ % і $6,25 \pm 3,03$ % відповідно ($p < 0,05$), тобто у хворих був у 1,48 разів вищим. Відсоток бактероїдів, ідентифікованих як *B. oralis*, в основній групі був у 1,74 рази меншим і становив

$4,49 \pm 1,03$ % при $7,81 \pm 3,35$ % у здорових ($p < 0,05$). Пародонтопатогени *P. intermedia* та *P. gingivalis* було висіяно лише у хворих основної групи. В основній групі гриби *Candida spp.* становили $32,72 \pm 6,66$ %, а у здорових – $14,06 \pm 3,35$ % від загального числа виділених штамів ($p < 0,05$).

Висновки. Аналіз частоти висівання окремих видів мікроорганізмів при генералізованому пародонтиті хронічного перебігу у працівників промислових підприємств із шкідливими чинниками засвідчив генералізацію мікрофлори пародонтальних кишень із прогресуванням патологічного процесу в пародонті. Значне мікробне обсіменіння пародонтальних кишень хворих порівняно зі здоровими підтвердило вплив шкідливих чинників промислового виробництва на розвиток і перебіг захворювань пародонта у працюючих, який реалізується через стимулювання росту зубної біляшки і трансформації складу аутофлори в агресивному напрямку.

Ключові слова: промислове виробництво, працівники, шкідливі чинники, захворювання пародонта, мікробіом.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри стоматології ІПО ІФНМУ «Комплексне морфофункціональне дослідження та обґрунтування застосування сучасних технологій для лікування та профілактики стоматологічних захворювань» № державної реєстрації 0121U109242.

Вступ. За даними ВООЗ, більше 20% випадків усіх захворювань зумовлено дією чинників навколишнього середовища [1]. Здоров'я населення – один з вагомих показників соціально-економічного благополуччя країни. Технологічні фактори посідають чільне місце серед епідеміологічних, соціальних та кліматичних детермінант погіршення стану здоров'я працюючого населення [2].

Захворювання тканин пародонта є однією з найактуальніших проблем стоматології у зв'язку з високою поширеністю та схильністю до прогресування [3]. Як засвідчують результати досліджень останніх років, виникнення патологічних змін у

тканинах пародонта відбувається внаслідок поєднаної дії низки ендогенних та екзогенних чинників [4, 5]. Сучасне виробництво, як відомо, характеризується комбінованою дією різних чинників виробничого середовища на організм працівників (несприятливий мікроклімат, шум, токсичні речовини, запиленість повітря та ін.). Таке поєднання шкідливих чинників і значне зростання кількості стоматологічних захворювань, зокрема патології тканин пародонта у працівників промислових підприємств, зумовлює необхідність широкого вивчення складних ланок етіології та патогенезу цих патологій [6, 7, 8].

Хронічний генералізований пародонтит розглядається як мультифакторне захворювання, провідною ланкою патогенезу якого є мікробний фактор [9].

Метою дослідження стало вивчення мікробіому пародонтальних кишень у працівників промислових виробництв із шкідливими чинниками.

Матеріали та методи дослідження. В дослідженні прийняли участь 91 працівників трьох промислових виробництв Івано-Франківської області: працівників хімічного виробництва, скловиробництва та агропромислового комплексу. Було сформовано 2 групи обстеження – основну групу (61 особа), та групу контролю (30 умовно здорових осіб із інтактним пародонтом). Вік обстежених становив 25–55 років. Стаж роботи на виробництві – від 0,5 до 15 років.

При проведенні даного дослідження чітко дотримані основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінської декларацією (1964-2013 рр.), ICH GCP (1996 р.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 р.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р. Всі особи, які входили до складу основних та контрольної груп були ознайомлені з метою, організаційними питаннями даного дослідження та власноруч підписали інформовану згоду щодо цього. Повна анонімність була забезпечена кожному пацієнту.

Матеріал для мікробіологічного дослідження забирався у пацієнтів при оглядах та перед початком лікування за допомогою ватного мікротампону. Безпосередньо у стоматологічному кабінеті здійснювався посів на транспортні середовища (напіврідкий цукровий агар або на глюкозно-кров'яний агар у чашках Петрі). Транспортування посівів у бактеріологічну лабораторію проводилося у термостатних контейнерах, що забезпечували збереження мікроорганізмів.

Паралельно готувалися мазки для мікроскопічного дослідження, для яких матеріал забирався стоматологічним інструментом. Мазки фіксували на полум'ї спиртівки, а в лабораторії фарбували за

методом Грама. При мікроскопічному дослідженні виявляли співвідношення певних морфогруп мікроорганізмів у мазку: 1) грампозитивні ниткоподібні бактерії – *Leptotrix*; 2) грампозитивна кокова мікрофлора; 3) грамнегативна кокова мікрофлора; 4) грамнегативна паличкоподібна мікрофлора; 5) дріжджоподібні гриби.

Для посівів у лабораторії застосовували такі середовища: м'ясопептонний агар, кров'яний агар, сироватковий агар, жовтково-сольовий агар, середовище Ендо, середовище Сабуро, цукровий бульйон.

Ідентифікацію виділених культур проводили шляхом вивчення культуральних, морфологічних і біохімічних властивостей мікроорганізмів [10].

Для об'єктивної оцінки ступеня достовірності результатів досліджень проведена статистична обробка отриманих даних з використанням загальноприйнятих методів варіаційної статистики за допомогою персонального комп'ютера Pentium II з застосуванням пакету статистичних програм «Statgraphic 2.3» і «Microsoft Excel 2000». Статистичну обробку отриманих результатів проводили, обчислюючи середню арифметичну величину (M), середнє квадратичне відхилення (σ), середню похибку (m). Ступінь достовірності (p) отриманих результатів визначали за t -критерієм [11].

Результати дослідження та їх обговорення. Результати мікробіологічного дослідження наведені у **табл. 1**.

Із висіяної мікрофлори у хворих основної групи ідентифіковано 18, а у групі контролю – 13 бактерійних культур.

Основну масу висіяних культур в обстежених становили представники групи кокових бактерій: стафілококи, стрептококи, нейсерії та анаеробні коки.

Серед кокових бактерій у хворих основної групи домінували стафілококи, ідентифіковані як *S. epidermidis* і *S. aureus*, які становили 18,21 % від загального числа висіяних штамів.

При рості на м'ясо-пептонному агарі і кров'яному агарі і при температурі 37°C *S. epidermidis* утворював круглі, випуклі, рівні колонії із зернистою структурою, білого кольору; колонії *S. aureus* відрізнялися золотистим кольором. Ідентифікацію чистих культур стафілококів проводили за розкладом маніту та глюкози в анаеробних умовах (середовища Гіса під шаром вазеліну) та продукцією плазмокоагулази, яка є одним з основних критеріїв патогенності.

Різниця відсотку *S. epidermidis* від загальної кількості виділених штамів в основній групі ($9,23 \pm 1,45\%$) і в контрольній групі здорових ($14,06 \pm 4,35\%$) склала 1,53 рази, проте була несуттєвою ($p > 0,05$).

Таблиця 1 – Видовий склад мікрофлори пародонтальних кишень у осіб груп дослідження

Група, родина, рід мікроорганізмів	Вид мікроорганізмів	Кількість виділених штамів мікроорганізмів, %		p
		контрольна група	основна група	
Стафілококи	<i>Staphylococcus aureus</i>	1,56±0,55	8,98±1,47	< 0,05
	<i>Staphylococcus epidermidis</i>	14,06±4,35	9,23±1,45	> 0,05
Стрептококи	негемолітичні	14,06±4,35	0,50±0,35	<0,01
	α-гемолітичні	18,76±4,88	2,49±0,78	< 0,01
	<i>Streptococcus pyogenes</i>	–	12,72±1,66	–
Нейсерії	<i>Branchamela catarrhalis</i>	6,25±3,03	4,99±1,09	> 0,05
Коринебактерії	<i>C. pseudodiphtheriticum</i>	7,81±3,35	6,23±1,21	> 0,05
Псевдомонади	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	–	1,50±0,61	–
Ентеробактерії	<i>Escherichia coli</i>	4,69±2,64	6,98± 1,27	> 0,05
	<i>Klebsiella aerogenes</i>	–	3,74 ± 0,95	–
	<i>Proteus vulgaris</i>	–	5,24 ± 1,11	–
Анаеробні коки	<i>Peptostreptococcus anaerobius</i>	6,25±3,03	9,23± 1,45	< 0,05
Бактероїди	<i>Bacteroides oralis</i>	7,81±3,35	4,49± 1,03	< 0,05
	<i>Prevotella intermedia</i>	–	5,99 ± 1,19	–
	<i>Porphyromonas gingivalis</i>	–	4,99 ± 1,09	–
Кандида	<i>Candida spp.</i>	32,72±6,66	14,06±3,35	< 0,05

У хворих основної групи 8,98±1,47 % від загальної кількості штамів становили коагулазопозитивні, гемолітично активні *S. aureus*, у патогенній дії яких значна роль належить здатності до синтезу гіалуронідази, яка завдяки розщепленню гіалуронової кислоти, сприяє руйнуванню епітелію сполучної тканини, фібробластів, різкому розширенню мікросудин та збільшенню проникності їх стінок, посиленню міграції лейкоцитів і розвитку лейкоцитарної інфільтрації. У групі контролю мав місце лише одиночний висів цього мікроорганізму.

За вказаними ознаками виділені негемолітичні і α-гемолітичні стрептококи визначили як *S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, однак, у зв'язку зі складністю ідентифікації, при остаточному обліку їх вирішили враховувати як негемолітичні і α-гемолітичні. Роль цих стрептококів у підтриманні постійності складу мікрофлори ротової порожнини пов'язують з кислотоутворюючими властивостями. Завдяки антагоністичному впливу стрептококів у ротовій порожнині здорових осіб ешерихії, зокрема *E. coli*, палички роду *Proteus* і *Pseudomonas* наявні короткочасно і у невеликих кількостях. Кислотоутворюючі стрептококи α- і γ-типів діють антагоністично на β-гемолітичні стрептококи, що відображено картиною мікробного пейзажу при ГП.

В основній групі негемолітичні стрептококи становили всього 0,50±0,35% від виділених штамів порівняно з 14,06±4,35% у здорових ($p<0,01$); α-гемолітичні стрептококи – 2,49±0,76 % порівняно з 18,76±4,88 % у здорових ($p<0,01$), тобто у здорових їх було в 28,12 і 7,53 рази більше. Водночас у посівах від хворих основної групи відсоток

S. pyogenes становив 12,72% при відсутності його висівання у здорових. Суттєво нижча частота виділення у хворих основної групи умовно-патогенних «оральних» стрептококів, може свідчити про пригнічення їх росту патогенною мікрофлорою.

Грамотрикативні коки, висіяні у досліджуваних обох груп, ідентифіковано як *B. catarrhalis* (*Branchamela*) за такими ознаками: колонії діаметром 1–3 мм, крихкі, ростуть при температурі 22°C. Клітини – грамотрикативні коки, переважно парні, не ферментують вуглеводів (на відміну від *N. siccae*), відновлюють нітрати. Цей вид у досліджуваних групах від загальної кількості висіяних штамів становив 4,99±1,09% в основній групі при 6,25±3,03 % у здорових ($p>0,05$), а різниця склала 1,26 рази.

Грампозитивні неспорові палички були віднесені до роду *Corynebacterium* (особливий вид – *C. pseudodiphtheriticum* – паличка Гофмана) на основі культуральних (колонії діаметром 2-4 мм – круглі, рівні, матові, тверді з однорідною структурою), морфологічних (зерна волутину) та біохімічних (не розкладає вуглеводів) ознак. Роль коринебактерій у розвитку патологічного процесу в пародонті пов'язують з їх здатністю знижувати окисно-відновний потенціал, що сприяє росту анаеробів. Питома вага *C. pseudodiphtheriticum* у хворих основної групи була у 1,2 рази меншою і становила 6,23±1,21 % при 7,81±3,35 % у здорових ($p<0,05$).

Ентеробактерії (факультативні анаероби) – ідентифіковано за комплексом ознак: морфологічними (грамнегативні палички), рухливістю, капсулоутворенням, розкладом вуглеводів.

До роду *Proteus* віднесено бактерії, що давали характерний повзучий, сірий з нерівними краями ріст на м'ясопептонному агарі, з виділенням специфічного гнилісного запаху.

E. coli становили $6,98 \pm 1,27$ % від усіх виділених штамів в основній групі при $4,69 \pm 2,64$ % у здорових ($p < 0,05$), тобто зустрічалися в 1,49 разів частіше.

P. aeruginosa, *K. aerogenes* і *P. vulgaris* зустрічалися у мікробному пейзажі тільки у хворих основної групи ($1,50 \pm 0,61$ %; $3,74 \pm 0,95$ % і $5,24 \pm 1,11$ % відповідно від числа виділених штамів).

P. anaerobius, за морфологічними ознаками подібний до факультативно-анаеробних видів стрептококів, характеризувався газоутворенням у культурах із виділенням неприємного запаху. Цей вид мікроорганізмів володіє високими адгезивними властивостями стосовно епітелію і емалі зубів, агрегує з іншими бактеріями ротової порожнини, утворюючи з ними асоціації, що різко посилює його вірулентність.

У основній і у контрольній групах відсоток *P. anaerobius* від числа виділених штамів становив $9,23 \pm 1,45$ % і $6,25 \pm 3,03$ % відповідно ($p < 0,05$), тобто у хворих був у 1,48 разів вищим.

Відсоток бактероїдів, ідентифікованих як *B. oralis*, в основній групі був у 1,74 рази меншим і становив $4,49 \pm 1,03$ % при $7,81 \pm 3,35$ % у здорових ($p < 0,05$). Пародонтопатогени *P. intermedia* та *P. gingivalis* було висіяно лише у хворих основної групи.

Пародонтопатогенну дію бактероїдів зумовлює виділення ними летких сірковмісних сполук, які збільшують проникність СОРП, а також продукція ряду протеолітичних ферментів, під дією яких розщеплюється колаген, що призводить до руйнування періодонтальних зв'язок і пародонта у цілому.

Гриби роду *Candida* виявляли при посіві на середовище Сабуро. Ці мікроорганізми утворювали колонії круглої форми, білувато-жовтого кольору, з характерним «дріжджовим запахом».

Для диференціації від інших грибів виявляли псевдоміцелії при рості на картопляній воді. Ідентифікацію до виду грибів роду *Candida* не проводили. В основній групі гриби *Candida spp.* становили $32,72 \pm 6,66$ %, а у здорових – $14,06 \pm 3,35$ % від загального числа виділених штамів ($p < 0,05$).

Результати даної роботи узгоджуються з висновками мікробіологічних досліджень Кардашевської О. І., яка вивчала мікробіоценози пародонтальних кишень працівників птахофабрики. Згідно її даних, у хворих на генералізований пародонтит птахівників, що були безпосередньо задіяні у пташниках та складали основну групу, виявлено широкий діапазон пародонтопатогенної мікрофлори. Високою була щільність обсіменіння пародонтальних кишень дріжджоподібними грибами. У мікробних асоціаціях хворих основної групи виявлено *Chlamidia trachomatis* при повній відсутності цього виду у групі порівняння, яку складали працівники адміністративно-допоміжного персоналу птахофабрики, та їх робота не була пов'язана із шкідливими чинниками [12].

Висновки. Аналіз частоти висівання окремих видів мікроорганізмів при генералізованому пародонтиті хронічного перебігу у працівників промислових підприємств із шкідливими чинниками засвідчив генералізацію мікрофлори пародонтальних кишень із прогресуванням патологічного процесу в пародонті. Значне мікробне обсіменіння пародонтальних кишень хворих порівняно зі здоровими підтвердило вплив шкідливих чинників промислового виробництва на розвиток і перебіг захворювань пародонта у працюючих, який реалізується через стимулювання росту зубної біляшки і трансформації складу аутофлори в агресивному напрямку.

Перспективи подальших досліджень. Отримані результати стануть підґрунтям для розробки патогенетично-зумовленого комплексного лікування генералізованого пародонтиту у працівників підприємств із шкідливими чинниками.

References

1. Yevropeyska prohrama roboty, 2020-2025: Spilni diyi dlya mitsnishoho zdorov'ya [European Work Program 2020-2025: Joint Actions for Stronger Health]. Kopenhagen: Yevropeyske byuro VOOZ; 2021. Litsenziya: SS-BY-NC-SA 3.01G0. [Ukrainian]
2. Boychuk YuD. Zahalna teoriya zdorov'ya ta zdorov'yazberezheniya [General theory of health and health care]. Kharkiv: Vyd-vo Rozhko S. H.; 2017. 488 s. [Ukrainian]
3. Rösing CK, Cavagni J, Malheiros Z, Stewart B, Aránguis Freyhofer V. Periodontal disease and its impact on general health in Latin America. Section IV: Diagnosis. *Braz Oral Res.* 2020 Apr 9;34(suppl 1):e022. PMID: 32294675. doi: 10.1590/1807-3107bor-2020.vol34.0022
4. Vyzenko YeYe, Zaytsev AV, Vatsenko AV, Ryabushko OB, Kostyrenko OP. Suchasni uyavleniya pro etiologiyu ta patohenez khvorob parodonta [Modern ideas about the etiology and pathogenesis of periodontal diseases]. *Svit medytsyny ta biolohiyi.* 2013;2:207-211. [Ukrainian]
5. Hodovana OI. Suchasni osnovy etiologiyi ta patohenezu heneralizovanykh dystrofichno-zapalnykh zakhvoryuvan parodontu z suputnoyu systemnoyu osteopeniyeyu [Modern foundations of etiology and pathogenesis of

- generalized dystrophic-inflammatory periodontal diseases with concomitant systemic osteopenia]. *Visnyk problem biolohiyi i medytsyny*. 2017;1(3):35-41. [Ukrainian]
6. Hryh NI. Endohenna intoksykatsiya yak faktor ryzyku v kompleksnomu likuvanni heneralizovanoho parodontytu [Endogenous intoxication as a risk factor in the complex treatment of generalized periodontitis]. *Sovr Stomat*. 2015;(1):28-31. [Ukrainian]
 7. Kovalenko TI. Okhorona zdorov'ya ta zhyttya pratsivnykiv: normatyvna baza [Protection of health and life of workers: regulatory framework]. *Ahrobiznes Sogodni*. 2013 Jul;13. [Ukrainian]
 8. Stovbun AP. Stan okhorony pratsi v Ukraini (Natsionalnyi profil protyahom 2009-2011 rokiv) [State of labor protection in Ukraine (National profile during 2009-2011)]. *Okhorona pratsi i pozhezhna bezpeka*. 2013;3:18-21. [Ukrainian]
 9. Benachinmardi KK, Nagamoti J, Kothiwale S, Metgud SC. Microbial flora in chronic periodontitis: study at a tertiary health care center from North Karnataka. *J Lab Physicians*. 2015 Jan-Jun;7(1):49-54. PMID: 25949060. PMCID: PMC4411811. doi: 10.4103/0974-2727.154798
 10. Barer M, Irvinh V, Svonin E, Perera N. *Medychna mikrobiolohiya. Posibnyk z mikrobnykh infektsiy: patohenez, imunitet, laboratorna diahnostyka ta kontrol* [Medical microbiology. Handbook of microbial infections: pathogenesis, immunity, laboratory diagnosis and control]. 19 vyd. U 2 t. Vol 1. 2020. 448 s. [Ukrainian]
 11. Oleksyuk OO. *Rekomendatsiyi shchodo statystychnoi obrobky danykh medychnykh ta biolohichnykh doslidzhen: metodychni rekomendatsiyi* [Recommendations for statistical processing of medical and biological research data: methodological recommendations]. Lviv: LNMU imeni Danyla Halytskoho; 2016. 12 s. [Ukrainian]
 12. Kardashevskaya OI. Mikrobiotsenoz porozhnyny rota pratsivnykiv ptakhofabryk, khvorykh na heneralizovanyi parodontyt [Oral microbiocenosis of poultry workers with generalized periodontitis]. *International Scientific and Practical Conference «World Science»*. 2017; 4 (1): 33–35. [Ukrainian]

UDC 616.314–616.312- 39-04: 56+844-07]

The Results of the Study of the Microbiome of Periodontal Pockets in Workers of Industrial Productions with Harmful Factors **Ilnytska O. M.**

Abstract. *The purpose of the work* was to study the microbiome of periodontal pockets in workers of industries with harmful factors, who have generalized periodontitis.

Materials and methods. 91 employees of three industrial productions of the Ivano-Frankivsk region took part in the study: employees of chemical production, glass production, and agro-industrial complex.

Material for microbiological research was collected from patients during examinations and before the start of treatment using a cotton swab. Inoculation on transport media was carried out directly in the dental office (semi-liquid sugar agar or on glucose-blood agar in Petri dishes).

Results and discussion. From the cultured microflora, 18 bacterial cultures were identified in patients of the main group, and 13 – in the control group. Representatives of the group of cocci bacteria: staphylococci, streptococci, neisseria, and anaerobic cocci constituted the main mass of the cultures sown in the examined subjects. Staphylococci, identified as *S. epidermidis* and *S. aureus*, which accounted for 18.21% of the total number of cultured strains, dominated among coccal bacteria in patients of the main group. According to the indicated signs, the isolated non-hemolytic and α -hemolytic streptococci were identified as *S. mutans*, *S. mitis*, *S. salivarius*, *S. sanguis*, however, due to the difficulty of identification, in the final accounting they were decided to be considered as non-hemolytic and α -hemolytic. Due to the antagonistic effect of streptococci in the oral cavity of healthy individuals, escherichia, in particular *E. coli*, *Proteus* and *Pseudomonas* rods are present for a short time and in small quantities. At the same time, in cultures from patients of the main group, the percentage of *S. pyogenes* was 12.72%, while it was not cultured in healthy people. A significantly lower frequency of isolation in patients of the main group of conditionally pathogenic “oral” streptococci may indicate inhibition of their growth by pathogenic microflora. In the main and control groups, the percentage of *P. anaerobius* from the number of isolated strains was $9.23 \pm 1.45\%$ and $6.25 \pm 3.03\%$, respectively ($p < 0.05$), that is in patients it was by 1.48 times higher. The percentage of bacteroides identified as *B. oralis* in the main group was by 1.74 times lower and amounted to $4.49 \pm 1.03\%$ and $7.81 \pm 3.35\%$ in healthy people ($p < 0.05$). Periodontal pathogens *P. intermedia* and *P. gingivalis* were cultured only in patients of the main group. In the main group the fungi *Candida spp.* were $32.72 \pm 6.66\%$, and in healthy people – $14.06 \pm 3.35\%$ of the total number of isolated strains ($p < 0.05$).

Conclusion. The analysis of the frequency of seeding of certain types of microorganisms in workers of industrial enterprises with harmful factors proved the generalization of the microflora of the periodontal pockets with the progression of the pathological process in the periodontium. Significant microbial insemination of periodontal pockets of patients compared to healthy ones confirmed the influence of harmful factors of

industrial production on the development and course of periodontal diseases in workers, which is realized through the stimulation of the growth of dental plaque and the transformation of the composition of the auto-flora in an aggressive direction.

Keywords: industrial production, workers, harmful factors, periodontal disease, microbiome.

ORCID and contributionship:

Oleksandra M. Ilnytska: 0000-0002-9294-4783 ^{A-F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Oleksandra M. Ilnytska

Ivano-Frankivsk National Medical University,

Ivano-Frankivsk,

Department of Dentistry

2, Halytska Str., Ivano-Frankivsk 76000, Ukraine

tel: +38067 342 1927, e-mail: oleksandraif@gmail.com

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

Стаття надійшла 23.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

НУТРИТИВНИЙ СТАТУС У ХВОРИХ З РАКОМ ПОРОЖНИНИ РОТА ТА РОТОГЛОТКИ В ПРЕДОПЕРАЦІЙНОМУ ПЕРІОДІ

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова,
Вінниця, Україна

Мета дослідження – оцінити в передопераційному періоді частоту нутритивної недостатності у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота та ротоглотки та виявити найбільш значимі критерії порушення нутритивного статусу.

Матеріали та методи. Проаналізовані результати оцінки нутритивного статусу 41 пацієнтів з онкопатологією порожнини рота та ротоглотки в передопераційному періоді. Застосовували соматометричні (індекс маси тіла, окружність плеча, товщину шкірно-жирової згортки) та лабораторні (загальний білок крові, альбумін, трансфери, абсолютне число лімфоцитів) методи дослідження.

Результати. Встановлено, що для пацієнтів з онкопатологією порожнини рота та ротоглотки I-III стадії характерна наявність нутритивної недостатності, причинами якої є: розташування пухлини в порожнині рота та ротоглотці, яке викликає утруднене жування, ковтання, болісність процесу. В післяопераційному періоді ознаки нутритивної недостатності посилюються, що пов'язано з об'ємними післяопераційними ранами.

Наявність пухлини в порожнині рота та ротоглотки, особливо при їх виразкових та виразково-інфільтративних формах сприяє швидкій втраті ваги. Призначення додаткової передопераційної нутритивної терапії дозволяло стримати падіння ваги у 68% пацієнтів і лише у 32% незначно збільшити втрату на 1,0–1,5 кг. Після проведення оперативних втручань хворі практично не набирали вагу.

Середні значення показників були знижені лише для альбуміну та абсолютного числа лімфоцитів. Недостатність харчування виявлена при оцінці по абсолютному числу лімфоцитів в 71% та альбуміну крові у 63%, товщині шкірно-жирової згортки в 50%. Оцінка по індексу маси тіла дозволила виявити гіпотрофію I степені у 7 хворих, в той час як недостатність харчування виявлена у 85%.

Висновки. Комплексне дослідження дозволило виявити в передопераційному періоді у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота та ротоглотки високу частоту поширеності недостатності харчування (85%). Основний внесок у зміну трофологічного статусу вносить зниження клітинної ланки імунітету та альбуміну.

Ключові слова: пухлина, нутритивна недостатність, порожнина рота, передопераційний період.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дане дослідження виконано в рамках НДР кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова «Розробка методів хірургічного лікування хворих на патологію щелепно-лицевої області з урахуванням корекції супутніх захворювань», № державної реєстрації 0118U005403, керівник – завідувач кафедри хірургічної стоматології та щелепно-лицевої хірургії ВНМУ ім. М.І. Пирогова, доктор медичних наук, професор Шувалов С.М.

Вступ. Пухлини голови та шиї є значною групою злоякісних новоутворень, що характеризуються прогресуючим зростанням захворюваності. Згідно із зведеними даними групи Global Burden of Disease Cancer Collaboration в світі за 2018 рік було зареєстровано більше 600 тис. нових випадків захворювання на рак голови і шиї, в той час як смертність тільки при ураженні порожнини рота і глотки перевищила 300 тис. осіб (яка переважно спостерігалася протягом першого року захворювання) [1].

Незважаючи на те, що це пухлини візуальної локалізації, в більш ніж у 70% пацієнтів з вперше виявленим плоскоклітинним раком голови та шиї діагностуються поширені форми захворювання, які характеризуються значним розміром пухлини з розповсюдженням на суміжні структури, а 43% мають регіонарні і 10% віддалені метастази [2, 3].

Однією з найбільш важливих проблем у харчуванні саме хворих з пухлинами порожнини рота та ротоглотки є дисфагія, яка є практично у кожного пацієнта і становить 90-95% випадків, як в доопераційному та післяопераційному періоді. Від 40 до 67% хворих з дисфагією мають так звану «тиху аспірацію», що ускладнює її своєчасну діагностику. Порушення ковтання призводить до недостатності харчування, виснаження, порушення метаболізму та водно-електролітного балансу, дегідратації, затримці загоювання ран, розходження швів і, як наслідок, – до пролежнів, закрепів, урологічної інфекції, що супроводжується розвитком важких депресивних станів [4].

Проблеми з ковтанням при раку голови та шиї можуть бути пов'язані, перш за все, з видом та розміром самої пухлини, яка порушує можливість прийому їжі. Порушення проштовхування харчової

грудки розвивається внаслідок дисфункції уражених м'язів або ураження периферичних нервів. Анатомічні порушення насамперед пов'язані з наслідками хірургічного втручання, при якому у блок з видаленою пухлиною включаються функціонально важливі м'язи, а у ряді випадків і фрагменти щелеп [5]. Крім того, існують ранні та пізні порушення нормального ковтання після проведення променевої та хіміотерапії з приводу злоскісних пухлин ротової порожнини, рото- та гортаноглотки, гортані.

Саме у таких пацієнтів наявна нутритивна недостатність вже у доопераційному періоді. Крім того, нутритивна недостатність посилюється в післяопераційному періоді за рахунок дисоціації між зростаючими на тлі стресу білково-енергетичними потребами і можливостями їх забезпечення. Так, по даним літератури, однією з основних причин розвитку нутритивної недостатності є післяопераційні дефекти органів порожнини рота та ротоглотки [6]. Також в післяопераційному періоді пацієнти особливо уразливі до розвитку ускладнень, пов'язаних з недостатністю харчування, в першу чергу інфекційних. По даним Європейської спільноти парентерального та ентерального харчування (ESPEN), частота недостатності харчування у онкохворих складає від 46% до 88% і в своєму максимальному прояві (синдром анорексії-кахексії) є безпосередньою причиною смерті [7].

Тому залишається відкритим питання щодо наявності недостатності харчування у онкохворих порожнини рота та ротоглотки в передопераційному періоді та методик виявлення нутритивної недостатності.

Мета дослідження – оцінити в передопераційному періоді частоту нутритивної недостатності у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота та ротоглотки та виявити найбільш значимі критерії порушення нутритивного статусу.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проведено у 41 пацієнта, віком 38-55 років (35 чоловіків, 6 жінок), які знаходились на лікуванні у відділенні пухлин голови та шиї «Подільського регіонального центру онкології» із злоскісними пухлинами губ, язика, дна порожнини рота та ротоглотки I-III стадії. Усі хворі мали проблеми з жуванням та ковтанням, що притаманно пацієнтам з пухлинними процесами наступної локалізації (рак язика – 22, слизової оболонки дна порожнини рота – 15, та передньої піднебінної дужки – 4). Хворих з IV стадією у дослідження не було взято в зв'язку з тим, що вони потребували лише паліативного лікування.

Дослідження виконані з дотриманням основних положень «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією

(1964-2013 pp.), ICH GCP (1996 p.), Директиви ЄЕС № 609 (від 24.11.1986 p.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 p., № 944 від 14.12.2009 p., № 616 від 03.08.2012 p. Пацієнти приймали участь у проведеному дослідженні повністю за власним бажанням, що підтверджується особистим підписанням відповідної інформованої згоди. Кожен пацієнт особисто був поінформований щодо обов'язків і прав та можливості завершити дослідження в будь-який момент його проведення без будь-яких наслідків та пояснення причин своїх дій.

Цікавила динаміка ваги у онкохворих з патологією порожнини рота та ротоглотки від початку захворювання та на етапах лікування.

Проводили зважування пацієнта в момент госпіталізації та в післяопераційному періоді на 3, 5, 7, 9, 12 добу. Анамнестично з'ясовували вагу за 3-6 місяців з моменту перших ознак захворювання.

Вимірювали і розраховували індекс маси тіла (ІМТ), окружність плеча (ОП) і товщину шкірно-жирової згортки *m. triceps brachii* (ШЖЗТ).

Оцінка стану харчування по ІМТ проводилася відповідно до рекомендацій ВОЗ: при показниках <18,5 кг/м² (гіпотрофія), 18,5-24,9 кг/м² (норма), 25,0-29,9 кг/м² (надлишок маси), >30,0 кг/м² (ожиріння). Зауважимо, що діапазон значень від 18,5 до 19,9 кг/м² згідно шкали ІМТ відповідає дефіциту маси тіла. Вимірювання окружності плеча проводили звичайною сантиметровою стрічкою на рівні середньої третини неробочої руки. Там же за допомогою циркуля-каліпера вимірювалася товщина шкірно-жирової згортки. Також визначали лабораторні показники – біохімічні маркери: загальний білок, альбумін, трансферин, абсолютну кількість лімфоцитів.

Розширена оцінка трофологічного статусу пацієнта проводилася відповідно до загально прийнятої методики [7, 8].

Дослідження нутритивного статусу проводили під час встановлення діагнозу та перед оперативним втручанням.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою математичного статистичного методу на ПК програмного забезпечення Excel з пакетів Microsoft Office 2003, STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ ім. М.І. Пирогова, ліцензійний № АХХR910A374605FA) за критерієм Ст'юдента. Відмінності між групами вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

Результати дослідження. Від часу перших ознак до встановлення діагнозу злоскісної пухлини середній термін складав 28-45 діб (36,2±3,4). Вага пацієнта до перших ознак захворювання встановлювалася анамнестично, таким чином величину та швидкість втрати ваги не можливо було підрахувати точно, але в середньому у 82% втрата

ваги складала 6-8 кг (табл. 1), що потребувало лікувальної нутритивної корекції вже до початку любого виду лікування (хірургічне, консервативне, комбіноване).

Таблиця 1 – Показники втрати ваги у хворих на рак порожнини рота та ротоглотки (I-III стадії) до початку лікування (n=41, M±m)

Кількість хворих	Стадія захворювання	Середній показник втрати ваги (кг)
6	I	3,5±0,4
16	II	5,8±1,6
19	III	8,1±1,2

Передопераційна нутритивна підготовка, що проводилася за 1-1,5 тижні до хірургічного втручання дозволяла збільшити вагу пацієнта лише на 1,0-1,5 кг у 32% хворих, а у решти 68% – лише стабілізувати наявний стан. Тобто, у більшості пацієнтів корекція нутритивного статусу являє собою велику проблему і у ряді випадків є безуспішна.

Також був оцінений стан пацієнтів в післяопераційному періоді на 3, 5, 7, 9, 12 добу. Так, динаміка втрати ваги в післяопераційному періоді була представлена наступними показниками (табл. 2).

Таблиця 2 – Показники втрати ваги у хворих в післяопераційному періоді від початкової ваги (n=41, M±m)

Кількість хворих	Стадія	Втрата ваги (кг), доба дослідження				
		3	5	7	9	12
6	I	0,41± ±0,15	0,48± ±0,12	4,39± ±0,83	4,48± ±0,78	4,50± ±0,73
16	II	0,60± ±0,21	0,75± ±0,20	5,93± ±1,02	5,98± ±1,03	6,0± ±0,99
19	III	0,94± ±0,38	1,02± ±0,35	6,58± ±0,88	6,64± ±0,84	6,67± ±0,85

Аналізуючи отримані дані по динаміці ваги пацієнта в післяопераційному періоді, відмічена поступова втрата ваги до дев'ятої доби після операції, а далі спостерігалась стабілізація ваги. За дев'ять днів пацієнти втрачали 4-7 кг ваги від термінів госпіталізації. Найбільш швидка втрата ваги спостерігалась в період 3-7 доби післяопераційного періоду. З сьомої по дев'яту добу була найменша втрата ваги. Жоден пацієнт не набирив ваги.

Також оцінювали індекс маси тіла (ІМТ), окружність плеча (ОП) і товщина шкірно-жирової згортки т. *triceps brachii* (ШЖЗТ), загальний білок сироватки крові, альбумін, трансферин. Вимірювання окружності плеча проводили звичайною сантиметровою стрічкою на рівні середньої третини неробочої руки. Там же за допомогою каліпера вимірювалася товщина шкірно-жирової згортки. Оцінка стану харчування по ІМТ проводилася

відповідно до рекомендацій ВОЗ: <18,5 кг/м² (гіпотрофія), 18,5-24,9 кг/м² (норма), 25,0-29,9 кг/м² (надлишок маси), >30,0 кг/м² (ожиріння). Зауважимо, що діапазон значень від 18,5 до 19,9 кг/м² відповідає дефіциту маси тіла. Розширена оцінка трофологічного статусу пацієнта проводилася відповідно до загальноприйнятої методики [7, 8].

Дослідження цих показників проводили перед оперативним втручанням (табл. 3).

Таблиця 3 – Характеристика пацієнтів n=41 (M±m)

Показник	Результат	
	середні значення	нормальні значення
<i>Антропометричні показники</i>		
Оцінка ІМТ(кг/м ²)	25.74±4.23	20.0-25.0
Окружність плеча (см)	чоловіки	≥26.0
	жінки	≥25.0
ШЖЗТ (мм)	чоловіки	≥9.5
	жінки	≥13.0
<i>Біохімічні маркери</i>		
Загальний білок (г/л)	72.93±7.34	≥65.0
Альбумін (г/л)	31.35±3.23*	≥35.0
Трансферин (г/л)	2.64±0.74	≥2.0
Лімфоцитів (тис. в 1 кл)	1.52±0.54*	>1.8

Середні значення антропометричних показників у досліджуваній групі, за винятком помірного зниження величини шкірно-жирової складки у чоловіків, знаходилися в межах норми.

Відзначено зниження абсолютного числа лімфоцитів, менше 1,5 тис. в 1 мкл (p <0,05), у 71% (29/41). Показники, що характеризують вісцеральний пул білка (загальний білок, трансферин), також були в межах нормальних значень, окрім показника альбумін, який був дещо знижений у 63% (табл. 3).

В залежності від показників трофологічного статусу є три ступеня нутритивної недостатності, наведеної в таблиці 4.

Аналізуючи отримані дані були виявлено, що 33 пацієнти (85%) мали недостатність харчування. У 26 пацієнтів порушення носили легкий характер, у 7 – середній та один мав важкий ступінь недостатності харчування.

При оцінці трофологічного статусу виявлено, що один показник був знижений у 35% (14/41), два – у 28% (11/41), три – у 31% (12/41), чотири – у 4% (2/41), 5 – у 2% (1/41).

Оцінка за індексом маси тіла дозволила встановити гіпотрофію I ступеня, тобто недостатність харчування, лише у 2 пацієнтів, ІМТ становив 17,9 і 18,4 кг/м², відповідно. У пацієнтів з надлишком

Таблиця 4 – Оцінка трофологічного статусу пацієнтів, n=41

Показник	Нормальні значення	Недостатність харчування		
		легка	середня	важка
Оцінка ІМТ(кг/м ²)	26.0-18.6	18.5-17.0	16.9-15.0	<15.0
Окружність плеча (см)	чоловіки	25.9-23.0	22.9-20.0	<20.0
	жінки	24.9-22.5	22.4-19.5	<19.5
ШЖЗТ (мм)	чоловіки	9.4-8.4	8.3-7.4	<7.4
	жінки	12.9-11.6	11.5-10.1	<10.1
Загальний білок (г/л)	>65.0	55.0-65.0	45.0-55.0	<45.0
Альбумін (г/л)	>35.0	35.0-30.0	29.0-25.0	<25.0
Трансферин (г/л)	>2.0	2.0-1.8	1.7-1.6	<1.6
Лімфоцитів (тис. в 1 кл)	>1.8	1.8-1.5	1.4-0.9	<0.9
Кількість хворих	7	26	7	1

маси тіла недостатність харчування виявлена в 78% випадків (12/15), при ожирінні – в 80% (3/5), при нормальному ІМТ – в 85% (10/13) (табл. 5).

Таблиця 5 – Частота нутритивної недостатності на основі розширеної оцінки трофологічного статусу у пацієнтів в залежності від ІМТ, n=41

Оцінка трофологічного статусу	Без нутритивної недостатності, n	Нутритивна недостатність, n
Гіпотрофія (n=7)	-	7
Нормальна вага тіла (n=14)	4	10
Надлишкова вага тілі (n=15)	3	12
Ожиріння (n=5)	2	3
Всього (n= 41)	9	32

Кожен з соматометричних і клініко-лабораторних показників у різному ступені здатний виявити нутритивну недостатність. У проведеному дослідженні найбільш наочно недостатність харчування показали абсолютне число лімфоцитів 71% (28/41), альбумін і товщина шкірно-жирової згортки 50% (20/41). Менш чутливими виявилися показники: загальний білок 15% (6/41), трансферин 19% (8/41) і окружність плеча 22% (9/41) (табл. 6).

Таблиця 6 – Оцінка трофологічного статусу пацієнта на основі кожного показника, n=41

Показники	Кількість пацієнтів з нормою	Кількість пацієнтів із зниженням
ІМТ, n	35	6
ОП, n	31	10
ШЖЗТ, n	20	21
Загальний білок, n	34	7
Альбумін, n	20	21
Трансферин, n	32	9
Лімфоцити, n	12	29

Таким чином, для пацієнтів з онкопатологією порожнини рота та ротоглотки I-III стадії характерна наявність нутритивної недостатності. Причинами якої є: розташування пухлини в порожнині рота та ротоглотці, яке викликає утруднене жування, ковтання, болісність процесу.

Також ознаки нутритивної недостатності посилюються в післяопераційному періоді, що пов'язано з об'ємними післяопераційними ранами.

Наявність пухлини в порожнині рота та ротоглотки, особливо при їх виразкових та виразково-інфільтративних формах сприяє швидкій втраті ваги. Призначення додаткової передопераційної нутритивної терапії дозволяло стримати падіння ваги у 68% пацієнтів і лише у 32% незначно збільшити втрату на 1,0-1,5 кг.

Після проведення оперативних втручань хворі практично не набирали вагу.

Отже, втрата ваги від перших ознак захворювання складає 6-9 кг, а в післяопераційному періоді додатково 4-7 кг. На 9-12 добу відбувається стабілізація даного показника.

Обговорення отриманих результатів. Виявлення пацієнтів з можливим порушенням харчування починається, як правило, з процедури скринінгу. Існує значна кількість методик: NRS 2002 (Nutritional Risk Screening), рекомендованого Європейським Товариством Клінічного Харчування і Метаболізму ESPEN, або опитувальник MNA (Mini Nutritional Assessment) [7, 9], скринінг MUST (Malnutrition Universal Screening Tool), суб'єктивна загальна оцінка SGA (Subjective Global Assessment) [8]. При виявленні нутритивного ризику проводять детальний аналіз з використанням різних соматометричних показників та формул: ІМТ, ОП, товщина шкірно-жирової згортки [3, 7]. Вимірювання ОП та товщини шкірно-жирової згортки над м. *triceps* brachii характеризує стан м'язової маси (соматичний пул білка) та жирового депо. Зменшення ОП всього на 1 см як правило свідчить про зниження МТ на 1,5 кг, а коефіцієнт ймовірності летальності збільшується на 0,89, $p=0,0087$. Прогностичне значення має дослідження лабораторних показників, що характеризують трофологічний статус. Так, зниження альбуміну менше 25 г/л збільшує небезпеку післяопераційних ускладнень в 4, а смертність в 6 разів [8, 10]. Таким чином, антропометричні дані дозволяють оцінити соматичний пул білка (скелетна мускулатура), а рівень

загального білка, альбуміну та трансферину – вісцеральний пул.

Одним з імунологічних критеріїв оцінки є абсолютне число лімфоцитів, яке відображає тяжкість білково-енергетичної недостатності за ступенем супресії імунної системи.

Відомо, що наявні у пацієнтів надлишок маси тіла або ожиріння часто маскують значну втрату маси тіла, створюють ілюзію стабільного стану. Комплексна оцінка трофологічного статусу дозволяє виявити «приховані» порушення.

Встановлено, що найбільш чутливими і порівнянними з кінцевим результатом комплексної оцінки трофологічного статусу виявилися показники абсолютного числа лімфоцитів та альбумін.

При оцінці трофологічного статусу за кожним соматометричними і клініко-лабораторними показниками окремо, тільки показник абсолютного числа лімфоцитів, альбумін і товщина шкірно-жирової згортки дозволили в достатній мірі виявити недостатність харчування в досліджуваній групі. Отже, нутритивна недостатність є однією з основних складових онкологічного захворювання.

Висновки

1. Комплексне дослідження дозволило виявити в передопераційному періоді у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота та ротоглотки високу частоту поширеності недостатності харчування (85%).
2. Основний внесок у зміну трофологічного статусу вносить зниження клітинної ланки імунітету та альбуміну.
3. Крім того, комплексне дослідження дозволило виявити нутритивну недостатність в передопераційному періоді у пацієнтів з онкопатологією порожнини рота та ротоглотки високу
4. Використана методика оцінки трофологічного статусу проста і доступна лікарю, не займає багато часу, але, на жаль, не є рутинною в клінічній практиці.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи інформативність деяких показників, вони будуть застосовані у подальшому дослідженні з урахуванням ентерального харчування у пацієнтів з раком порожнини рота та ротоглотки.

References

1. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 1;33(1):90-9. PMID: 25422490. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1894
2. Mochamat, Cuhls H, Marinova M, Kaasa S, Stieber C, Conrad R, et al. A systematic review on the role of vitamins, minerals proteins, and other supplements for the treatment of cachexia in cancer: a European palliative care research centre cachexia project. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017 Feb;8(1):25-39. PMID: 27897391. PMID: PMC5326814. doi: 10.1002/jcsm.12127
3. Klochkova IS, Astafyeva LI, Kadashev BA, Sidneva YuG, Kalinin PL. Patogenetychni aspekty syndromy kakhek-sii [Pathogenetic aspects of cachexia]. *Ozhirinnya i metabolizm*. 2020;17(1):33-40. [Ukrainian]. doi: 10.14341/omet10173
4. Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, Bozzetti F, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*. 2017 Feb;36(1):11-48. PMID: 27637832. doi: 10.1016/j.clnu.2016.07.015
5. Khoroshilov IE. *Clinical nutrition and nutritional support*. 2018. 192 p.
6. Schindler A, Denaro N, Russi EG, Pizzorni N, Bossi P, Merlotti A, et al. Dysphagia in head and neck cancer patients treated with radiotherapy and systemic therapies: Literature review and consensus. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2015 Nov;96(2):372-84. PMID: 26141260. doi: 10.1016/j.critrevonc.2015.06.005
7. Zhang B, Najarali Z, Ruo L, Alhusaini A, Solis N, Valencia M, et al. Effect of Perioperative Nutritional Supplementation on Postoperative Complications - Systematic Review and Meta-Analysis. *J Gastrointest Surg*. 2019 Aug;23(8):1682-1693. PMID: 31062270. doi: 10.1007/s11605-019-04173-5
8. Leyderman IN, Gritsan AI, Zabolotskikh IB, Lomidze SV, Mazurok VA, Nekhaev IV, et al. Perioperative nutritional support. *RF Anesthesiolog Reanimatolog Guidelines. Alexander Saltanov Intensive Care Herald*. 2018;3:5-21. doi: 10.21320/1818-474X-2018-3-5-21
9. Druml C, Ballmer PE, Druml W, Oehmichen F, Shenkin A, Singer P, et al. ESPEN guideline on ethical aspects of artificial nutrition and hydration. *Clin Nutr*. 2016 Jun;35(3):545-56. PMID: 26923519. doi: 10.1016/j.clnu.2016.02.006
10. Boyko AV, Gevorkov AR, Volkova EE, Shashkov SV. Nutritivnaya podderzhka kak obyazatelnyy komponent terapii soprovozhdeniya pri lucheovom i khimiolucheovom lechenii bolnykh s opukholyami golovy i shei [Nutritional support as an obligatory component of accompanying therapy in radiation and chemoradiation treatment of patients with head and neck tumors]. *Opukholy golovy i shei*. 2017;7(1):50-60. doi: 10.17650/2222-1468-2017-7-1-50-60

UDC 616-06:616.3-008.13

Nutritional Status in Patients with Cancer of the Oral Cavity and Oropharynx in the Preoperative Period**Kushta A. O.**

Abstract. Head and neck tumors are a significant group of malignant neoplasms. Dysphagia is one of the most important problems in the nutrition of patients with tumors of the oral cavity and oropharynx. It is present in almost every patient and accounts for 90-95% of cases, both in the preoperative and postoperative period. Problems with swallowing in head and neck cancer may be related, first of all, to the type and size of the tumor itself, which disrupts the ability to eat. Disturbance in the pushing of the food lump develops as a result of dysfunction of the affected muscles or damage to peripheral nerves. There are also early and late disturbances of normal swallowing after radiation and chemotherapy for malignant tumors of the oral cavity, oropharynx, and larynx. Such patients already have a nutritional deficiency in the preoperative period.

The purpose of the study was to assess the frequency of nutritional insufficiency in patients with oncology of the oral cavity and oropharynx in the preoperative period and to identify the most significant criteria for nutritional status violations.

Materials and methods. The study was conducted in 41 patients, aged 38-55 years (35 men, 6 women) with stage I-III of malignant tumors of the lips, tongue, floor of the mouth and oropharynx. We determined the dynamics of weight in cancer patients with pathology of the oral cavity and oropharynx from the onset of the disease and at the stages of treatment. The patient was weighed at the time of hospitalization and in the postoperative period for 3, 5, 7, 9, 12 days. Anamnesticly, weight was determined 3-6 months after the first signs of the disease. Body mass index, shoulder circumference and thickness of the skin-fatty fold of the triceps were measured and calculated, as well as laboratory indicators – biochemical markers: total protein, albumin, transferrin, absolute number of lymphocytes.

Results and discussion. The patient's weight loss before the first signs of the disease averaged 6-8 kg. In the postoperative period, a gradual weight loss was noted until the ninth day after the operation, and then weight stabilization was observed. In nine days, patients lost 4-7 kg of weight from the time of hospitalization. The fastest weight loss was observed in the period of 3-7 days of the postoperative period. The average values of anthropometric indicators in the studied group, with the exception of a moderate decrease in the size of the skin-fatty fold in men, were within the normal range. A decrease in the absolute number of lymphocytes, less than 1.5 thousand in 1 μ l ($p < 0.05$), was noted in 71% (29/41). Indicators characterizing the visceral protein pool (total protein, transferrin) were also within normal values, except for albumin, which was slightly reduced in 63%.

Conclusion. A comprehensive study revealed in the preoperative period in patients with oncopathology of the oral cavity and oropharynx a high incidence of malnutrition (85%). The main contribution to the change of trophological status is a decrease in the cellular component of immunity and albumin.

Keywords: tumor, nutritional deficiency, oral cavity, preoperative period.

ORCID and contributionship:Anna A. Kushta: 0000-0001-8994-2560 ^{A-F}

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

CORRESPONDING AUTHOR**Anna A. Kushta**

National Pirogov Memorial Medical University,
Department of Surgical Stomatology and Maxillofacial Surgery
46, Pirogov St., Vinnytsia 21018, Ukraine
tel: +380677903790, e-mail: dr_anna9@ukr.net

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

Стаття надійшла 27.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.142

УДК 616.899.2-053.4+316.621:615.825

Вітомська М. В.

ВПЛИВ ЕРГОТЕРАПІЇ НА ПОКАЗНИКИ СЕНСОРНОГО ПРОФІЛЮ ДІТЕЙ З РОЗЛАДАМИ АУТИСТИЧНОГО СПЕКТРА

Національний університет фізичного виховання і спорту України,
Київ, Україна

Мета роботи – оцінити ефективність впливу ерготерапії на сенсорно інтеграційні показники дітей періоду першого дитинства з розладами аутистичного спектра.

Матеріал та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів (від 3 до 5 років), котрі отримували реабілітаційні заходи впродовж 6 місяців. У контрольній групі діти отримували стандартну корекційну програму. Діти групи основної групи додатково відвідували заняття з ерготерапії, які були спрямовані на формування навичок самообслуговування. У другій основній групі діти додатково до терапії основної групи отримували сенсорно інтеграційну терапію (імітаційні здібності, орієнтацію у просторі, координацію, сенсорне сприйняття, зміна сенсорного середовища). У дослідженні використовувався короткий сенсорний профіль. Оцінку проводили ерготерапевти до початку втручання та після проходження програми.

Результати. Порівняння трьох груп за початковими результатами загального балу сенсорного профілю не встановило статистичних відмінностей між групами ($\chi^2=2,594$; $p=0,273$). Початкові показники $\bar{x} \pm SD$ загального балу у контрольній групі становили $88,4 \pm 4,11$ бала, у основній групі – $91,45 \pm 7,12$ бала, а у другій основній – $89,7 \pm 7,83$ бала. Порівняння трьох груп за заключними результатами загального балу сенсорного профілю встановило статистичні відмінності ($F=604,805$; $p<0,001$). Показники $\bar{x} \pm SD$ у КГ склали $100,5 \pm 4,56$ бала, у основній групі – $158 \pm 6,61$ бала, а у другій основній – $165 \pm 7,73$ бала. Проведені апостеріорні тести встановили наявність статистичних відмінностей між контрольною групою та іншими групами ($p<0,001$), між основною та другою основною групами – ($p<0,01$). Відзначимо, що приріст $\bar{x}$ у контрольній групі склав 12,1 бала, у основній групі – 66,55 бала, а у другій основній – 75,3 бала, що відповідно становило 13,69 %, 72,77 % та 83,95 % від початкових значень у групах.

Висновки. Додавання занять з ерготерапії до стандартної корекційної програми покращило ефективність втручання відповідно до показників усіх пунктів та загального балу короткого сенсорного профілю. Проте найкращий вплив на сенсорно інтегративні показники мало додавання занять ерготерапії та сенсорно-інтеграційної терапії до стандартної корекційної програми. Отримані нами результати є наслідком того, що у контрольній групі зміни були менш виражені ніж у інших групах, а у другій основній групі найбільш вираженими. Водночас у основній та другій основній групах порівняння заключних та початкових результатів встановило статистичні зміни у всіх пунктах сенсорного профілю.

Ключові слова: реабілітація, нервова система, відновлення, самостійність, заняттєва активність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно плану НДР НУФВСУ на 2021–2025 рр. за темою «Підвищення рівня функціональної незалежності та заняттєвої участі осіб різних нозологічних груп за допомогою програм ерготерапевтичних втручань», № державної реєстрації 0121U107532.

Вступ. Розлади аутистичного спектра (РАС) – це термін, що використовується для опису ранніх дефіцитів соціальної комунікації та повторюваних сенсомоторних способів поведінки, пов'язаних із сильним генетичним компонентом, а також інших причин [1].

Діти з РАС схильні до проблемної поведінки через їх недоліки в мовному спілкуванні та соціальному розвитку. Таким чином, діти з високим ступенем аутизму страждають нижчим задоволенням від життя [2].

Рання реабілітація дитини з РАС дає шанси отримати необхідні в повсякденному житті навички самообслуговування та спілкування. Завдяки

цьому дитина буде соціалізована: зможе піти в школу, здобути середню або вищу освіту, працювати і мати сім'ю [3].

Більше половини дітей дошкільного віку які мають показники до реабілітації потребують саме занять з ерготерапії та фізичної терапії, спрямованих на розвиток моторики та навичок самообслуговування [4, 5]. Одним з методів комплексної реабілітації дітей з РАС є ерготерапія, оскільки одним із завдань батьків і фахівців є розвиток самостійності та соціалізація таких дітей [6, 7]. Одним з основних підходів який все частіше використовується ерготерапевтами є сенсорно-інтеграційна терапія (CIT), а іноді й іншими терапевтами при лікуванні дітей з РАС. Сенсорна терапія передбачає діяльність, яка, організовує сенсорну систему шляхом надання вестибулярних, пропріоцептивних, слухових та тактильних входів. Однак незрозуміло, чи є у дітей, які страждають від сенсорних проблем, справді «розлад» сенсорних шляхів мозку, чи ці дефіцити є характеристиками, пов'язаними з іншими порушеннями розвитку та поведінки. Оскільки не існує загальновизнаної основи діагностики, розлад сенсорної обробки, як правило, не повинен діагностуватися. Завжди слід враховувати інші порушення розвитку та поведінки та проводити ретельну оцінку [8]. Труднощі переносити або обробляти сенсорну інформацію - це характеристика, яку можна спостерігати при багатьох порушеннях поведінки в розвитку, включаючи розлади аутистичного спектра, дефіцит уваги / гіперактивність, порушення координації розвитку та тривожні розлади у дітей. Ерготерапія із застосуванням CIT може бути прийнятною як один із компонентів комплексного плану лікування [9].

Цілями CIT є надання дитині сенсорної інформації, яка допомагає організувати центральну нервову систему, змодельовати сенсорну інформацію та обробити більше організовані реакції на сенсорні подразники [10].

Втручання CIT покликані посилити ріст і розвиток, залучаючи дітей до діяльності, яка забезпечує вестибулярний вхід. Програми CIT можуть включати спортивні заходи, дрібну та велику моторику, гру, творче мислення, інтерактивну гру та навіть музику [11].

Мета дослідження: оцінити ефективність впливу ерготерапії на сенсорно інтеграційні показники дітей періоду першого дитинства з розладами аутистичного спектра.

Матеріали та методи дослідження. У дослідженні взяли участь 60 пацієнтів (від 3 до 5 років), котрі отримували реабілітаційні заходи впродовж 6 місяців на базі центру фізичної реабілітації «Фенікс» (Київ, Україна).

Усі досліді проводили у відповідності до Конвенції Ради Європи «Про захист прав людини і людської гідності в зв'язку з застосуванням досягнень біології та медицини: Конвенція про права людини та біомедицину (ETS № 164)» від 04.04.1997 р., і Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2008 р.). Була отримана інформаційна згода батьків для участі у дослідженні.

Пацієнти були випадковим чином розподілені (у співвідношенні 1:1; метод конвертів) на контрольну групу (КГ), першу основну групу (ОГ1) та другу основну групу (ОГ2).

До групи КГ входили діти, які впродовж 6 місяців отримували стандартну корекційну програму: заняття з корекційним педагогом, логопедом, групові заняття з фізичної культури (кожне 3 рази на тиждень тривалістю 40 хвилин) та консультацію ерготерапевта 1 раз на 2 тижні щодо корекції активності повсякденного життя. У групі ОГ1 діти додатково відвідували заняття з ерготерапії (3 рази на тиждень тривалістю 40 хвилин), які були спрямовані на формування навичок самообслуговування: прийому їжі, гігієни, одягання та роздягання, користування вмикачами світла, замками, телефоном та інше.

У групі ОГ2 діти отримували CIT (2 рази на тиждень тривалістю 40 хвилин) додатково до терапії ОГ1. На заняттях з CIT діти формували та покращували імітаційні здібності, орієнтацію у просторі, координацію, сенсорне сприйняття, зміна сенсорного середовища. Всі заняття з CIT проходили у спеціально облаштованій кімнаті.

У дослідженні використовувався «короткий сенсорний профіль». Оцінка проводиться шляхом структурованого інтерв'ю з дитиною, опікуном дитини та/або через спостереження за дитиною. Профіль складається з 38 питань, котрі розділені на 7 пунктів. Кожне з питань оцінюється за п'ятибальною шкалою Лайкерта (1 – завжди, 2 – часто, 3 – зрідка, 4 – рідко і 5 – ніколи) [12].

Розраховували середнє арифметичне значення ($\bar{x}$) і середньоквадратичне відхилення (SD), медіану (Me), верхній і нижній квартилі (25%; 75%), 95 % довірчий інтервал (95 % ДІ) для середнього значення генеральної сукупності. Відповідність виду розподілу результатів кількісних показників до закону нормального розподілу перевірялася критерієм Шапіро-Уїлка (W). Для оцінки значущості різниці між трьома групами пацієнтів використовувався критерій Краскела-Уолліса для пунктів сенсорного профілю, а також початкових результатів загального балу. Однофакторний дисперсійний аналіз використовувався для порівняння груп за заключним загальним балом. За необхідності апостеріорного попарного порівняння відповідно використовувався тест Данна з поправкою

Бонфероні чи тест Стюдента з поправкою Бонфероні. Для порівняння результатів загального балу домену самообслуговування однієї групи до і після втручання використовувався критерій Стюдента для залежних вибірок (t) чи Вілкоксона (програмне забезпечення конвертувало критерій у величину Z). Для математичної обробки числових даних використовували прикладну програму IBM SPSS Statistics 21.

Результати дослідження. Аналіз розподілу груп за статтю встановив відсутність відмінності між групами ($\chi^2 = 2,019$, $p = 0,364$). У КГ було 19 хлопчиків, а у ОГ1 та ОГ2 16 та 17 відповідно. Середній вік дітей становив $3,85 \pm 0,63$ роки. Групи не відрізнялися за віком ($\chi^2 = 0,810$, $p = 0,667$). Показники Ме (25%; 75%) у групах були наступними: КГ – 4 (4; 4), ОГ1 та ОГ2 – 4 (3; 4) роки. Показники $\bar{x} \pm SD$ відповідно склали $3,95 \pm 0,61$, $3,80 \pm 0,70$ та $3,80 \pm 0,62$ рока.

Відзначимо, що у таблицях пункти сенсорного профілю відповідають наступному змісту: 1 – тактильна чутливість; 2 – смакова та нюхова чутливість; 3 – чутливість вестибулярного апарату / руху; 4 – сенсорний пошук; 5 – слухова фільтрація; 6 – пропріоцепція; 7 – зорова / слухова чутливість.

Проведений аналіз не встановив значущих відмінностей між групами у пунктах сенсорного профілю при першому оцінюванні (табл. 1). Аналіз заключних результатів встановив відмінності при порівнянні трьох груп у всіх пунктах (табл. 2).

З метою встановлення відмінностей у парах груп було виконане апостеріорне порівняння (табл. 3), котре, зокрема, встановило, що КГ мала статистично гірші результати порівняно з групами ОГ1 та ОГ2 у всіх пунктах сенсорного профілю. Водночас ОГ2 мала переваги над ОГ1 у двох пунктах (табл. 3).

Вид розподілу початкових результатів загального балу не відповідав закону нормального розподілу відповідно до критерію Шапіро-Уїлка у ОГ1 ($p=0,001$) та ОГ2 ($p<0,001$). Порівняння трьох груп за початковими результатами загального балу сенсорного профілю не встановило статистичних відмінностей між групами ($\chi^2=2,594$; $p=0,273$). Статистичні показники Ме (25%; 75%) у КГ склали 88,5 (85; 92) бала, у ОГ1 – 90 (87,25; 94,75) бала, а у ОГ2 склали 89 (85,25; 91,75) бала. Відзначимо, що початкові показники $\bar{x} \pm SD$ загального балу у КГ становили $88,4 \pm 4,11$ бала, у ОГ1 – $91,45 \pm 7,12$ бала, а у ОГ2 – $89,7 \pm 7,83$ бала.

Таблиця 1 – Ключові показники груп у пунктах сенсорного профілю при першому оцінюванні

Пункти	Групи пацієнтів						p*
	КГ (n=20)		ОГ1 (n=20)		ОГ2 (n=20)		
	Me (25%;75%)	$\bar{x} \pm SD$	Me (25%;75%)	$\bar{x} \pm SD$	Me (25%;75%)	$\bar{x} \pm SD$	
1	14,5 (12; 16)	14,15±1,9	16 (14; 16)	15,1±1,33	16 (14; 16)	14,95±1,57	0,246
2	4 (4; 4)	4,05±1,19	4 (4; 4)	4,1±1,12	4 (3; 4)	3,9±1,21	0,544
3	12 (12; 13,75)	12,25±2,02	12 (12; 14,75)	12,65±2,01	12 (12; 14,75)	12,75±1,68	0,785
4	14,5 (12; 15)	13,65±1,46	15 (12; 15)	14±1,49	14 (12; 15)	13,8±1,47	0,740
5	14 (13; 14,75)	13,7±1,17	14 (13; 15)	14,5±3,35	13 (12; 13,75)	13,65±3,54	0,056
6	12 (11; 14)	12,3±1,53	12 (11; 14)	13±3,42	12 (11,25; 14)	13,2±3,41	0,785
7	18,5 (17; 20)	18,3±2,18	18 (17; 19)	18,1±2,31	17 (15,25; 18,75)	17,45±2,54	0,487

Примітка: * – за критерієм Краскела-Уолліса

Таблиця 2 – Ключові показники груп у пунктах сенсорного профілю при заключному оцінюванні

Пункти	Групи пацієнтів						p*
	КГ (n=20)		ОГ1 (n=20)		ОГ2 (n=20)		
	Me (25%;75%)	$\bar{x} \pm SD$	Me (25%;75%)	$\bar{x} \pm SD$	Me (25%;75%)	$\bar{x} \pm SD$	
1	16 (14; 16)	15,15±1,76	25 (24,3; 26)	25,05±1,05	30 (30; 33,8)	30,2±3,52	<0,001
2	6 (4; 8)	6,95±3,41	19 (17; 20)	18±2,58	15,5 (12; 17)	14,8±3,35	<0,001
3	12 (12; 13,8)	12,55±1,64	15 (15; 15)	14,8±0,7	15 (15; 15)	14,7±0,92	<0,001
4	15 (14; 15,75)	14,55±1,32	25 (24,3; 26,8)	25,05±1,88	25 (23,25; 27)	26±3,97	<0,001
5	14 (13,25; 15)	14,25±1,25	27 (25,3; 27,8)	26,85±1,66	27 (25,3; 27,8)	26,95±1,64	<0,001
6	16,5 (16; 18)	16,25±2,43	25 (23; 27)	24,85±2,87	30 (28,5; 30)	28,55±3,17	<0,001
7	21 (17,3; 24,5)	20,8±3,37	24 (21,5; 25)	23,4±1,88	25 (23; 25)	23,8±1,85	0,004

Примітка: * – за критерієм Краскела-Уолліса

Таблиця 3 – Результати апостеріорного попарного порівняння заключних результатів груп у пунктах сенсорного профілю

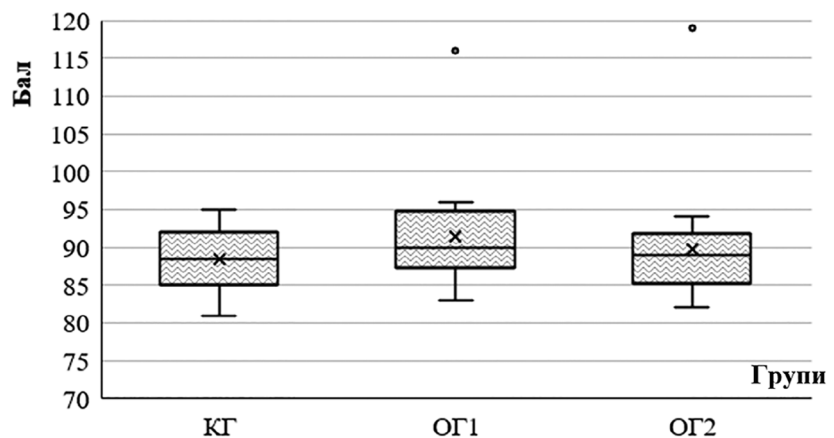
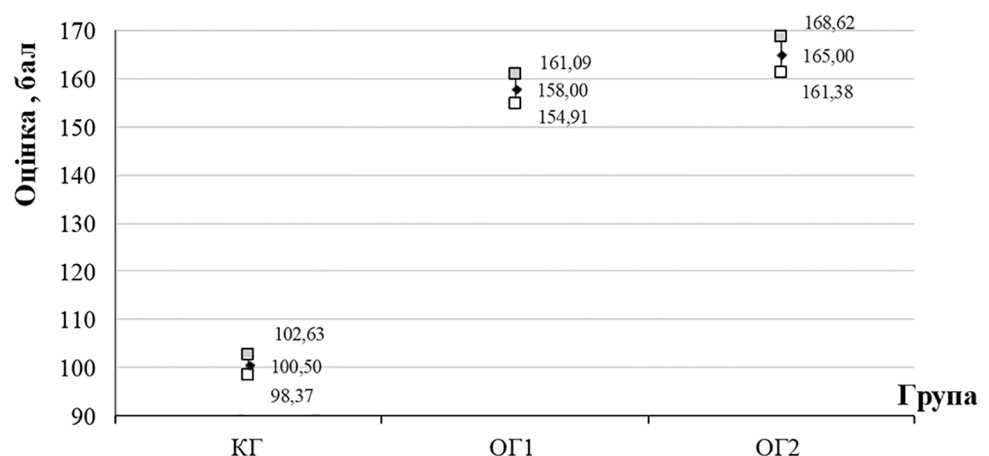
Пункти	Пари груп пацієнтів					
	КГ з ОГ1		КГ з ОГ2		ОГ1 з ОГ2	
	Z критерій*	p**	Z критерій*	p**	Z критерій*	p**
1	4,104	<0,001#	6,852	<0,001#	-2,748	0,018#
2	6,114	<0,001#	3,895	<0,001#	2,220	0,079
3	4,407	<0,001#	4,311	<0,001#	0,097	1,000
4	5,398	<0,001#	5,535	<0,001#	-0,014	1,000
5	5,401	<0,001#	5,584	<0,001#	-0,183	1,000
6	4,202	<0,001#	6,740	<0,001#	-2,539	0,033#
7	2,482	0,039#	3,135	0,005#	-0,653	1,000

Примітки: * – апостеріорний тест Данна для попарного порівняння груп; ** – скоректована значимість (поправка Бонфероні); # – кращий бал у другій групі з пари порівняння

Особливості розподілу загального балу сенсорного профілю, котрий був отриманий при першому обстеженні, відображено на **рис. 1**.

Вид розподілу заключних результатів загального балу сенсорного профілю відповідав закону нормального розподілу відповідно до критерію Шапіро-Уїлка у КГ ($p=0,782$), ОГ1 ($p=0,188$) та ОГ2 ($p=0,894$). Різниця дисперсій була статистично не значущою відповідно до критерію Левена ($p=0,063$). Порівняння трьох груп за заключними результатами загального балу сенсорного профілю встановило статистичні відмінності ($F=604,805$; $p<0,001$). Показники $\bar{x} \pm SD$ у КГ склали $100,5 \pm 4,56$ бала, у ОГ1 – $158 \pm 6,61$ бала, а у ОГ2 – $165 \pm 7,73$ бала. Проведені апостеріорні тести (Бонфероні, Тьюкі, Шеффе) встановили наявність статистичних відмінностей між КГ та іншими групами ($p<0,001$), між ОГ1 та ОГ2 ($p<0,01$). Заключні показники Me (25%; 75%) загального балу сенсорного профілю у КГ становили 101 (97,25; 103) бала, у ОГ1 – 158,5 (152,25; 164) бала, а у ОГ2 склали 164 (161; 170,75) бала.

Відзначимо, що приріст $\bar{x}$ у КГ склав 12,1 бала, у ОГ1 – 66,55 бала, а у ОГ2 – 75,3 бала, що відповідно становило 13,69 %, 72,77 % та 83,95 % від початкових значень у групах. Результати повторного оцінювання статистично відрізнялися від початкових у КГ ($t = -9,128$, $p<0,001$), ОГ1 ($Z = -3,922$, $p<0,001$) та ОГ2 ($Z = -3,922$, $p<0,001$). Границі 95 % ДІ загального балу сенсорного профілю у жодній групі не включали $\bar{x}$ інших груп при заключному обстеженні (**рис. 2**).

**Рис. 1** – Особливості розподілу загального балу сенсорного профілю у групах при першому оцінюванні**Рис. 2** – Статистичні показники загального балу сенсорного профілю у групах при заключному оцінюванні:

□ – верхня межа 95% ДІ; □ – нижня межа 95% ДІ; ♦ – середнє арифметичне значення

Дискусія. Початкові результати загального балу сенсорного профілю були низькими у всіх групах пацієнтів, що відповідає значним проблемам з обробкою сенсорних подразників і, як наслідок, труднощів у виконанні щоденних життєвих дій.

Аналіз результатів підтвердив, що пацієнти, котрі отримували стандартну корекційну програму, ерготерапію та СІТ, показали кращі заключні результати загального балу сенсорного профілю ніж пацієнти, котрі проходили лише стандартну корекційну програму чи з додаванням ерготерапії. Водночас пацієнти, котрі проходили стандартну корекційну програму з додаванням ерготерапії, мали кращі ліпший результат загального балу ніж пацієнти з стандартної корекційної програми.

Зазначені результати є наслідком того, що у КГ зміни були менш виражені ніж у інших групах, а у ОГ2 найбільш вираженими. Водночас у ОГ1 та ОГ2 порівняння заключних та початкових результатів встановило статистичні зміни у всіх пунктах сенсорного профілю, а у КГ у одному пункті динаміка не була значимою, а саме у пункті чутливість вестибулярного апарату / руху. Крім того, апостеріорне попарне порівняння заключних результатів у пунктах груп ОГ1 та ОГ2 виявило статистичні переваги другої у двох пунктах, а результати КГ були гіршими у всіх пунктах при порівнянні її з ОГ1 чи ОГ2.

У пацієнтів усіх груп найменш виражена абсолютна динаміка спостерігалася у пункті, котрий відповідає за чутливість вестибулярного апарату / руху (№ 3). Найбільш виражена динаміка у КГ спостерігалася у пункті пропріоцепція (№ 6), а у ОГ1 у пункті, котрий відповідає за смакову та нюхову чутливість (№ 2). У ОГ2 майже однакова та найбільша динаміка була у пунктах тактильна чутливість (№ 1) та пропріоцепція (№ 6).

У дослідженні Babak Kashfimehr, вивчався вплив СІТ на різні аспекти повсякденної діяльності у дітей з РАС. Дослідження проводилось на групі втручання (n = 16), яка отримувала СІТ, і на контрольній групі (n = 15) з дітьми від 3 до 8 років з РАС. Група втручання продемонструвала значно більші покращення у всіх пунктах повсякденної діяльності, а також у всіх доменах сенсорного профілю, за винятком «емоційних реакцій» та «емоційних / соціальних реакцій» Це вказує на ефективність СІТ у покращенні повсякденної активності у дітей з РАС [13].

У рандомізованому дослідженні Schaaf R.C та співавтори оцінювали втручання щодо сенсорних труднощів для дітей з РАС у віці 4–8 років. Результати показують, що діти які пройшли 30 сеансів СІТ, набрали значно вищі результати у шкалах досягнення цілей, а також значно кращі результати в самообслуговуванні та соціалізації, ніж контр-

ольна група яка отримувала стандартну програму. Одне з пояснень позитивних результатів цього дослідження, полягає в тому, що втручання вплинуло на нейропластичність – здатність нервової системи формуватися і впливати на досвід. Таким чином, можливо, що в процесі нейропластичності діти стали більш незалежними у своїх функціональних навичках, оскільки їх здатність обробляти та інтегрувати сенсорну інформацію покращувалася [11].

Case-Smith J у систематичному огляді втручань СІТ для дітей з РАС розглянули 19 досліджень: 5 вивчали ефекти СІТ та 14 сенсорних втручань. Дослідження визначали СІТ як клінічне втручання, яке використовують для покращення адаптивних реакцій дитини на сенсорний досвід. Два рандомізованих контрольованих дослідження виявили позитивний вплив СІТ на продуктивність дитини за допомогою масштабування досягнення мети, інші дослідження виявили позитивний вплив на зниження поведінки, пов'язаної з сенсорними проблемами [14].

Parham L. та інші у порівняльному огляді 34 досліджень щодо втручань заснованих на сенсорній інтеграції виявили, що більшість науковців рекомендують використовувати СІТ, як один із компонентів комплексного підходу, що використовує різноманітність методів для підвищення ефективності. Хоча деякі позитивні зміни від сенсорного лікування було задокументовано, але не зрозуміло, як ці втручання сприяють загальному розвитку дитини. Сенсорні втручання, включаючи зміну сенсорного середовища, виявляються найбільш ефективними у дітей з проявами дефіциту сенсорної обробки з проблемами збудження, уваги чи поведінки. Науковці рекомендують ерготерапевтам поєднувати сенсорні втручання з функціональними завданнями, в яких дитина практикує цільовий результат діяльності [15].

Висновки. Додавання занять з ерготерапії до стандартної корекційної програми покращило ефективність втручання відповідно до показників усіх пунктів та загального балу короткого сенсорного профілю. Проте найкращий вплив на сенсорно інтегративні показники мало додавання занять ерготерапії та СІТ до стандартної корекційної програми. Отримані нами результати є наслідком того, що у КГ зміни були менш виражені ніж у інших групах, а у ОГ2 найбільш вираженими. Водночас у ОГ1 та ОГ2 порівняння заключних та початкових результатів встановило статистичні зміни у всіх пунктах сенсорного профілю.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні впливу згаданих підходів на показники соціальної функціональності та якості життя.

References

1. May-Benson T, Koomar J. Systematic review of the research evidence examining the effectiveness of interventions using a sensory integrative approach for children. *Am J Occup Ther*. 2010;64(3):403-414. PMID: 20608272. doi: 10.5014/ajot.2010.09071
2. Lang R, O'Reilly M, Healy O, Rispoli M, Lydon H, Streusand W, et al. Sensory integration therapy for autism spectrum disorders: A systematic review. *Res Autism Spectrum Disorders*. 2012;6(3):1004-1018. doi: 10.1016/j.rasd.2012.01.006
3. Posar A, Visconti P. Sensory abnormalities in children with autism spectrum disorder. *J Pediatr (Rio J)*. 2018;94(4):342-350. PMID: 29112858. doi: 10.1016/j.jped.2017.08.008
4. Vitomskiy V, Lazarieva O, Vitomska M. Dynamics of physical development of children with functional single ventricle heart disease at the individual stages of physical rehabilitation. *Arch Physiother Glob Res*. 2017;21(4):7-14.
5. Vitomskiy VV, Lazarieva OB, Imas EV, Zhovnir VA, Emets IN. Dynamic of bio-geometric profile indicators of children's with functionally one ventricle posture at stage of physical rehabilitation. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2017;21(3):146-151. doi: 10.15561/18189172.2017.0308
6. Lord C, Elsabbagh M, Baird G, Veenstra-Vanderweele J. Autism spectrum disorder. *Lancet (London, England)*. 2018;392(10146):508-520. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31129-2
7. Vitomska M. Modern Approaches to Occupational Therapy of Children with Autistic Spectric Disorders. *Ukr J Med Biol Sport*. 2021;6(2):7-12. doi: 10.26693/jmbs06.02.007
8. Section On Complementary And Integrative Medicine; Council on Children with Disabilities; American Academy of Pediatrics, Zimmer M, Desch L. Section on complementary and integrative medicine, council on children with disabilities. *Pediatrics*. 2012 Jun;129(6):1186-9. PMID: 22641765. doi: 10.1542/peds.2012-0876
9. Case-Smith J, Bryan T. The effects of occupational therapy with sensory integration emphasis on preschool-age children with autism. *Am J Occup Ther*. 1999;53(5):489-497. PMID: 10500857. doi: 10.5014/ajot.53.5.489
10. Xu W, Yao J, Liu W. Intervention Effect of Sensory Integration Training on the Behaviors and Quality of Life of Children with Autism. *Psychiatr Danub*. 2019;31(3):340-346. PMID: 31596827. doi: 10.24869/psyd.2019.340
11. Schaaf R, Cohn E, Burke J, Dumont R, Miller A, Mailloux Z. Linking sensory factors to participation: Establishing intervention goals with parents for children with autism spectrum disorder. *Am J Occup Ther*. 2015;69(5):6905185005-6905185005. PMID: 26356657. doi: 10.5014/ajot.2015.018036
12. Dunn W. *Sensory Profile*. USA: The Psychological Corporation; 1999. doi: 10.1037/t15155-000
13. Kashefimehr B, Kayihan H, Huri M. The Effect of Sensory Integration Therapy on Occupational Performance in Children With Autism. *OTJR (Thorofare NJ)*. 2018;38(2):75-83. PMID: 29281930. doi: 10.1177/1539449217743456
14. Case-Smith J, Weaver L, Fristad M. A systematic review of sensory processing interventions for children with autism spectrum disorders. *Autism*. 2015;19(2):133-148. PMID: 24477447. doi: 10.1177/1362361313517762
15. Parham L, Mailloux Z. Sensory integration. *Occup Ther Children*. 2005;5:356-409.

UDC 616.899.2-053.4+316.621:615.825

The Influence of Occupational Therapy on Indications of the Sensory Profile of Children with Autism Spectrum Disorders

Vitomska M. V.

Abstract. The purpose of the study is to assess the effectiveness of occupational therapy on the sensory integration indicators of children with autism spectrum disorders in early childhood.

Materials and methods. 60 patients (from 3 to 5 years old), who received rehabilitation measures for 6 months, participated in the study. In the control group, children received a standard corrective program. Children of the main group 1 additionally went through occupational therapy sessions, which were addressed to developing self-care skills. In the main group 2, in addition to the main group 1 therapy, children received sensory integration therapy (imitation abilities, orientation in space, coordination, sensory perception, changing the sensory environment). The study used a short sensory profile. Evaluation was carried out by occupational therapists before the start of the intervention and after completion of the program.

Results and discussion. Comparison of the three groups according to the initial results of the total sensory profile score did not establish statistical differences between the groups ($\chi^2=2.594$; $p=0.273$). The initial indicators of $\bar{x} \pm SD$ of the total score in the control group were 88.4 ± 4.11 points, in the main group 1 – 91.45 ± 7.12 points, and in the main group 2 – 89.7 ± 7.83 points. Comparison of the three groups according to the final results of the total sensory profile score established statistical differences ($F=604.805$; $p<0.001$). $\bar{x} \pm SD$ indicators in the control group were 100.5 ± 4.56 points, in the main group 1 – 158 ± 6.61 points, and in the main group 2 – 165 ± 7.73 points. A conducted posteriori test established the presence of statistical

differences between the control group and other groups ($p < 0.001$), between the main group 1 and the main group 2 ($p < 0.01$). It should be noted that the increase in $\bar{x}$ in the control group was 12.1 points, in the main group 1 – 66.55 points, and in the main group 2 – 75.3 points, which was 13.69%, 72.77% and 83.95% of the initial values, respectively in groups.

Conclusion. The addition of occupational therapy sessions to a standard remedial program improved the effectiveness of the intervention on all item scores and the Short Sensory Profile total score. However, adding occupational therapy classes and sensory integration therapy to the standard correctional program had the best effect on sensory integrative indicators. The results obtained by us are a consequence of the fact that in the control group the changes were less shown than in other groups, and in the main group 2 they were the most shown. At the same time, in the main group 1 and main group 2, the comparison of the final and initial results established statistical changes in all points of the sensory profile.

Keywords: rehabilitation, nervous system, recovery, independence, occupational activity.

ORCID and contributionship:

Maryna V. Vitomska : 0000-0002-5163-3954 ^{A-F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Maryna V. Vitomska

National University of on Physical Education and Sport,
Department of Physical Therapy and Occupational Therapy
1, Fizkultury St., Kyiv 03150, Ukraine
tel: +380442876405, e-mail: marinavitomskaya@gmail.com

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

Стаття надійшла 07.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГУМАНІТАРНІ ПИТАННЯ МЕДИЦИНИ І ПРОБЛЕМИ ВИКЛАДАННЯ У ВИЩІЙ ШКОЛІ

DOI: 10.26693/jmbs07.06.149

УДК 378.015-057.85:[001.101:159.9

Донець І. М., Єрошенко Г. А.,

Лисаченко О. Д., Кінаш О. В.,

Григоренко А. С., Шевченко К. В.

ПСИХОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ЗАСВОЄННЯ ЗНАНЬ ЗДОБУВАЧАМИ ВИЩОЇ ОСВІТИ

Полтавський державний медичний університет,
Полтава, Україна

Мета. Розгляд та врахування психологічних особливостей наступних елементів процесу засвоєння знань: мотиваційної сфери навчання; сприймання нового матеріалу; формування науково-теоретичного мислення на основі осмислення та узагальнення навчального матеріалу під час засвоєння наукових понять та розв'язування задач; закріплення навчального матеріалу і застосування його на практиці; особливостей самостійної роботи, розумового розвитку та вміння студентів вчитися.

Методи дослідження: аналіз, узагальнення та систематизація відомостей науково-методичної літератури.

Результати. Засвоєння знань є складним процесом, який охоплює механізми та шляхи формування студентом індивідуального досвіду, що відбувається упродовж навчання та всього життя в результаті спостереження, узагальнення, прийняття рішень і власних дій, стихійно чи у спеціальних освітніх умовах. Навчання є складною інтелектуальною діяльністю особистості, що поєднує в собі всі пізнавальні процеси, а саме сенсорно-перцептивні, мнемічні, розумові та метакогнітивні знання, які забезпечують значеннєву обробку, збереження та відтворення матеріалу, що забезпечує результат навчання та навчальної діяльності.

Знання – перевірений суспільно-історичною практикою і засвідчений логікою результат процесу пізнання та адекватного відображення дійсності у свідомості студента у вигляді уявлень, понять, суджень, теорій. Знання можуть бути донауковими, життєвими, художніми (як специфічний спосіб естетичного освоєння дійсності), науковими (емпіричні та теоретичні). Знання характеризуються такими якостями, як системність, узагальненість, усвідомленість, гнучкість, дієвість, повнота,

міцність. Знання, набуті в процесі навчання у вузах, характеризуються різною глибиною проникнення здобувачів освіти у їх сутність, що, у свою чергу, зумовлено: досягнутим рівнем пізнання даної галузі явищ; цілями навчання; індивідуальними особливостями студентів; наявним запасом знань; рівнем їх розумового розвитку; адекватністю засвоєваних знань – віку особистості.

Засвоєння наукових знань студентами відбувається шляхом розв'язання навчальних розумових завдань, сходження від абстрактного до конкретного та від загального до індивідуального. Обравши шлях сходження від абстрактного до конкретного, здобувачі повинні спочатку засвоїти основні поняття – складові теорії науки (навчального предмету), що дає розуміння його загальних ознак та допомагає розкриттю його часткових проявів. Одночасно цей шлях повинен поєднуватися зі зворотним – від конкретного до загального. Засвоєння є процесом сприймання, переробки й збереження отриманих знань та застосування їх у розв'язанні практичних і теоретичних завдань. Воно має складну внутрішню структуру, яка охоплює отримання нової інформації; перетворення (трансформацію); пристосування інформації до розв'язання завдань; перевірку і контроль результатів.

Процесу засвоєння нового матеріалу передують готовність студентів до участі в процесі навчання, формування активно-позитивного ставлення до майбутньої пізнавальної діяльності, створення мотиваційної сфери, опора на попередні знання і досвід та зосередження уваги на об'єкті пізнання. Будь-яка діяльність породжується певними мотивами і проходить в певних умовах, тому, щоб виникло бажання вчитися, в учбовій ситуації повинні бути мотиви, що спрямовують індивіда до оволодіння певними знаннями та вміннями.

Висновки. Процес засвоєння знань є важливою складовою процесу навчання та навчальної діяльності, необхідною умовою й основним механізмом психічного розвитку людини протягом усього її життя, основою всебічного розвитку особистості студента. Цим пояснюється велика кількість концепцій та досліджень процесу навчання взагалі та процесу засвоєння знань зокрема, особливого значення набула концепція поетапного формування розумових дій.

Ключові слова: знання, навчання, засвоєння знань, навчальний матеріал, сприймання.

Вступ. Знання – перевірений суспільно-історичною практикою і засвідчений логікою результат процесу пізнання та адекватного відображення дійсності у свідомості студента у вигляді уявлень, понять, суджень, теорій. Знання можуть бути донауковими, життєвими, художніми (як специфічний спосіб естетичного освоєння дійсності), науковими (емпіричні та теоретичні). Знання характеризуються такими якостями, як системність, узагальненість, усвідомленість, гнучкість, дієвість, повнота, міцність. Знання, набуті в процесі навчання у вузах, характеризуються різною глибиною проникнення здобувачів освіти у їх сутність, що, у свою чергу, зумовлено: досягнутим рівнем пізнання даної галузі явищ; цілями навчання; індивідуальними особливостями студентів; наявним запасом знань; рівнем їх розумового розвитку; адекватністю засвоєних знань – віку особистості.

Засвоєння знань є складним процесом, який охоплює механізми та шляхи формування студентом індивідуального досвіду, що відбувається упродовж навчання та всього життя в результаті спостереження, узагальнення, прийняття рішень і власних дій, стихійно чи у спеціальних освітніх умовах. Навчання є складною інтелектуальною діяльністю особистості, що поєднує в собі всі пізнавальні процеси, а саме сенсорно-перцептивні, мнемічні, розумові та метакогнітивні знання, які забезпечують значеннєву обробку, збереження та відтворення матеріалу, що забезпечує результат навчання та навчальної діяльності [1].

Мета роботи. Розгляд та врахування психологічних особливостей наступних елементів процесу засвоєння знань: мотиваційної сфери навчання; сприймання нового матеріалу; формування науково-теоретичного мислення на основі осмислення та узагальнення навчального матеріалу під час засвоєння наукових понять та розв'язування задач; закріплення навчального матеріалу і застосування його на практиці; особливостей самостійної роботи, розумового розвитку та вміння студентів вчитися.

Методи дослідження: аналіз, узагальнення та систематизація відомостей науково-методичної літератури.

Результати дослідження. Засвоєння наукових знань студентами відбувається шляхом розв'язання навчальних розумових завдань, сходження від абстрактного до конкретного та від загального до індивідуального. Обравши шлях сходження від абстрактного до конкретного, здобувачі повинні спочатку засвоїти основні поняття – складові теорії науки (навчального предмету), що дає розуміння його загальних ознак та допомагає розкриттю його часткових проявів. Одночасно цей шлях повинен поєднуватися зі зворотним – від конкретного до загального. Засвоєння є процесом сприймання, переробки й збереження отриманих знань та застосування їх у розв'язанні практичних і теоретичних завдань. Воно має складну внутрішню структуру, яка охоплює отримання нової інформації; перетворення (трансформацію); пристосування інформації до розв'язання завдань; перевірку і контроль результатів [2].

Основними характеристиками засвоєння є:

- міцність – незалежність використання засвоєних знань і вироблених умінь від часу, різноманітності ситуацій та умов їх застосування. Вона суттєво залежить від системності, змістової організації сприйнятого навчального матеріалу, його особистісної значущості й емоційного відгуку, який викликає в студента цей матеріал. Характер засвоєння залежить від вікових можливостей здобувачів, використаних засобів, співвідношення репродуктивних і продуктивних дій, здатності узагальнювати;
- керованість, тобто активність у засвоєнні та особистісна зумовленість засвоєння (зворотний вплив засвоєння та формування особистості студента: нових мотивів, цілей, стратегій засвоєння, оцінювання тощо);
- узагальненість на рівні принципу, програми (розуміння студентом основного правила, закономірності, основної стратегії дії) і способу дії (розуміння шляху її здійснення);
- готовність (легкість) актуалізації знань, повнота і системність. Характер дій свідчить про всі характеристики засвоєння, які можуть бути не тільки безпосередніми, але й опосередкованими через дії [3, 4].

У дослідженнях ряду психологів відстежується думка про складність та багатокомпонентність процесу засвоєння знань та виділені його компоненти:

1. Позитивне ставлення здобувачів освіти до засвоєння нових знань, що виражається в підвищеній увазі та інтересу до змісту навчального предмету.
2. Процес безпосереднього чуттєвого ознайомлення з матеріалом, що вимагає

наочності самого навчального матеріалу і виховання спостережливості.

3. Мислення, як процес активної переробки отриманого матеріалу, що розглядається в термінах осмислення та розуміння всіх зв'язків і відносин, включення нового матеріалу у вже наявну в досвіді здобувача систему.
4. Процес запам'ятовування і збереження отриманої та опрацьованої інформації, пов'язаний з процесами фіксації і збереження в пам'яті.

Аналогічний підхід до розуміння сутності та складності процесу засвоєння знань можна знайти в дослідження С. Л. Рубінштейна. Існують стадії процесу засвоєння, а саме: первинне ознайомлення з матеріалом, або його сприйняття в широкому сенсі слова; осмислення; спеціальна робота по закріпленню навчального матеріалу; оволодіння матеріалом - у сенсі можливості оперувати ним у різних умовах, застосовуючи його на практиці. На думку В. П. Симонова, рівні засвоєння знань співвідносні з відповідними його етапами: розрізнення (або розпізнавання) предмета; запам'ятовування; розуміння; застосування [1].

Процесу засвоєння нового матеріалу передують готовність студентів до участі в процесі навчання, формування активно-позитивного ставлення до майбутньої пізнавальної діяльності, створення мотиваційної сфери, опора на попередні знання і досвід та зосередження уваги на об'єкті пізнання. Будь-яка діяльність породжується певними мотивами і проходить в певних умовах, тому, щоб виникло бажання вчитися, в учбовій ситуації повинні бути мотиви, що спрямовують індивіда до оволодіння певними знаннями та вміннями [5].

Мотиви навчання поділяються на: пізнавальні (спрямовані на опанування новими знаннями) та соціальні (зумовлені відносинами між людьми в процесі навчання). Пізнавальні мотиви закладені в самому процесі навчання: допитливість, інтерес до знань, потреба в розумовій діяльності, у пізнанні, у розширенні знань про навколишню дійсність, різноманітні інтелектуальні почуття, прагнення здобути нові знання й навички, бажання вдосконалювати свої пізнавальні можливості та інтелектуальні здібності. До соціальних мотивів навчальної діяльності належать ті, які за своїм походженням та змістом ніби виходять за межі суто навчального процесу і пов'язані з широкими суспільними взаємовідносинами (широка соціальна мотивація), а саме: соціальні й комунікативні мотиви, мотиви утилітарного порядку та тривожності, мотиви пов'язані з потребою у самовихованні. У формуванні мотиваційної сфери навчання необхідно враховувати емоційне ставлення студента

до процесу засвоєння знань. Емоції, відображаючи взаємозалежність між мотивами й можливостями успіху діяльності, що реалізує ці мотиви, не лише супроводжують процес діяльності, а й випереджають його, готуючи тим самим студента до діяльності. Специфіка співвідношення різних сторін мотиваційної сфери проявляється у вигляді інтересів студента. Зовнішні прояви його інтересів відображають пізнавально-емоційне ставлення до навчання, а отже є показниками за якими викладач може простежити якісні зміни, що виникають в мотиваційній сфері здобувача освіти. Успіх у формуванні соціальних і пізнавальних мотивів навчання залежить від правильної постановки і розв'язання навчальних задач з урахуванням того, яким чином досягається висока ймовірність правильних відповідей – за рахунок зменшення складності задачі чи за рахунок сформованих у студента узагальнених дій та операцій [6].

Важливий вплив на формування мотивації навчання має оцінювання викладачем діяльності студента. При цьому як позитивна так і негативна оцінка може виступати стимулом підвищення його пізнавальної активності, але за умови, що студент розуміє, якими критеріями в оцінюванні його успіхів чи невдач керується викладач. Студент усвідомлює значення засвоєння ним знань для професійної підготовки по вибраній спеціальності, яке поглиблює вибірковість його інтересів [7].

Першою ланкою в засвоєнні знань є сприймання нового матеріалу. Сприймання – це відображення цілісних предметів і явищ при безпосередній дії подразників на органи чуття. Основними властивостями сприймання, які потрібно враховувати під час засвоєння нового матеріалу є: предметність, цілісність, структурність, константність та усвідомлення. Переробка даних починається не після сприймання (спостереження) предметів чи явищ, а під час них. Сприймання відбирає одні об'єкти і зовсім не помічає інші. Результати подальшого опрацювання залежать від того, що саме помітила людина в об'єктах [5]. Цей відбір залежить від будови самого об'єкту, власного досвіду та методики навчання. Тому у процесі викладу матеріалу викладачу необхідно: новий навчальний матеріал викладати лаконічно; навчальну інформацію узагальнювати та уніфікувати; у процесі викладу навчальної інформації акцентувати увагу на її сенсаційних моментах; відносно самостійні одиниці навчального матеріалу розмежувати одну від одної; новий навчальний матеріал повинен мати чітку, зрозумілу і легку для запам'ятовування структуру, яка відрізняється від структури інших одиниць інформації; новий навчальний матеріал потрібно «очистити» від зайвої інформації. Особливо важливе на цьому етапі перше враження

студента від навчальної інформації, яке надовго залишиться в його свідомості. Тому потрібно, щоб це враження було правильним. Особливу увагу слід приділяти візуальному представленню навчальної інформації (близько 90% інформації людина одержує через зір) та використанню різних знаково-символьних систем [8], оскільки це сприяє кращому сприйняттю навчального матеріалу та формуванню творчого мислення [9].

Заключним етапом процесу засвоєння знань, умінь і навичок є застосування їх на практиці, що є здійсненням переходу від абстрактного до конкретного. Внаслідок діяльнісного підходу до процесу навчання знання не протиставляються умінням та навичкам як діям з певними властивостями, а входять в них як складова частина. Знання не можуть бути засвоєними поза діями студента. Якість знань визначається змістом діяльності, в яку вони входять складовим компонентом. Застосування знань на практиці досягається різноманітними вправами, самостійними роботами на лабораторних і практичних заняттях, в різних видах повторень, творах тощо. Якісному засвоєнню знань сприяє застосування їх під час розв'язання різних варіативних задач. Ефективність засвоєння знань залежить від мотивації, навчання, розвитку емоційної сфери студентів, їх самостійності та творчої ініціативи.

У вищих навчальних закладах основними методами навчання є лекції, практичні заняття та самостійна робота. На лекціях для успішного навчання і виховання студентів потрібен тісний контакт лектора з аудиторією, заснований на урахуванні вікових та індивідуальних особливостей слухачів, на ораторському мистецтві викладача, на вмінні реагувати на зміни в настрої аудиторії. Також важливе місце в навчальному процесі займають практичні заняття та самостійна робота студентів (аудиторна та позааудиторна), в останній виділяють елементи самовиховання, самоосвіти та саморозвитку.

Поряд з засвоєнням знань, умінь та навичок здобувач освіти повинен навчитися творчо мислити, самостійно доповнювати та оновлювати знання, свідомо і творчо використовувати набутий багаж знань для розв'язання практичних завдань. Засвоєння суспільно-історичного досвіду в процесі навчання полягає в активній творчій переробці

набутих студентами знань та побудові на їх основі нових, необхідності формування самостійності, ініціативності та розвитку прагнення до самовдосконалення та саморозвитку. Висока ефективність процесу навчання досягається завдяки власній творчій активності студента, в якого сформовані вміння самостійно здобувати та використовувати отримані знання.

Перехід студента від діяльності під безпосереднім керівництвом викладача до самостійних форм залежить від рівня сформованості в нього вміння вчитися. Вміння вчитися слід відрізняти від вміння виконувати предметні дії. Вміння вчитися – це специфічна діяльність, яка полягає в засвоєнні знань в певній системі і взаємозв'язках.

Поряд з рівнем сформованості навчальної діяльності та розвитком умінь навчатися, вирішальний вплив на самостійність при отриманні знань, мають особливості розумового розвитку. Важливою особливістю вміння вчитись є пізнавально-емоційне ставлення студента до навчання, пізнавальний інтерес та його інтелектуальні здібності [10]. Оскільки студентський вік є важливим етапом розумового розвитку, зокрема розвитку пізнавальних функцій та інтелекту (в кількісному та якісному вимірі), в цьому віці відбувається формування індивідуального стилю розумової діяльності. При цьому розумова діяльність конкретного студента визначається певним рівнем самостійності, свідомості, розумової працездатності та ефективності праці [11].

Заклучення та перспективи подальших досліджень. Таким чином, процес засвоєння знань є важливою складовою процесу навчання та навчальної діяльності, необхідною умовою й основним механізмом психічного розвитку людини протягом усього її життя, основою всебічного розвитку особистості студента. Цим пояснюється велика кількість концепцій та досліджень процесу навчання взагалі та процесу засвоєння знань зокрема, особливого значення набула концепція поетапного формування розумових дій. Процес засвоєння знань студентами складається з наступних ланок: сприймання нового матеріалу; осмислення, розуміння та узагальнення навчального матеріалу; його закріплення; застосування знань, умінь і навичок (застосування на практиці), кожна з яких має свої психологічні особливості.

References

1. Orlov A.B. Problems of restructuring the psychological and pedagogical training of a teacher. *Pytannya psykholohiyi*. 1988;1:16-26.
2. Leshchynskyi O.P. Dydaktyka, metodyka, novi informatsiyni tekhnolohiyi [Didactics, methodology, new information technologies]. *Pedahohika i psykholohiya*. 2002;1-2:34-41. [Ukrainian]
3. Trofimov YuL, Rybalka VV, Honcharuk PA. *Psykholohiya* [Psychology]. Pidruchnyk. Za red YuL Trofimova. K: Lybid; 1999. 558 s. [Ukrainian]

4. Khokhlina OP. Meta osvity v konteksti formuvannya zahalnykh i spetsialnykh zdibnostey [The goal of education in the context of the formation of general and special abilities]. *Pedahohika i psykholohiya*. 2003;3-4:72-76. [Ukrainian]
5. Stepanova MA. Intellectual development in the conditions of non-developmental education. *Voprosy psykholohiyi*. 2004;5:33-46.
6. Nelovkina-Bernal OA. Pedahohichni umovy formuvannya profesiynoi spryamovanosti studentiv medychnykh spetsialnostey [Pedagogical conditions of formation of professional orientation of students of medical specialties]. *Visnyk LNU imeni Tarasa Shevchenka*. 2010;10(197):12-21. [Ukrainian]
7. Chobitko MH. Samovdoskonalennya studentiv - maybutnikh uchyteliv - u protsesi osobystisne oriyentovanoi profesiynoi pidhotovky [Self-improvement of students - future teachers - in the process of personally oriented professional training]. *Pedahohika i psykholohiya*. 2004;1:57-69. [Ukrainian]
8. Androshchuk IV. Vzayemodiya yak pedahohichna katehoriya [Interaction as a pedagogical category]. *Pedahohichnyi dyskurs*. 2013;14:15-19. [Ukrainian]
9. Fitsula MM. *Pedahohika. Navchalnyi posibnyk dlya studentiv vyshchykh pedahohichnykh zakladiv osvity* [Study guide for students of higher pedagogical educational institutions]. Ternopil: Navchalna knyha – Bohdan;1997. 192 s. [Ukrainian]
10. Semenova EA. *Diagnostics and formation of professional representation of students in the educational space of the educational institution*. 2006. 140 p.
11. Naydonov IM. *Navchalno-metodychnyi kompleks dystsypliny «Osnovy psykholohiyi ta pedahohiky»* [Educational and methodological complex of the discipline «Fundamentals of psychology and pedagogy»]. Navchalnyi posibnyk. Vydannya 2-he. K: Vydavnytstvo «Kupriyanova O.O.»; 2009. 280 s. [Ukrainian]

UDC 378.015-057.85:[001.101:159.9

Psychological Aspects of Knowledge Acquisition by Students of Higher Education

**Donets I. M., Yeroshenko G. A., Lysachenko O. D.,
Kinash O. V., Grigorenko A. S., Shevchenko K. V.**

Abstract. *The purpose of the study* In this work, special attention is paid to the examination and consideration of the psychological features of the following elements of the process of knowledge acquisition: the motivational sphere of learning; perception of new material; formation of scientific and theoretical thinking based on the understanding and generalization of educational material during the assimilation of scientific concepts and solving problems; consolidation of educational material and its application in practice; features of independent work, mental development and ability of students to learn.

Material and methods. We used the following methods: analysis, generalization and systematization of information of scientific and methodical literature.

Results. Assimilation of knowledge is a complex process that encompasses the mechanisms and ways of formation of individual experience by a student, which occurs throughout education and throughout life as a result of observation, generalization, decision-making and own actions, spontaneously or in special educational conditions. Learning is a complex intellectual activity of an individual that combines all cognitive processes, namely sensory-perceptual, mnemonic, thinking and metacognitive knowledge, which ensure meaningful processing, preservation and reproduction of material, which ensures the result of learning and educational activities.

Knowledge is the result of the process of cognition and the adequate reflection of reality in the student's mind in the form of ideas, concepts, judgments, theories, verified by socio-historical practice and certified by logic. Studies can be pre-scientific, life, artistic (as a specific way of aesthetic mastering of reality), scientific (empirical and theoretical). Knowledge is characterized by such qualities as systematicity, generalization, awareness, flexibility, effectiveness, completeness, strength. The knowledge acquired in the process of studying in higher education institutions is characterized by a different depth of penetration of education seekers into their essence, which, in turn, is determined by the achieved level of knowledge of this field of phenomena, learning goals, individual characteristics of students, available stock of knowledge, the level of their mental development, the adequacy of acquired knowledge – the age of the individual.

The assimilation of scientific knowledge by students takes place by solving educational mental tasks, moving from the abstract to the concrete and from the general to the individual. Having chosen the path of ascent from the abstract to the concrete, students must first learn the basic concepts – the components of the theory of science (of the subject), which gives an understanding of its general features and helps to reveal its partial manifestations. At the same time, this path must be combined with the reverse – from specific to general. Assimilation is the process of perceiving, processing and preserving the acquired knowledge and applying

it in solving practical and theoretical tasks. It has a complex internal structure, which covers the acquisition of new information, transformation, adaptation of information to solving tasks, verification and control of results.

The process of assimilation of new material is preceded by the readiness of students to participate in the learning process, the formation of an active and positive attitude to future cognitive activity, the creation of a motivational sphere, reliance on previous knowledge and experience, and focusing attention on the object of knowledge. Any activity is generated by certain motives and takes place under certain conditions, so that there is a desire to learn, in the educational situation there must be motives that direct the individual to master certain knowledge and skills.

Conclusion. The process of assimilation of knowledge is an important component of the process of learning and educational activities, a necessary condition and the main mechanism of mental development of a person throughout his life, the basis of comprehensive development of a student's personality. This explains the large number of concepts and studies of the learning process in general and the process of knowledge acquisition in particular. The concept of the step-by-step formation of mental actions has gained special importance.

Keywords: knowledge, learning, knowledge acquisition, educational material, perception.

ORCID and contributionship:

Ilona M. Donets : 0000-0001-9644-5589 ^D

Galyna A. Yeroshenko : 0000-0003-4279-485X ^{E, F}

Olha D. Lysachenko: 0000-0002-7351-9335 ^F

Oxana V. Kinash : 0000-0003-3797-9534 ^B

Alyona S. Grigorenko : 0000-0003-2268-6384 ^A

Kostyantyn V. Shevchenko: 0000-0003-1665-3236 ^E

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

CORRESPONDING AUTHOR

Ilona M. Donets

Poltava State Medical University,

Department of Biology

23, Shevchenko Str., Poltava 36024, Ukraine

tel: +380993779982, e-mail: donetsilona24@gmail.com

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

Стаття надійшла 14.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.155

УДК 616-002.775-615.825.831-839

Котвицька А. А., Кононенко Н. М.,

Чікіткіна В. В.

ПРОГРАМНЕ ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ОСВІТНЬОЇ КОМПОНЕНТИ «ФІЗІОЛОГІЯ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ» ДЛЯ ЗДОБУВАЧІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ ПЕРШОГО (БАКАЛАВРСЬКОГО) РІВНЯ ВИЩОЇ ОСВІТИ СПЕЦІАЛЬНОСТІ 227 ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ, ЕРГОТЕРАПІЯ ОСВІТНЬОЇ ПРОГРАМИ «ФІЗИЧНА ТЕРАПІЯ» В НАЦІОНАЛЬНОМУ ФАРМАЦЕВТИЧНОМУ УНІВЕРСИТЕТІ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна

Мета. Висвітлити питання робочої програми освітньої компоненти «Фізіологія рухової активності» для здобувачів вищої освіти освітньої програми «Фізична терапія» Національного фармацевтичного університету.

Методи. Аналіз науково-методичної літератури, на основі якої укладено робочу програму.

Результати. Рухова активність – це невід’ємна частина поведінки людини, будь-який рух тіла людини, який здійснюється завдяки роботі скелетних м’язів. У хворому організмі сприяє швидшому досягненню ремісії, покращенню фізичного та емоційного стану, дозволяє зменшити фармакологічне навантаження на організм, підвищує його мотивацію до активного життя. Робоча програма освітньої компоненти «Фізіологія рухової активності» для здобувачів вищої освіти спеціальності 227 Фізична терапія, ерготерапія освітньої програми «Фізична терапія» в Національному фармацевтичному університеті укладена згідно з вимогами кредитно-модульної системи організації навчального процесу. Метою викладання освітньої компоненти є формування у здобувачів вищої освіти уявлення про фізичну реабілітацію у пацієнтів, адекватних наукових уявлень про закономірності фізіології рухової діяльності та особливості будови функціональних систем та органів в залежності від віку людини, а також набуття знань про засоби ефективного і раннього повернення хворих та інвалідів до побутових і трудових процесів. В робочій Програмі відображено впровадження компетентнісного підходу, де встановлюється рівень інтегральної, загальних та спеціальних компетенцій майбутнього фахівця з фізичної терапії та набуття програмних результатів навчання. Освітня компонента «Фізіологія рухової активності» структурована на два змістових модулі, які містять 13 тем, вивчення завершується складанням підсумкового модульного контролю та отриманням заліку. Ефективне засвоєння освітньої компоненти забезпечується використанням різних методів навчання, засвоєнням практичних навичок, виконанням індивідуального завдання.

Висновки. Система підготовки висококваліфікованих спеціалістів у галузі фізичної реабілітації передбачає вивчення комплексу медико-біологічних дисциплін, серед яких одне з провідних місць займають предмети, що розкривають сутність руху та механізми рухової діяльності. Освітня компонента «Фізіологія рухової активності» спрямована на вивчення фізіологічних механізмів здійснення довільних рухів і розкриває їх основні характеристики. Ці знання є фундаментом високої методичної підготовки спеціаліста в галузі «Фізична терапія», що має велике значення для підвищення конкурентоздатності випускників Національного фармацевтичного університету на ринку праці.

Ключові слова: фізична терапія, здобувачі вищої освіти, робоча програма, фізіологія рухової активності.

Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота виконана згідно з планом науково-дослідних робіт Національного фармацевтичного університету «Науково-методичні аспекти фізичної терапії при захворюваннях різних систем організму», № державної реєстрації 0121U110208.

Вступ. Система підготовки спеціалістів першого (бакалаврського) рівня, галузі знань 22 «Охорона здоров’я», спеціальності 227 «Фізична терапія, ерготерапія» передбачає вивчення комплексу медико-біологічних дисциплін, серед яких одне з провідних місць займають предмети, що розкривають сутність руху та механізми рухової діяльності.

Освітня компонента «Фізіологія рухової активності», як базова дисципліна, ґрунтується на вивченні здобувачами вищої освіти біології, гістології, анатомії людини, фізіології, біохімії, латинської мови, є підґрунтям вивчення фізіотерапії та ерготерапії, фармакології, фармакотерапії, передбачає інтеграцію викладання з цими дисциплінами та формування умінь застосовувати знання з фізіології рухової активності в процесі подальшого навчання й у професійній діяльності. Фізіологія рухової активності забезпечує підтримку оптимального

рівня функціонально-приспосувальних реакцій організму хворого та дозволяє вести максимально активний спосіб життя в межах фізичних можливостей хворого. Вона направлена на сформування у здобувачів вищої освіти (ЗВО) адекватних наукових уявлень про закономірності фізіології рухової діяльності та особливості будови функціональних систем та органів в залежності від віку людини. За час навчання важливо сформувати у ЗВО всебічний комплексний підхід при фізичному та психічному обстеженні пацієнтів з використанням різноманітних методів діагностики.

Питання вивчення рухової активності як основного фактора у формуванні, збереженні та зміцненні здоров'я людини, її впливу на морфофункціональний стан організму висвітлено в роботах багатьох науковців: О. Єжова (2013) [1], А. Ровний (2014) [2], А. Босенко (2017) [3], Ю. Фурман (2018) [4], Є. Неведомська (2018) [5], П. Плахтій (2020) [6], З. Коритко (2020) [7], Ю. Борецький (2022) [8] та ін.

Мета дослідження – висвітлити питання робочої програми освітньої компоненти «Фізіологія рухової активності» для здобувачів вищої освіти освітньої програми «Фізична терапія» Національного фармацевтичного університету.

Методи дослідження: аналіз науково-методичної літератури, на основі якої укладено робочу програму.

Результати дослідження. Проблема збереження й зміцнення здоров'я населення за всіх часів була однією із ключових у суспільстві. Здоров'я нації – це показник цивілізованості держави, що відображає рівень її соціально-економічного розвитку, головний критерій доцільності та ефективності всіх сфер діяльності людини. Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає здоров'я як «стан повного фізичного, психічного і соціального благополуччя, а не тільки відсутність хвороб і фізичних вад» [9].

Малорухливий спосіб життя та відсутність достатньої фізичної активності є загально визнаними факторами ризику хронічних захворювань, несприятливих наслідків для здоров'я населення та зменшує тривалість життя людини [2]. Виникають такі захворювання як ожиріння, цукровий діабет, атеросклероз, артеріальна гіпертензія, інфаркт міокарда, інсульт, знижується працездатність, прискорюється процес старіння, порушується нормальне співвідношення між фізичними і психічними навантаженнями, що призводить до надмірного збудження центральної нервової системи [10]. У зв'язку з цим ВООЗ постійно оновлює та поповнює рекомендації щодо фізичної активності людей різних вікових категорій. Так, під час пандемії COVID-19, коли багато людей змушені були залишатися вдома, було прийнято нові Керівні принципи ВООЗ з фізичної активності та малорух-

ливого способу життя, які наголошують, що кожен, незалежно від віку та здібностей, може бути фізично активним і що кожен тип руху має значення [11].

Рухова активність – це невід'ємна частина поведінки людини, будь-який рух тіла людини, який здійснюється завдяки роботі скелетних м'язів і супроводжується додатковими затратами енергії та забезпечує нормальне функціонування систем організму і збереження здоров'я [12].

Особливого профілактичного та лікувального значення рухова активність набуває за умов відновлення повсякденної діяльності людини з урахуванням наявних фізичних обмежень, тренування хворих у різні періоди захворювання, при дослідженні впливу засобів фізичної реабілітації організм хворих. Рухова активність сприяє швидшому досягненню ремісії, покращенню фізичного та емоційного стану хворого, дозволяє зменшити фармакологічне навантаження на організм, підвищує його мотивацію до активного життя.

Обов'язкова освітня компонента «Фізіологія рухової активності» викладається ЗВО освітньої програми «Фізична терапія» в 3-му семестрі навчання, пререквізитами її вивчення є засвоєння таких освітніх компонент як нормальна анатомія та фізіологія людини, біомеханіка рухової діяльності, види оздоровчо-рухової активності, фізичне виховання, загальна гігієна.

Метою викладання освітньої компоненти «Фізіологія рухової активності» є формування у ЗВО уявлень про фізичну реабілітацію у пацієнтів, адекватних наукових уявлень про закономірності фізіології рухової діяльності та особливості будови функціональних систем та органів в залежності від віку людини, а також набуття знань про засоби ефективного і раннього повернення хворих та інвалідів до побутових і трудових процесів.

Основними завданнями фізіології рухової активності є сформувати у ЗВО про функціональні зміни, які виникають у всіх системах організму при заняттях фізичною культурою; познакомитись з фізіологічною характеристикою станів організму, які виникають при заняттях фізичною культурою, а також фізіологічною характеристикою втоми та відновлення; засвоїти фізіологічні механізми формування рухових навичок і рухових якостей; познакомитись з фізіологічними механізмами, які забезпечують адаптацію організму людини до фізичних навантажень та високий рівень працездатності людини в різних умовах навколишнього середовища; оволодіти методами дозування фізичних навантажень та методами моніторингу їх адекватності; засвоїти особливості впливу фізичних вправ на організм дітей, підлітків, жінок та людей літнього віку з врахуванням рівня їх фізичного розвитку та функціонального стану з метою збереження та покращення їх здоров'я.

Робоча Програма освітньої компоненти «Фізіологія рухової активності» укладена згідно з вимогами кредитно-модульної системи організації навчального процесу й включає лекції, практичні і семінарські заняття, самостійну й індивідуальну роботу ЗВО.

В робочій Програмі відображено впровадження компетентнісного підходу, де встановлюється рівень інтегральної, загальних та спеціальних компетенцій майбутнього фахівця з фізичної терапії та набуття наступних програмних результатів навчання:

1. Демонструвати готовність до зміцнення та збереження особистого та громадського здоров'я шляхом використання рухової активності людини та проведення роз'яснювальної роботи серед пацієнтів/клієнтів, членів їх родин, медичних фахівців, а також покращенню довкілля громади.
2. Використовувати сучасну комп'ютерну техніку; знаходити інформацію з різних джерел; аналізувати вітчизняні та зарубіжні джерела інформації, необхідної для виконання професійних завдань та прийняття професійних рішень.
3. Застосовувати у професійній діяльності знання біологічних, медичних, педагогічних та психосоціальних аспектів фізичної терапії.
4. Застосовувати методи й інструменти визначення та вимірювання структурних змін та порушених функцій організму, активності та участі, трактувати отриману інформацію.
5. Застосовувати сучасні науково-доказові дані у професійній діяльності.
6. Оцінювати себе критично, засвоювати нову фахову інформацію, поглиблювати знання за допомогою самоосвіти, оцінювати й представляти власний досвід, аналізувати й застосовувати досвід колег.

Освітня компонента структурована на два змістових модулі, які містять 13 спеціальних тем, вивчення завершується складанням підсумкового модульного контролю та отриманням заліку.

Змістовий модуль 1.

Фізіологічні основи рухової активності.

Тема 1. Вступ до дисципліни «Фізіологія рухової активності». Фізіологія рухової активності як наука. Предмет та завдання фізіології рухової активності. Історія розвитку фізіології рухової активності. Методи дослідження фізіології рухової активності. Зв'язок фізіології рухової активності з іншими дисциплінами. Рухова активність:

визначення, принципи, види. Значення рухової активності для організму людини.

Тема 2. Фізіологія м'язового скорочення. Біомеханічні аспекти рухів людини. Будова м'язового волокна. Саркомер. Механізм скорочення і розслаблення м'язового волокна. Передача збудження в нервово-м'язовому синапсі. Поняття про нервово-м'язовий апарат. Рухова одиниця. Форми, типи і режими м'язового скорочення. Фізичні властивості м'язів (напруження, сила, витривалість, тонус). Регуляція напруження (сили скорочення) м'язів. Режими роботи м'язів. Втома м'язів. Динамічна робота рухомих м'язів.

Тема 3. Енергетичне забезпечення та регуляція м'язової роботи. Значення АТФ у функції м'язів. Механізми енергоутворення у м'язах. Характеристика анаеробних механізмів енергозабезпечення м'язової діяльності. Характеристика аеробних механізмів енергозабезпечення м'язової діяльності. Будова та функції м'язів. Класифікація м'язової тканини. Білки м'язів, їх функціональна роль. Процес розслаблення м'язів. Роль гліколітичного шляху ресинтезу АТФ у забезпеченні фізичної роботи. Відновлення зруйнованого м'язового волокна. Вплив тренування на аеробний механізм ресинтезу АТФ.

Тема 4. Фізіологічні основи оздоровчої фізичної культури. Класифікація фізичних вправ. Фізіологічні основи здорового способу життя. Вплив масових форм фізичних вправ на організм людини. Фізіологічна характеристика використання фізичних вправ в процесі життєдіяльності людини. Фізіологічна характеристика інших форм активного відпочинку в процесі життєдіяльності людини. Ознаки та характеристики фізичних вправ. Характеристика класифікацій фізичних вправ. Засоби спортивного тренування. Вплив занять фізичними вправами на розумову і фізичну працездатність. Рухова активність осіб зрілого та похилого віку. Характеристика східних систем оздоровлення і особливості їх впливу на організм. Додаткові засоби зміцнення здоров'я і відновлення працездатності.

Тема 5. Функціональні зміни в організмі при фізичних навантаженнях. Основні засоби та методи підвищення фізичної працездатності. Функціональні зміни в серцево-судинній системі та системі крові при фізичних навантаженнях. Функціональні зміни в дихальній системі при фізичних навантаженнях. Функціональні зміни в ЦНС при фізичних навантаженнях. Функціональні зміни в опорно-руховому апараті при фізичних навантаженнях. Функціональні зміни в травній системі при фізичних навантаженнях. Функціональні зміни в системі виділення при фізичних навантаженнях. Основні засоби та методи підвищення фізичної працездатності. Функціональні зміни в сенсорних системах.

Фізична працездатність та методи її визначення. Фізіологічні механізми та закономірності розвитку фізичних якостей та рухових навичок. Резервні можливості організму. Поняття функціонального резерву організму. Характеристика резервних можливостей організму людини.

Змістовий модуль 2.

Фізіологічні особливості рухової активності.

Тема 6. Загальні поняття про адаптацію організму. Адаптаційні зміни гомеостазу та опорно-рухового апарату при систематичних фізичних навантаженнях. Поняття адаптації; Види адаптації: генотипічна, фенотипічна, термінова, довгострокова, перехресна; Механізм адаптаційних перебудов під впливом занять фізичними вправами; Поняття дезадаптації і реадаптації; Механізми адаптації до фізичних навантажень нервово-м'язового апарату. Термінова адаптація серця: зміни показників роботи серця (ЧСС, УО, ХОК); Тривала адаптація серця: ознаки «спортивного серця»; Термінова адаптація судин: зміни САТ і ДАТ; Тривала адаптація судин; Термінова адаптація дихання: зміни показників роботи дихальної системи (ЧД, ДО, ХОД). Тривала адаптація дихання; Фізіологічне значення ЖЄЛ; Обмеження фізичного навантаження з боку дихальної системи. Порівняльна характеристика адаптації та стресу. Переваги тренуваного організму. М'язові болі при фізичних навантаженнях. Стадії формування рухових навичок. Теорія функціональних систем П. Анохіна. Аферентний синтез. Поняття «максимальне споживання кисню». Характеристика МСК. Фактори, від яких залежить МСК. Поняття про юнацьку гіпертонію. Обмеження фізичного навантаження з боку дихальної системи. Роль адреналіну та норадреналіну в адаптації організму до фізичних навантажень. Роль тестостерона в адаптації організму до фізичних навантажень.

Тема 7. Адаптація серцево-судинної та дихальної систем до фізичних навантажень. Термінова адаптація серця: зміни показників роботи серця (ЧСС, УО, ХОК); Тривала адаптація серця: ознаки «спортивного серця»; Термінова адаптація судин: зміни САТ і ДАТ; Тривала адаптація судин; Поняття про юнацьку гіпертонію; Термінова адаптація дихання: зміни показників роботи дихальної системи (ЧД, ДО, ХОД). Тривала адаптація дихання; Фізіологічне значення ЖЄЛ; Поняття «максимальне споживання кисню». Характеристика МСК. Фактори, від яких залежить МСК; Методи визначення МСК; Обмеження фізичного навантаження з боку дихальної системи.

Тема 8. Вікові фізіологічні особливості адаптації організму до фізичної активності. Поняття про адаптацію до фізичної активності. Вікові особливості різних періодів життя людини. Вплив фізичної активності на здоров'я дітей, підлітків, дорослих.

Фізіологічні особливості вікових змін у похилому віці. Фізична активність різних вікових груп. Нормування фізичної активності. Значення фізичної активності життя і здоров'я людини. Адаптація до фізичної активності. Комплекси вправ для людей похилого віку. Значення фізичної активності під час клімаксу. Види рухової активності у похилому та старечому віці. Зміни у ВНД у осіб похилого віку.

Тема 9. Особливості тренування в різних кліматичних умовах. Поняття про терморегуляцію і посилення тепловіддачі. Перегрівання тіла. Вплив підвищення температури і вологості зовнішнього середовища на посилене потовиділення. Поняття про порушення водного балансу тіла – дегідратацію. Основні способи запобігання надмірного переохолодження нашого тіла. Фізіологічна працездатність людини по мірі підйому на висоту. Основні механізми адаптації до умов гіпоксії. Ритм фізичної працездатності в різні періоди доби. Швидкість і енергетичні витрати при плаванні. Поняття про поясно-кліматичну адаптацію.

Тема 10. Фізіологічні основи втоми. Характеристика відновлювальних процесів. Втома: визначення, класифікація; основні механізми втоми; особливості втоми при різних режимах навантаження; відновлення: визначення, класифікація; особливості відновлення при різних режимах навантаження; основні закономірності відновного процесу; засоби відновлення фізичної працездатності.

Тема 11. Поняття про функціональні проби. Загальні поняття про функціональні проби та їх значення. Визначення функціональних проб. Основні завдання, що вирішуються при проведенні функціональних проб. Класифікація функціональних проб в залежності від впливаючого фактору. Класифікація функціональних проб з фізичним навантаженням. Загальні вимоги та схема проведення функціональних проб. Особливості реєстрації деяких показників при проведенні функціональних проб. Методика проведення функціональних проб з затримкою дихання під час вдиху (Штанге) та видиху (Генчі) та оцінка отриманих результатів. Методика проведення функціональних проб зі зміною положення тіла у просторі (орто- та кліностатична) та оцінка отриманих результатів. Методика проведення функціональної проби з фізичним навантаженням на відновлення для малотренованих осіб (20 присідань за 30 сек. (Мартіне-Кушелєвського)). Методика проведення функціональної проби з фізичним навантаженням на відновлення для спортсменів (комбінована проба Летунова). Оцінка результатів функціональних проб з фізичним навантаженням на відновлення. Типи реакції серцево-судинної системи на фізичне навантаження. Характеристика нормального типу реакції на фізичне навантаження (нормотонічного). Характеристика патологічних типів реакції на

фізичне навантаження (гіпотонічного, гіпертонічного, гіперреактивного, дістонічного та східчастого). Показник якості реакції на фізичне навантаження (за Кушелевським).

Тема 12. Фізіологічний контроль та показники тренуваності спортсменів. Види контролю. Медико-біологічний контроль, його зміст і періодичність. Антропометричні показники. Педагогічний контроль, зміст педагогічного контролю. Види. Самоконтроль, його цілі, завдання і методи. Суб'єктивні і об'єктивні показники самоконтролю. критерії оцінки самоконтролю. Поняття натренованості. Показники натренованості.

Тема 13. Фізіологічна характеристика різних видів спорту. Загальна характеристика циклічних видів спорту. Фізіологічна характеристика спортивної ходьби. Фізіологічна характеристика легкоатлетичного бігу на різні дистанції. Фізіологічна

характеристика плавання. Особливості занять спортом у водному середовищі. Фізіологічна характеристика лижних гонок. Фізіологічна характеристика велосипедного спорту. Загальна характеристика однократних (вибухових) ациклічних рухів. Фізіологічна характеристика легкоатлетичних стрибків. Фізіологічна характеристика легкоатлетичних метань. Фізіологічна характеристика стрільби. Загальна характеристика стандартних ациклічних вправ. Фізіологічна характеристика гімнастики. Значення гімнастики для розвитку координації рухів. Фізіологічний аналіз вправ у рівновазі. Загальна характеристика ситуаційних ациклічних вправ. Загальна характеристика спортивних ігор. Фізіологічна характеристика баскетболу, футболу, волейболу, гандболу.

Структуру освітньої компоненти з переліком тем і розподілом годин наведено в **таблиці 1**.

Таблиця 1 – Структура освітньої компоненти «Фізіологія рухової активності»

Назви змістових модулів і тем	Обсяг у годинах				
	денна форма 3,10 роки навчання				
	усього	у тому числі			
		л.	сем.	пз	с. р.
Модуль 1. ФІЗІОЛОГІЯ РУХОВОЇ АКТИВНОСТІ					
Змістовий модуль 1. Фізіологічні основи рухової активності					
Тема 1. Вступ до дисципліни «Фізіологія рухової активності.	4	1	-	2	1
Тема 2. Фізіологія м'язового скорочення. Біомеханічні аспекти рухів людини.	8	1	-	2	5
Тема 3. Енергетичне забезпечення та регуляція м'язової роботи.	11	2	-	4	5
Тема 4. Фізіологічні основи оздоровчої фізичної культури. Класифікація фізичних вправ.	11	2	-	4	5
Тема 5. Функціональні зміни в організмі при фізичних навантаженнях. Основні засоби та методи підвищення фізичної працездатності.	11	2	-	4	5
Підсумковий контроль засвоєння ЗМ 1					
Разом за змістовим модулем 1	45	8	-	16	21
Змістовий модуль 2. Фізіологічні особливості рухової активності					
Тема 6. Загальні поняття про адаптацію організму. Адаптаційні зміни гомеостазу та опорно-рухового апарату при систематичних фізичних навантаженнях.	11	2	-	4	5
Тема 7. Адаптація серцево-судинної та дихальної систем до фізичних навантажень.	10	-	-	4	4
Тема 8. Вікові фізіологічні особливості адаптації організму до фізичної активності.	11	2	-	4	5
Тема 9. Особливості тренування в різних кліматичних умовах.	5	-	2	-	3
Тема 10. Фізіологічні основи втоми. Характеристика відновлювальних процесів	11	2	-	4	5
Тема 11. Поняття про функціональні проби	5	-	2	-	3
Тема 12. Фізіологічний контроль та показники тренуваності спортсменів	11	2	-	4	5
Тема 13. Фізіологічна характеристика різних видів спорту.	5	-	2	-	3
Підсумковий контроль засвоєння ЗМ 2					
Разом за змістовим модулем 2	67	8	6	20	33
Підсумковий модульний контроль	8	-	2	-	6
Усього годин	120	16	8	36	60

Примітки: л. – лекційні заняття, сем. – семінарські заняття, пз. – практичні заняття, лаб. – лабораторні заняття, с.р. – самостійна робота

Вивчення освітньої компоненти також передбачає виконання індивідуального завдання «Визначення рівня рухової активності». Для цього ЗВО під час проходження практики обирає пацієнта для визначення рівня його рухової активності. Користуючись методичними вказівками, необхідно провести анкетування для визначення енергетичних витрат за добу. На основі отриманих даних здобувач формулює висновки про рівень рухової активності пацієнта.

Ефективне засвоєння освітньої компоненти забезпечується використанням словесних (розповідь-пояснення, лекція, бесіда), наочних (спостереження, ілюстрації, демонстрації) та практичних (практичні роботи, ситуаційні завдання) методів навчання. Слід зазначити, що практичні навички та вміння, набуті ЗВО на практичних заняттях, значно полегшують входження у професію після отримання диплому та підвищують конкурентоздатність майбутнього фахівця з фізичної терапії.

Методи контролю включають усне опитування, виконання тестових завдань, перевірку засвоєння практичних навичок шляхом виконання практичних завдань та вирішення ситуаційних задач.

Важливим компонентом Робочої Програми є розділ «Критерії та порядок оцінювання результатів навчання» (табл. 2), який обов'язково містить бальну систему поточного контролю знань та підсумкових модульних контролів, а також заохочувальні бали.

Таблиця 2 – Схема нарахування та розподіл балів

Поточне тестування та самостійна робота		Підсумковий контроль	Сума
Змістовий модуль 1	Змістовий модуль 2	24-40	60-100
Теми 1-5	Теми 6-13		
18-30	18-30		

Поточний контроль змістовних модулів (ЗМ1, ЗМ2) сумарно складає максимум 60 балів, мінімум – 36 балів. Підсумковий модульний контроль – складає максимум 40 балів, мінімум – 24 бали. Заохочувальні (додаткові) бали здобувач вищої освіти отримує завдяки виконанню індивідуального завдання, участі у студентських наукових конференціях, підготовці доповіді тощо – до 10 балів. Загальний рейтинг з модуля (дисципліни) не перевищує 100 балів. Загальний рейтинг за вивчення освітньої компоненти «Фізіологія рухової активності» визначається за шкалою (табл. 3).

До робочої Програми також включено перелік рекомендованої основної та додаткової літератури та інформаційні ресурси, у тому числі в мережі Інтернет, що сприяє розширенню знань ЗВО з освітньої компоненти.

Таблиця 3 – Шкала оцінювання: національна та ECTS

Сума балів за всі види навчальної діяльності	Оцінка ECTS	Оцінка за національною шкалою
90-100	A	відмінно
82-89	B	добре
74-81	C	
64-73	D	задовільно
60-63	E	
35-59	FX	незадовільно з можливістю повторного складання
0-34	X	незадовільно з обов'язковим повторним вивченням дисципліни

Робоча Програма фізіології рухової активності є обов'язковим складовим елементом навчально-методичного забезпечення освітньої компоненти, яке також містить такі компоненти: навчальна програма; календарно-тематичні плани лекцій, практичних занять та самостійної роботи студентів; силабус; мультимедійні презентації лекцій; перелік теоретичних питань і завдань для поточного та підсумкового модульного контролю; методичні вказівки для викладача та методичні рекомендації до практичних занять для ЗВО; методичні рекомендації з підготовки до підсумкового модульного контролю; практикум для аудиторної та позааудиторної самостійної роботи; збірник тестових завдань; перелік практичних навичок; пакети білетів до контролю змістових модулів, підсумкового модульного контролю та комплексної контрольної роботи з еталонами відповідей.

Висновки. Система підготовки висококваліфікованих спеціалістів у галузі фізичної реабілітації передбачає вивчення комплексу медико-біологічних дисциплін, серед яких одне з провідних місць займають предмети, що розкривають сутність руху та механізми рухової діяльності. Освітня компонента «Фізіологія рухової активності» спрямована на вивчення фізіологічних механізмів здійснення довільних рухів і розкриває їх основні характеристики. Ці знання є фундаментом високої методичної підготовки спеціаліста в галузі «Фізична терапія», що має велике значення для підвищення конкурентоздатності випускників Національного фармацевтичного університету на ринку праці.

Перспективи подальших досліджень полягають в удосконаленні навчально-методичного забезпечення освітньої компоненти «Фізіологія рухової активності» з метою висококваліфікованої підготовки майбутнього фахівця з фізичної терапії до професійної діяльності.

References

1. Yezhova OO. *Sportyvna fiziologhiia u skhemakh i tablytsiakh* [Sports physiology in diagrams and tables]. Posibnyk dlia studentiv instytutiv fizychnoi kultury. Sumy: SumDPU imeni A. S. Makarenka; 2013. 164 p. [Ukrainian]
2. Rovnyi AS, Rovnyi VA, Rovna OO. *Fiziologhiia rukhvoi aktyvnosti* [Physiology of motor activity]. Kharkiv: KhNA-DU; 2014. 343 p. [Ukrainian]
3. Bosenko AI, Orlyk NA, Topchii MS. *Fiziologhiia sportu* [Physiology of sports]. Navchalnyi posibnyk. Odesa: Vydavets Bukaiev Vadym Viktorovych; 2017. 68 p. [Ukrainian]
4. Nevedomska YeO. *Fiziologhiia rukhvoi aktyvnosti* [Physiology of motor activity]. Navch posibnyk dlia prakt i samost robit dlia stud vyshch navch zakl. K: Kyivskyi un-t imeni Borysa Hrinchenka; 2018. 37 p. [Ukrainian]
5. Furman YuM. *Laboratorni roboty z fiziologii rukhvoi aktyvnosti* [Laboratory works on the physiology of motor activity]. Navch-metod posib. Vinnytsia; 2018. 64 p. [Ukrainian]
6. Plakhtii PD, Marchuk DV, Marchuk VM. *Fiziologichni osnovy rukhvoi aktyvnosti liudyny* [Physiological bases of human motor activity]. Praktikum, testy i zavdannia dlia samostiinoi pidhotovky: navch-metod posib. Kamianets-Podilskyi: Kamianets-Podilskyi Natsionalnyi Universytet imeni Ivana Ohienka; 2020. 230 p. [Ukrainian]
7. Korytko Z. *Medyko-biologichni osnovy rukhvoi aktyvnosti* [Medical and biological basis of motor activity]. Navch posib. Lviv: LDUFK im Ivana Boberskoho; 2020. 223 p. [Ukrainian]
8. Boretskyi Yu, Sybil M, Hlozyk I, Trach V. *Biokhimiia ta osnovy biokhimii rukhvoi aktyvnosti* [Biochemistry and basics of biochemistry of motor activity: teaching. manual]. Navch posib. Lviv: LDUFK im Ivana Boberskoho; 2022. 292 p. [Ukrainian]
9. Zahorodnieva OV, Ponomarova LI. Rol vsesvitnoi orhanizatsii okhorony zdorovia u vyrishenni mizhnarodnykh problem hromadskoho zdorovia: istoriia, suchasnist ta perspektyvy rozvytku [The role of the World Health Organization in solving international public health problems: history, modernity and prospects for development]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny*. 2021;7:89-97. [Ukrainian]
10. Bilyk EV. *Valeologhiia* [Valeology]. Dovidnyk shkoliara. Donetsk: BAO; 2005. 511 s. [Ukrainian]
11. WHO guidelines on physical activity and sedentary behavior. 2020. [Internet]. Available from: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128>
12. Indyka S, Bielikova N. Sutnisna kharakterystyka ta vzaiemozviazok poniat «rukhova aktyvnist» i «fizychna aktyvnist» [Essential characteristic and relationship between the concepts of “motor activity” and “physical activity”]. *Fizychno vykhovannia, sport i kultura zdorovia u suchasnomu suspilstvi*. 2021;4(56):3-9. [Ukrainian]. doi: 10.29038/10.29038/2220-7481-2021-04-03-09

UDC 616-002.775-615.825.831-839

Software for the Educational Component “Physiology of Motor Activity” for the Applicants for Higher Education of the First (Bachelor’s) Level of Higher Education in Specialty 227 “Physical Therapy, Ergotherapy” of the Educational Program “Physical Therapy” at the National University of Pharmacy Kotvitska A. A., Kononenko N. M., Chikitkina V. V.

Abstract. The purpose of the study was to highlight the issues of the educational program of the educational component “Physiology of Motor Activity” for the applicants for higher education in the educational program “Physical Therapy” of the National University of Pharmacy.

Materials and methods. Analysis of scientific and methodical literature, on the basis of which the work program was concluded, was carried out.

Results and discussion. Motor activity is an integral part of human behavior, any movement of the human body, which is carried out thanks to the work of skeletal muscles. In a sick body, it helps to reach remission faster, improve physical and emotional state, allows to reduce the pharmacological load on the body, increases its motivation for an active life. The work program of the educational component “Physiology of Motor Activity” for applicants for higher education in the specialty 227 “Physical Therapy, Ergotherapy” of the educational program “Physical Therapy” at the National University of Pharmacy is written in accordance with the requirements of the credit-modular system of organization of the educational process. The purpose of teaching the educational component is to form in higher education applicants an idea of physical rehabilitation in patients, adequate scientific understanding of the laws of physiology of motor activity and features of the structure of functional systems and organs depending on the age of the person, as well as the acquisition of knowledge about the means of effective and early return of patients and disabled people to everyday and labor processes. The working program reflects the introduction of a competency-based approach, which establishes the level of integral, general and special competencies of the future specialists in physical therapy and the acquisition of program learning outcomes. The educational component “Physiology of Motor Activity” is structured into two content modules, which contain 13 topics. The study is completed by passing the final module control and

receiving a credit. Effective mastering of the educational component is ensured by the use of various teaching methods, mastering practical skills, performing individual tasks.

Conclusion. The system of training highly qualified specialists in the field of physical rehabilitation involves the study of a complex of medical and biological disciplines, among which one of the leading places is occupied by subjects that reveal the essence of movement and mechanisms of motor activity. The educational component “Physiology of Motor Activity” is aimed at studying the physiological mechanisms of voluntary movements and reveals their main characteristics. This knowledge is the foundation of high methodological training of a specialist in the field of “Physical Therapy”, which is of great importance for increasing the competitiveness of graduates of the National University of Pharmacy in the labor market.

Keywords: physical therapy, higher education applicants, work program, physiology of motor activity.

ORCID and contributionship:

Alla A. Kotvitska : 0000-0002-6650-1583 ^{A,B,E,F}

Nadiia M. Kononenko : 0000-0002-3850-6942 ^{A,E,F}

Valentyna V. Chikitkina : 0000-0002-8277-0388 ^{A,B,D}

A – Work concept and design, B – Data collection and analysis,

C – Responsibility for statistical analysis, D – Writing the article,

E – Critical review, F – Final approval of the article

CORRESPONDING AUTHOR

Valentyna V. Chikitkina

National University of Pharmacy,

Department of Physiology and Pathological Physiology

53, Pushkinska Str., Kharkiv 61002, Ukraine

tel.: +38(057)7063066, e-mail: valentina.chikitkina@gmail.com

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

Стаття надійшла 17.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.163

УДК 378.147:614.25

Лисаченко О. Д., Шепітько В. І.,

Борута Н. В., Стецук Є. В.,

Пелипенко Л. Б., Вільхова О. В.,

Волошина О. В.

РОЛЬ КРЕАТИВНОСТІ У ФОРМУВАННІ ОСОБИСТОСТІ МАЙБУТНЬОГО МЕДИКА

Полтавський державний медичний університет,
Полтава, Україна

Мета – розкрити теоретичні засади впровадження креативного підходу до навчання, як засобу формування та розвитку креативної особистості майбутнього медика.

Методи – аналіз, узагальнення та систематизація відомостей науково-методичної літератури.

Результати. Застосування креативного підходу до навчання допомагає розкривати індивідуальні особливості і креативні здібності кожного суб'єкта освітнього процесу, а колективна навчальна діяльність збагачується знаннями і досвідом, що дозволяє максимально ефективно активізувати людський ресурс. Креативний підхід до навчання сприяє особистості отримати важливі професійні якості: уміння адаптуватись до змін, вирішувати проблеми та навчатись продовж усього життя. До ознак креативності відносять: вміння сформулювати проблему; розуміння та сприйняття нових поглядів і думок; вихід за межі традиційного; оригінальність (відмова від стереотипності в мисленні та діяльності).

Проявом креативності є впровадження в навчальний процес новітніх педагогічних підходів, інтерпретація викладачами фактів, понять і явищ, цікавих для здобувача, застосування активних методів навчання, розвиток вміння аналізувати матеріал, робити висновки та формувати власну думку.

Креативність викладача полягає в активному використанні інноваційних методів навчання, бажанні бути в курсі освітніх тенденцій, поважати думку здобувачів та підтримувати їх ідеї. В процесі навчання педагог пропонує здобувачам розв'язати проблемні професійні завдання, допомагає та мотивує до креативності. Здобувач освіти, зі своєї сторони, повинен усвідомлювати роль креативності в його майбутній професійній діяльності, прагнути до саморозвитку та самоосвіти, вміти працювати з інформацією, бути активним учасником освітнього процесу, не боятись робити помилки та висловлювати свою думку.

Запам'ятати нове набагато легше, отримуючи при цьому емоції та використовуючи різні методи навчання. Розвитку критичного мислення у здобувачів освіти сприяють наступні дії: постановка проблем, які не мають єдиного рішення; організація

дебатів, диспутів та рольових ігор; надання можливості здобувачу самостійно пояснювати матеріал однокласникам; використання дослідницьких проєктів; мотивація здобувача до читання та пошуку нових джерел інформації.

Висновки. Креативне навчальне середовище характеризується комфортними умовами для розвитку індивідуальних здібностей кожної особистості, делікатністю та взаємоповагою, а творчий підхід до навчання сприяє підготовці креативного та високоспеціалізованого лікаря.

Ключові слова: креативність, здобувачі освіти, майбутні медики.

Вступ. Креативність є потенційним рушієм побудови гармонійного суспільства, здатного протистояти будь-яким викликам сьогодення та необхідною умовою формування професійних компетентностей майбутніх фахівців. У зв'язку з переорієнтацією освіти на здатність до використання знань на практиці, розвиток критичного мислення, прагнення до самовдосконалення, ефективне вирішення нетипових професійних завдань, конкурентоздатність, «гнучкість», правильне оцінювання ситуації, все більше набуває актуальності дослідження креативного підходу в навчанні.

Становлення особистості майбутнього лікаря проходить під час навчання в закладі вищої медичної освіти і від отриманих знань та досвіду залежить його подальша професійна діяльність. Формування компетентностей майбутнього фахівця (здатність критично мислити, ефективно вирішувати професійні завдання, конкурентоздатність) передбачає застосування нових підходів до навчання, які сприятимуть розвитку особистості здобувача. В даному процесі велику роль відіграє креативність – якість, яка є потенційним рушієм побудови гармонійного високо конкурентного суспільства, здатного протистояти будь-яким викликам сучасності [1].

Економічний і соціальний розвиток суспільства вимагає креативного, кризовитривалого та високоосвіченого лікаря. Підготовка спеціаліста такого рівня не може відбуватись лише за допомогою стандартизованого рутинного засвоєння

теоретичних знань і практичних навичок. Медицина – це життя. Лікування – майстерність. Хороший спеціаліст – кропітка праця і талант. Безперервний аналіз перебігу захворювання в пацієнта, пошук ефективних методів лікування, постійний процес самоосвіти та підвищення кваліфікації повністю охоплює життя медика. Завдяки всебічному розвитку особистості лікаря та використанню мотиваційних прийомів креативності майбутнього фахівця – відбувається становлення спеціаліста з навичками стресостійкості, самовіддачі, милосердя та тяжіння до постійної самоосвіти [2].

Дотримання принципу креативності у професійній підготовці майбутніх лікарів полягає в максимальній орієнтації на творчість в навчальній та науковій діяльності, що передбачає не завчені раніше дії, а формування здатності самостійно знаходити шляхи вирішення поставлених завдань. До ознак креативності відносять: вміння сформулювати проблему; розуміння та сприйняття нових поглядів і думок; вихід за межі традиційного; оригінальність (відмова від стереотипності в мисленні та діяльності) [3].

Застосування креативного підходу до процесу навчання дозволяє максимально ефективно активізувати людський ресурс, коли найбільш повно розкриваються індивідуальні особливості і креативні здібності кожного суб'єкта освітнього процесу, а колективна навчальна діяльність збагачується знаннями й досвідом, що призводить до створення креативного продукту. Креативний підхід допомагає навчити особистість умінню адаптуватись до змін, вирішувати проблеми та навчатись впродовж усього життя [4].

Мета роботи: розкрити теоретичні засади впровадження креативного підходу до навчання, як засобу формування та розвитку креативної особистості майбутнього медика.

Методи дослідження: аналіз, узагальнення та систематизація відомостей науково-методичної літератури.

Результати дослідження. Креативність викладача полягає в активному використанні інноваційних методів навчання, бажанні бути в курсі освітніх тенденцій, поважати думку здобувачів та підтримувати їх ідеї. В процесі навчання педагог пропонує здобувачам розв'язання проблемних професійних завдань, допомагає їм та мотивує до креативності. Здобувач освіти, зі своєї сторони, повинен усвідомлювати роль креативності в його майбутній професійній діяльності, прагнути до саморозвитку та самоосвіти, вміти працювати з інформацією, бути активним учасником освітнього процесу, не боятись робити помилки та висловлювати свою думку.

Креативним підходом до навчання є методологічна спрямованість освітнього процесу на розвиток новизни та нестандартне розв'язування задач, що дозволяє засобам активізації креативних здібностей здобувачів освіти стимулювати засвоєння та відтворення навчальної інформації. Визначений підхід забезпечить гармонійний вплив на особистість, розвиток креативних здібностей та набуття досвіду [5].

Креативний підхід у викладанні полягає в створенні сприятливої для навчання атмосфери, виключає критику, надає можливостей здобувачам бути впевненими в собі та не боятись помилок. Правильно сформульовані завдання допомагають чітко визначати межі діяльності. Здобувачі освіти мають можливість в доброзичливій формі висловлювати думки відносно робіт один одного. Постійне використання творчих завдань урізноманітнює традиційні заняття. При креативному підході до освітнього процесу викладачами підтримуються ініціативи та заохочується самостійна робота здобувачів.

Процес розвитку креативності потребує використання інноваційних підходів з урахуванням сучасних педагогічних технологій. Впровадження нових педагогічних підходів в навчальний процес полягає в: 1) застосуванні активних методів навчання (створюються ситуації, при яких здобувачу цікаво вчитись, він стає активним учасником освітнього процесу); 2) різноманітні подачі викладачем інтерпретацій фактів, понять і явищ, які будуть цікавими для здобувача; 3) умінні здобувача користуватись не лише наявними інформаційними матеріалами, а й шукати першоджерела; 4) вмінні аналізувати матеріал, робити висновки, формувати власну думку.

Слід виділити важливість раціонального використання та адаптації інноваційних технологій навчання з урахуванням індивідуальних особливостей та бажань здобувачів освіти. Одним з підходів розвитку креативності є інтерактивне навчання, в ході якого здобувачі вищої медичної освіти вчать-ся вирішувати складні задачі та проблеми, критично мислити, приймати правильні рішення в процесі дискусій. Великою популярністю користуються: метод «мозкової атаки», коли за рахунок подачі великої кількості ідей та їх обговорення проходить вирішення складних проблем за короткий час; «круглий стіл» – відбувається обговорення та вирішення поставлених завдань; «дискусія» – спірні питання розглядаються з використанням різних точок зору учасників; «ситуаційний аналіз» полягає в ознайомленні з проблемою, її аналізі та визначенні ідей для її вирішення. На розвиток креативно інтелектуальних здібностей студентів та уміння струк-

турованого й аргументованого викладу матеріалу також спрямований метод «Оксфордські дебати».

Запам'ятати нове набагато легше, коли людина отримує емоції. Методи навчання бувають різні, але використовувати потрібно не улюблені у викладача, а ті, що подобаються здобувачам, можливо їм набридла інтерактивність і вони хочуть спокійно послухати новий матеріал. Учасники Креативного Кампусу пропонують декілька ідей для розвитку критичного мислення у здобувачів освіти: давати розв'язувати проблеми, які не мають єдиного рішення; гейміфікувати навчання; організовувати дебати, диспути та рольові ігри; давати можливість здобувачу самостійно пояснювати матеріал одногрупникам; використовувати есе та

дослідницькі проекти; мотивувати здобувачів до читання, яке є антидотом до кліпового мислення [6].

Висновки та перспективи подальших досліджень. Однією з умов розвитку креативного потенціалу майбутнього медика є створення креативного середовища, яке характеризується комфортними умовами для розкриття індивідуальних здібностей кожної особистості, делікатністю та взаємоповагою. Креативне навчальне середовище та творчий підхід до навчання сприяють підготовці не лише високоспеціалізованого, а й креативного лікаря, та потребують подальшого розвитку, вдосконалення та впровадження в педагогічний процес.

References

1. Bondarenko NV. Mainstream obrazovatelnoho progressa v Ukraine – competence ↔ creativity. *Papers of the 9th International Scientific Conference «Science progress in European countries: new concepts and modern solutions»*. Stuttgart, Germany, 2019 Sep 06. Stuttgart, Germany; 2019. p. 91–102.
2. Drobova NM, Nalivayko NA. The importance of creativity, motivation and axiological aspects in the formed personality of the future doctor. *Materialy XIII Mizhnarodnoi nauk-metod internet-konferentsii «Suchasni kontseptsii vykladanniya pryrodnychkh distsiplin v med osvitynykh zakladakh»*, Kharkiv, 2020 Nov 25. 2020. s. 20–21.
3. Marushchak MI. All components of creativity in the professional training of future doctors. *Visnyk Cherkaskoho universytetu*. 2019 (1):120–24.
4. Veremchuk A. Contemporary measurement of pedagogical education: a creative approach. *Aktualni pytannya humanitarnykh nauk: mezhvuzivskiy zbirnyk naukovykh prats molodykh uchenykh Drogobyskogo derzhavnogo pedahohichnogo universytetu imeni Ivana Franka*. 2020;1(29):253–58.
5. Kondrashova LV. Profesiynne stanovlennya studentiv na umovakh kreatyvnoho pidkhodu do orhanizatsiyi osvityn'oho protsesu [Professional formation of students on the basis of a creative approach to the organization of the educational process of Vissei Pedagogical School]. *Materialy V mizhnarodnoi nauk-prakt konferentsii «Profesiynne stanovlennya osobystosti: problemy i perspektivy» Khmel'nitskiy, KHNU, 2009*. 2009. s. 101–05. [Ukrainian]
6. Khoroshchak K. Yak vyvchaty efektyvno: porady vid treneriv «Kreatyvnoho Kampusu» [How to teach effectively: advice from the trainers of «Creative Campus»]. [Ukrainian]. Available from: <https://osvitoria.media/experience/yak-navchaty-efektyvno-porady-vid-treneriv-kreatyvnoho-kampusu/>

UDC 378.147:614.25

The Role of Creativity in Forming the Personality of the Future Medical Worker

Lysachenko O. D., Shepitko V. I., Boruta N. V.,

Stetsuk Ye. V., Pelypenko L. B., Vilkhova O. V., Voloshina O. V.

Abstract. The purpose of the study was to reveal the theoretical foundations of the implementation of a creative approach to education as a means of forming and developing the creative personality of the future doctor.

The use of a creative approach to education helps to reveal the individual characteristics and creative abilities of each subject of the educational process, and the collective educational activity is enriched with knowledge and experience, which allows to activate the human resource as effectively as possible. A creative approach to learning helps an individual to acquire important professional qualities: the ability to adapt to changes, solve problems and learn throughout life. The signs of creativity include: the ability to formulate a problem; understanding and acceptance of new views and opinions, going beyond the traditional limits, originality (rejection of stereotypes in thinking and actions).

The characteristic feature of creativity is the introduction of the latest pedagogical approaches into the educational process, teachers' interpretation of facts, concepts and phenomena interesting for the student, the use of active learning methods, the development of the ability to analyze material, draw conclusions and express one's own opinion. The teacher's creativity consists of the active use of innovative teaching methods, the desire to be informed of educational trends, respect the opinion of students and support their ideas. In the process of training, the teacher offers students solutions to problematic professional tasks and helps them,

encourages them to be creative. Students must realize the role of creativity in their future professional activity, strive for self-development and self-education. They must be able to work with information, be active participants in the educational process. They must not be afraid of making mistakes and expressing their opinions.

A creative approach involves creating the atmosphere favorable for learning. It excludes criticism and provides opportunities for students to be confident in themselves and not to be afraid of mistakes. Constant use of creative tasks diversifies traditional classes. Introduction a creative approach in the educational process allows teachers to support initiatives and encourage the independent work of students.

It is much easier to remember new things, while receiving emotions and using various learning methods. The following actions contribute to the development of critical thinking among students: setting problems that do not have a single solution; organization of debates, disputes and role-playing games; giving the applicant the opportunity to explain the material to fellow students independently; using research projects; encouraging the student to read and search for new sources of information.

Conclusion. Creative learning environment is characterized by comfortable conditions for revealing the individual abilities of each person, tolerance and mutual respect. Creative approach to learning contributes to the professional training of a creative and highly specialized doctor.

Keywords: creativity, students, future doctors.

ORCID and contributionship:

Olha D. Lysachenko : 0000-0001-8274-3008 ^{A,B,D}

Volodymyr I. Shepitko : 0000-0001-5570-795 ^{E, F}

Natalia V. Boruta : 0000-0002-9262-8967 ^{A,C}

Evgeny V. Stetsuk : 0000-0002-4239-2618 ^{B,E}

Laris B. Pelipenko : 0000-0002-7708-2337 ^{B,C}

Elena V. Vilkhova : 0000-0002-3371-9930 ^{A,B}

Elena V. Voloshina : 0000-0002-5291-0095 ^{A,B}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Olha D. Lysachenko

Poltava State Medical University,
Department of Histology, Cytology and Embryology
23, Shevchenko St., Poltava 36039, Ukraine
tel: +380665189741, e-mail: lysachenkoolga64@gmail.com

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

Стаття надійшла 17.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.167

УДК 378.147.018.43:616

Рева Т. В., Рева В. Б., Трефаненко І. В.,

Шупер В. О., Шумко Г. І.

ЗАСТОСУВАННЯ МЕТОДУ CASE STUDY ПРИ ВИКЛАДАННІ КЛІНІЧНИХ ДИСЦИПЛІН ЗА УМОВ ДИСТАНЦІЙНОГО НАВЧАННЯ

Буковинський державний медичний університет,
Чернівці, Україна

Метою дослідження було визначити доцільність застосування методу Case study при викладанні клінічних дисциплін студентам медичного ВУЗу, його переваги, проблеми та цінність застосування у форматі онлайн-навчання.

Результати. Пандемія Covid-19 та воєнний стан в Україні внесли багато змін в життя суспільства у цілому, та в навчальний процес зокрема. Викладачам та студентам всіх навчальних закладів довелося достатньо швидко переключитися з аудиторної роботи на роботу в дистанційному режимі. Студенти-медики втратили можливість набувати клінічний досвід, оскільки весь навчальний процес був переведений в онлайн формат. Навчання у вищих медичних закладах завжди було достатньо складним та потребувало залучення різноманітних резервів студентів. Тож впровадження інтерактивних методів навчання набуло досить важливого значення. Надзвичайно ефективним став метод *Case study* при викладанні клінічних дисциплін. Кейс-метод або метод ситуаційних вправ дає змогу наблизити процес навчання до реальної практичної діяльності спеціалістів.

В основу кейс-методу покладена концепція розвитку розумових здібностей. Суть методу полягає у використанні конкретних випадків (клінічних ситуацій, історій хвороб, тексти яких називаються «кейсом») для спільного аналізу, обговорення або вироблення рішень студентами з певного розділу навчання клінічної дисципліни «Внутрішня медицина» або «Хірургія». Цінність кейс-методу полягає у тому, що він одночасно відображає не тільки практичну проблему, а й актуалізує певний комплекс знань, який необхідно засвоїти при вирішенні цієї проблеми, а також вдало суміщає навчальну, аналітичну і виховну діяльність. Навчальні завдання кейс-методу полягають у набутті навичок використання теоретичного матеріалу для аналізу практичних проблем; у формуванні навичок оцінювання ситуації, вибору та організацію пошуку основної інформації для формулювання клінічного діагнозу; у виробленні вмінь формулювати питання і запити; у виробленні вмінь розробляти багатоваріантні підходи до реалізації плану дії щодо діагностики та лікування; у формуванні вмінь самостійно

приймати рішення в умовах невизначеності; у формуванні навичок та прийомів всебічного аналізу ситуацій, прогнозування способів розвитку клінічних ситуацій.

Висновки. Зміни життя в сучасному світі вимагають і змін мети та призначення сучасної освіти. Цінність методу Case study полягає в тому, що вона одночасно відображає не тільки практичну проблему, а також актуалізує певний комплекс знань, який необхідно засвоїти при вирішенні цієї проблеми. Проблема ситуація може бути висвітлена як при вивченні нової теми у викладенні теоретичного матеріалу, так і може використовуватися з метою узагальнення та систематизації матеріалу.

Ключові слова: інтерактивне навчання, метод Case study, дистанційне навчання.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота проведена у рамках НДР «Клінічні, патогенетичні та фармако-терапевтичні особливості коморбідного перебігу захворювань внутрішніх органів», № держ. реєстрації 0119U101344.

Вступ. Реформування національної системи освіти України, сучасні тенденції світової інтеграції зводять проблему розвитку особистості в ранг пріоритетних завдань. Тому велике значення набуває впровадження інтерактивних методів навчання і виховання, яке є ефективним засобом в опануванні сучасних технологій, підвищенні ефективності навчання і якості знань, формуванні життєвої і професійної компетентності сучасної молоді [1, 2].

Зміни життя в сучасному світі вимагають і змін мети та призначення сучасної освіти. Знижується функціональна значущість і привабливість традиційної організації навчання, передача «готових» знань від викладача до слухача перестає бути основним завданням навчального процесу. Важливо викликати інтерес до навчальної теми, перетворювати аудиторію з пасивних спостерігачів на активних учасників заняття. Якщо викладач у своїй роботі буде використовувати активні форми та методи навчання то це важливе питання буде вирішеним саме собою. Активні форми навчання

будуються на інтерактивних методах, коли існує взаємозв'язок не лише між викладачем і студентом, а й безпосередньо між студентами у навчанні.

Інтерактивне навчання – це постійна активна взаємодія всіх студентів, співнавчання, взаємонавчання (колективне, групове, навчання у співпраці), коли викладач і студент рівноправні, домінування одного учасника навчального процесу над іншими неможливе. Студенти вчать бути демократичними, спілкуватися з іншими людьми, критично мислити, вирішувати. Інтерактивні методи захоплюють слухачів, пробуджують в них інтерес та мотивацію, навчають самостійному мисленню та діям. Мета інтерактивного навчання – створити комфортні умови навчання, за яких кожен студент відчує свою успішність при вивченні внутрішньої медицини, інтелектуальну спроможність.

Надзвичайно ефективним є такий вид роботи при викладанні клінічних дисциплін, як метод кейсів (від англ. *Case study* – «вивчення ситуації»), відомий у вітчизняній освіті як кейс-метод або метод ситуацій чи навчання на конкретних клінічних випадках. Кейс-метод або метод ситуаційних вправ є інтерактивним методом навчання, який дає змогу наблизити процес навчання до реальної практичної діяльності спеціалістів. Він сприяє розвитку винахідливості, вмінню вирішувати проблеми, розвиває здібності проводити аналіз і діагностику проблем (клінічних ситуацій), визначати тактику лікування та надання невідкладної допомоги [3, 4].

Мета методу *Case study* – поставити студентів у таку ситуацію, за якої їм необхідно буде приймати рішення. Студенти мають визначити істотні й другорядні факти, вибрати основні проблеми і виробити стратегії та рекомендації щодо подальших дій. Акцент робиться на самостійному навчанні студентів на основі колективних зусиль. При цьому роль викладача зводиться до спостереження та управління дискусією студентів [5, 6].

Метою дослідження було визначити доцільність застосування методу *Case study* при викладанні клінічних дисциплін студентам медичного ВУЗу, його переваги, проблеми та цінність застосування у форматі онлайн-навчання.

Результати дослідження та їх обговорення. В основу кейс-методу покладена концепція розвитку розумових здібностей. Суть методу полягає у використанні конкретних випадків (клінічних ситуацій, історій хвороб, тексти яких називаються «кейсом») для спільного аналізу, обговорення або вироблення рішень студентами з певного розділу навчання дисципліни «Внутрішня медицина» або «Хірургія». Цінність кейс-методу полягає у тому, що він одночасно відображає не тільки практичну проблему, а й актуалізує певний комплекс

знань, який необхідно засвоїти при вирішенні цієї проблеми, а також вдало суміщає навчальну, аналітичну і виховну діяльність, що безумовно є діяльним і ефективним в реалізації сучасних завдань системи освіти [1, 7].

Як специфічний метод навчання, кейс-метод застосовується для розв'язання властивих йому завдань. Цілі, на які спрямовано використання кейс-методу, залежить від типу конкретної клінічної ситуації, а саме виділяють: кейс – діагностика певного захворювання, кейс – диференційна діагностика, кейс – невідкладний стан, кейс – тактика лікування.

Навчальні завдання кейс-методу полягають у набутті навичок використання теоретичного матеріалу для аналізу практичних проблем; у формуванні навичок оцінювання ситуації, вибору та організацію пошуку основної інформації для формулювання клінічного діагнозу; у виробленні вмінь формулювати питання і запити; у виробленні вмінь розробляти багатоваріантні підходи до реалізації плану дії щодо діагностики та лікування; у формуванні вмінь самостійно приймати рішення в умовах невизначеності; у формуванні навичок та прийомів всебічного аналізу ситуацій, прогнозування способів розвитку клінічних ситуацій. Кейс – це одночасно і вид завдання, і джерело інформації для його виконання.

Кейс-метод має певні переваги, так як є не тільки навчальним, а й має великий виховний потенціал з позиції формування особистісних якостей, таких як: розвиток працьовитості, креативності; формування впевненості в собі, здатності до конкурентноспроможності, навичок роботи в групі, готовності взяти на себе відповідальності за результати власного аналізу клінічної ситуації і за роботу всієї групи; розвиток волевих якостей, цілеспрямованості; формування особистості, здатної до саморозвитку, самовдосконалення і самореалізації [2, 7, 8].

Робота над кейсом передбачає: розбір конкретної ситуації з певного терапевтичного захворювання, який включає самостійну роботу; «мозковий штурм» в межах малої групи; обговорення запропонованого алгоритму діагностики та лікування; контрольне опитування учасників на предмет знання фактів кейсу, що розбирається. Роботу над кейсом можна розділити на два основні етапи: домашня самостійна робота й робота в навчальній аудиторії. Алгоритм проведення занять із застосуванням кейс-методу передбачає:

I етап – заздалегідь складені кейси викладач роздає студентам напередодні заняття. Студенти самостійно розглядають кейс, підбирають додаткову інформацію і літературу для його вирішення.

II етап – заняття розпочинаються з контролю знань студентів, з'ясування проблеми – захворювання у пацієнта, яку необхідно вирішити. Групу студентів можна поділити на малі робочі групи і дати різні ситуації для вирішення кейсу (у разі проведення диференційної діагностики) або всім однакові. Викладач контролює роботу малих груп, допомагає, уникаючи прямих консультацій. Студенти можуть використовувати допоміжну літературу, підручники, довідники. Кожна мала група обирає «спікера», який на етапі презентації рішень висловлює думку групи. У ході дискусії можливі питання до доповідача, виступи і доповнення членів групи, викладач слідкує за ходом дискусії і шляхом голосування обирається спільне вирішення клінічної ситуації. На етапі підведення підсумків викладач інформує про вирішення проблеми в реальному житті або обґрунтовує власну версію і обов'язково оприлюднює кращі результати, оцінює роботу кожної малої групи і кожного студента.

Для ефективного використання кейс-методу необхідно створювати спеціальні умови: забезпечення достатньо високої складності клінічної проблеми, яку потрібно вирішувати студентам; створення викладачем логічного ряду запитань, які спонукають студентську молодь до пошуку істини; створення в аудиторії атмосфери психологічного комфорту, яка має сприяти вільному висловлюванню студентами думки, не боячись помилятися; відведення спеціального часу на осмислення способів вирішення проблеми.

Студент, який готується до обговорення кейсу в аудиторії, має вивчити факти, зробити висновки з даних фактів, оцінити альтернативи дій в даній ситуації і зробити вибір на користь того чи іншого плану дій. Більш того, студент має бути готовим представити свої думки іноземною мовою під час обговорення в аудиторії, відстояти свої погляди і, при необхідності, переглянути початкове рішення. Студент має усвідомлювати, що користь від кейсу він може отримати лише у тому випадку, якщо він буде брати активну участь у дискусії.

Методичною метою застосування методу кейс-стаді може бути й ілюстрація до теорії, або практична ситуація, або їхнє поєднання. Отже, зміст кейса повинен відображати навчальні цілі. Кейс може бути коротким чи довгим, може викладатися конкретно або узагальнено. Слід утримуватися від надмірно насиченої інформації та інформації, що не має безпосереднього відношення до теми, що розглядається. У цілому кейс має містити дозовану інформацію, яка дозволяла б студентам швидко зрозуміти суть проблеми та надавала б усі необхідні дані для її вирішення. Кейси не повинні бути занадто великими. Об'ємні кейси більше під-

ходять для підсумкових занять, для поточних занять краще використовувати невеликі. Практика показує, що максимальний обсяг кейса не повинен перевищувати 20 сторінок.

Під час розв'язання кейса студент не тільки використовує отримані знання, але й виявляє свої особисті якості, зокрема вміння працювати в групі, а також демонструє рівень бачення ситуації та рівень володіння іноземною мовою. Причому активність роботи кожного, хто навчається за цією методикою, залежить від багатьох факторів, основними з яких є кількісний і якісний склад учасників, організаційна структура підгрупи, її розміщення, загальна організація роботи з кейсом, організація обговорення результатів, підведення підсумків.

Таким чином, треба визначити, що застосування викладачем кейс-методу з одного боку стимулює індивідуальну активність студентів, формує позитивну мотивацію до навчання, зменшує «пасивних» і невпевнених у собі студентів, забезпечує високу ефективність навчання і розвитку майбутніх фахівців, формує певні особистісні якості і компетенції, а з другого – дає можливість самому вчителю: самовдосконалюватись, по-іншому мислити й діяти та оновлювати власний творчий потенціал. Цілком ймовірно найближчими роками ситуативна методика стане домінуючою. Але вже в наш час в її розвитку спостерігається поєднання накопиченого міжнародного досвіду з національною методичною специфікою.

Висновки

1. Цінність кейс-технології полягає в тому, що вона одночасно відображає не тільки практичну проблему, а також актуалізує певний комплекс знань, який необхідно засвоїти при вирішенні цієї проблеми.
2. Цей метод не потребує великих матеріальних і часових витрат й допускає варіативність навчання. Проблемна ситуація може бути висвітлена як при вивченні нової теми у викладенні теоретичного матеріалу, так і може використовуватися з метою узагальнення та систематизації матеріалу.

Перспективи подальших досліджень. Кейс-метод навчає студента аналізу та синтезу при роботі з інформацією, працювати у професійній групі та колегіального підходу вирішення задач. Метод дозволяє об'єктивно оцінити знання, практичні навички, професійні вміння студентів, розвиває клінічне мислення кожного окремого студента, виходячи із його власного інтелектуального потенціалу. Тому є досить актуальним і подальше впровадження даного методу у навчальному процесі.

References

1. Surmin YuP. *Metod analizu sytuatsiy (Case study) ta yoho navchalni mozhyvosti. Hlobalizatsiya i Bolonskyi protses: problemy i tekhnolohiyi* [Method of analysis of situations (Case study) and yoga learning ability. Globalization and the Bologna process: problems and technologies]. Monohrafia. K: MAUP; 2005. [Ukrainian]
2. Filonenko MM. Psykholoho-pedahohichna hotovnist vykladacha VMNZ v innovatsiynykh umovakh osvity [Psychological and pedagogical readiness of the VMNZ worker in innovative minds of enlightenment]. *Humanitarnyi visnyk*. 2012;27(II/35);333-339. [Ukrainian]
3. *Pedahohika vyshchoi shkoly. Metod keysiv (vyrishennya praktychnykh problem)* [Pedagogy of the higher school. Case method (practical problem solving)]. [Ukrainian]. Available from: <http://pidruchniki.com/18380828/pedagogika/mikrovikladannya>
4. Sydorenko O, Chuba V. *Sytuatsiyna metodyka navchannya: teoriya i praktyka* [Situational training methodology: theory and practice]. K: Tsentri innovatsiy ta rozvytku; 2001. [Ukrainian]
5. Skrynnyk ZE. *Psykhohiia i pedahohika. Provedennya indyvidualnoho zanyattya za metodom analizu konkretnykh navchalnykh sytuatsiy (case study)* [Psychology and Pedagogy. Carrying out an individual study for the method of analyzing specific initial situations (case study)]. Navch-metod posib. Lviv: LIBS UBS NBU; 2012. 145 s. [Ukrainian]
6. Crowe S, Cresswell K, Robertson A, Huby G, Avery A, Sheikh A. The case study approach. *BMC Med Res Methodol*. 2011 Jun. 27;11:100. doi: 10.1186/1471-2288-11-100
7. McMahon MA, Christopher KA. Case study method and problem-based learning: utilizing the pedagogical model of progressive complexity in nursing education. *Int J Nurs Educ Scholarsh*. 2011 Aug 19;8:Article 22. doi: 10.2202/1548-923X.2275
8. Taylor R, Thomas-Gregory A. Case study research. *Nurs Stand*. 2015 Jun 10;29(41):36-40. doi: 10.7748/ns.29.41.36.e8856

UDC 378.147.018.43:616

Application of the Case Study Method in the Teaching of Clinical Disciplines under the Conditions of Distance Education

Reva T. V., Reva V. B., Trefanenko I. V.,
Shuper V. O., Shumko G. I.

Abstract. *The purpose of the study* was to determine the feasibility of using the Case study method in teaching clinical disciplines to students of a medical university, its advantages, problems and the value of using it in an online format.

Results and discussion. Studying in medical higher education institutions has always been quite challenging and requires the involvement of various student reserves. The COVID-19 pandemic and martial law in Ukraine has brought many changes to the life of society in general and the educational process in particular. Medical students lost the opportunity to gain clinical experience, as the entire educational process was transferred to an online format. The Case study method in teaching clinical disciplines has become extremely effective in this situation. The Case study method or method of situational exercises makes it possible to bring the learning process closer to the real practical activities of specialists.

The Case study method is based on the concept of developing mental abilities. The essence of the method is the use of specific cases (clinical situations, disease histories, the texts of which are called “cases”) for joint analysis, discussion or decision-making by students from a certain section of training in the discipline “Internal Medicine” or “Surgery”. The value of the Case study method lies in the fact that it simultaneously reflects not only a practical problem, but also actualizes a certain set of knowledge that must be mastered when solving this problem, and also successfully combines educational and analytical activities.

The educational tasks of the Case study method consist in acquiring the skills of using theoretical material to analyze practical problems; in the formation of skills for assessing the situation, choosing and organizing the search for basic information for formulating a clinical diagnosis; in the development of the ability to formulate questions and requests; in the development of skills to develop multivariate approaches to the implementation of an action plan for diagnosis and treatment; in the formation of the ability to independently make decisions in conditions of uncertainty; forecasting ways of development of clinical situations.

For the effective use of the Case study method, it is necessary to create special conditions: ensuring a sufficiently high complexity of the clinical problem that students need to solve; creation by the teacher of a logical series of questions that motivate students to search for the truth; creation of an atmosphere of psychological comfort in the classroom, which should facilitate students' free expression of their thoughts without fear of making mistakes; devoting special time to thinking about ways to solve the problem. A student who is

preparing to discuss a case in the classroom must study the facts, draw conclusions from these facts, evaluate alternatives for actions in a given situation and make a choice in favor of one or another plan of action.

Conclusion. Changes in life in the modern world also require changes in the purpose of modern education. The value of the Case study method is that it simultaneously reflects not only a practical problem, but also actualizes a certain set of knowledge that must be mastered when solving this problem

Keywords: interactive learning, Case study method, distance learning.

ORCID and contributionship:

Tatiana V. Reva : 0000-0002-7047-5795 ^{B,D,F}

Volodymyr B. Reva : 0000-0003-1921-5776 ^{E,F}

Iryna V. Trefanenko : 0000-0002-7751-9412 ^{B,C}

Vira O. Shuper : 0000-0001-9881-1757 ^{B,E}

Halyna I. Shumko : 0000-0002-2087-9396 ^{A,E}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Tatiana V. Reva

Bukovinian State Medical University,
Department of Internal Medicine, Clinical Pharmacology and Occupational Disease
255-A, Russka St., apt. 100, Chernivtsi 58023, Ukraine
tel: +380509584911, e-mail: tetyana.reva@gmail.com

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

Стаття надійшла 27.08.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.172

УДК 796(077.5+015.6)+612.3

Босенко А. І.¹, Орлик Н. А.¹,

Топчій М. С.¹, Донець І. О.²

ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ АДАПТАЦІЙНИХ РЕАКЦІЙ ПРИ ФІЗИЧНИХ НАВАНТАЖЕННЯХ ДІВЧАТ НА ОКРЕМИХ ЕТАПАХ ОНТОГЕНЕЗУ

¹Державний заклад «Південноукраїнський національний педагогічний університет
імені К. Д. Ушинського», Одеса, Україна

²Академія Державної пенітенціарної служби,
Чернігів, Україна

Мета – спираючись на дані динаміки частоти серцевих скорочень проаналізувати особливості адаптаційних реакцій організму дівчат на окремих етапах онтогенезу.

Матеріал і методи. Обстежені дівчата чотирьох вікових груп від 7 до 22 років за умов виконання оригінальної моделі дозованого пилкоподібного фізичного навантаження. Використані методи теоретичного аналізу й узагальнення наукової та методичної літератури, анкетування, антропометрія, усне опитування щодо загального самопочуття обстежуваних, велоергометрія, артеріальна тонометрія, електрокардіографія, варіаційна пульсометрія, статистичні методи обробки результатів досліджень.

Результати. Отримано оригінальні дані, що базуються на використанні новітньої комплексної методології, яка вперше розроблена та апробована в ДЗ «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського». За антропометричними показниками обстежені дівчата достовірно не відрізнялися від своїх одноліток за нормативами Одеського регіону. Особливості динаміки частоти серцевих скорочень при пилкоподібних фізичних навантаженнях (за старою попередньою термінологією – за замкнутим циклом) характеризуються підвищенням економізації й удосконаленням регуляції системи кровообігу і виражаються у зменшенні пульсової реакції у різні фази роботи, відносній стабілізації інерційності системи у відповідь на зміну напрямку навантаження, посиленні з віком вираженості вагусних і холінергічних впливів у регуляції екстракардіальної функції, що забезпечує вищий рівень працездатності у більш старших дівчат ($p < 0,001$). За цих умов при стабільно однаковій у всіх вікових групах ($p > 0,05$) середній частоті серцевих скорочень за весь період тестування пульсова вартість виконаної роботи зростала у 2,65 рази ($p < 0,001$) з

476,36 $\pm$ 26,46 ударів у 7–8 років до 1262,21 $\pm$ 50,79 скорочень у 21–22 роки. З метою поширення методики і впровадження в практику розроблено орієнтовні нормативні таблиці щодо функціональних можливостей обстеженого контингенту дівчат 14–15 років.

Висновки. Встановлено, що із завершенням біологічного, зокрема статевого, дозрівання дівчат, реакції забезпечуючих та регуляторних систем на пилкоподібні навантаження набувають більшої адекватності. Це відображується в тому, що з віком динаміка частоти серцевих скорочень обстежених дівчат впродовж тестування характеризується зменшенням її вихідних значень, реактивності, ступеню приросту у відповідь на підвищення потужності навантаження, встановленням діапазону інертності та кращим поточним відновленням. Отримані дані з фізичної працездатності як інтегрального критерію функціональних можливостей свідчать про її зростання у дівчат з віком ($p < 0,001$) та вдосконалення механізмів мобілізації резервів адаптації. Підтверджено інформативність та відповідність вимогам стандартизації тесту з пилкоподібною зміною потужності навантаження та показників ЧСС протягом його виконання за умов їх індивідуальної оцінки.

Ключові слова: дівчата різного віку, онтогенез, фізичні навантаження, частота серцевих скорочень, адаптаційні реакції.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота виконана згідно з планами науково-дослідних робіт кафедри біології і охорони здоров'я Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського» «Системна адаптація до фізичних і розумових навантажень на окремих етапах онтогенезу людини» (№ державної реєстрації 0109U000206), «Адаптація дітей і молоді до

навчальних та фізичних навантажень (юнаки 17–21 років)» (№ державної реєстрації 0114U007158), «Оцінка індивідуального здоров'я та підвищення адаптаційних можливостей дітей і молоді засобами здоров'язбережувальних освітніх технологій» (№ державної реєстрації 0120U002012).

Вступ. Проведений аналіз сучасних літературних джерел з обраної теми досліджень свідчить про подальші демографічну кризу та зниження рівня здоров'я підлітків і молоді України та інших держав [1, 2, 3]. У нашій державі на етапі реформування освітянської та медичної сфери такі чинники, як карантинні заходи у зв'язку із пандемією COVID-19 та введення воєнного стану у відповідь на військову агресію Російської Федерації, поглибили усі проблеми щодо формування стану здоров'я зростаючого покоління.

На сьогодні у світі, зокрема в Україні, загострилися, як мінімум три аспекти демографічної кризи. По-перше, спостерігається зростання віку осіб з першим народженням дитини, погіршення репродуктивного здоров'я молоді [4–9]. До того ж, збільшується кількість народжених дітей із різними вадами, які, не виключено, формуються під впливом тератогенних чинників ще у пренатальному періоді. Водночас рівень медико-біологічного забезпечення цієї категорії осіб потребує суттєвого покращення.

По-друге, велике занепокоєння у фахівців викликає факт зростання біологічного віку сучасної молоді порівняно із календарним (хронологічним), що характеризує процес старіння населення України взагалі та дітей молодшого шкільного віку, підлітків та молоді, зокрема. Означена тенденція відмічається уже у школярів початкових класів, не кажучи про старших учнів, студентську молодь і осіб 1-го зрілого віку. Так, за даними джерел наукової літератури, біологічний вік дітей 7–8 років більше паспортного на 1,5–2,0 роки з невеликою статеву різницею. Надзвичайно високу різницю між біологічним та паспортним віком для підростаючого покоління наводять Н. Фединак, Б. Мицкан [5]. Проблема залишається скрутною й у представників студентства – ця різниця становить 10–15 і більше років. Достатньо гостро цей феномен виявляється також у осіб 1-го зрілого віку – періоду оптимальної репродуктивної активності, які старші за біологічним від 3 до 17 років [10–14].

По-третє, за даними світової наукової літератури, на сьогодні спостерігається виражена загрозлива тенденція щодо падіння інтелектуального рівня розвитку сучасної молоді [15–17]. Прогнозується, що у ближчі 1000 років зниження інтелекту людини досягне рівня дебілізму. В Україні, на жаль, означена проблема також виявлялася протягом останнього десятиріччя. Особливо слід

відзначити роботи і дискусійні виступи професора Г. Л. Апанасенка, який у роботі «Биологическая деградация HOMO SAPIENS: пути противодействия» та ін., одним із перших б'є на спалах з цього приводу [15].

Резюмуючи вищенаведене, зазначимо, що всі аспекти проблеми здоров'я і профілактики захворювань є ланками одного ланцюжка, який починає формуватися ще у пренатальному періоді і прогресує на подальших етапах онтогенезу, й що вони у теперішній час занадто загострилися, є актуальними і потребують глибокого вивчення.

Головна роль в забезпеченні адекватних процесів адаптації організму молодого покоління до умов сьогоденної життєдіяльності належить серцево-судинній системі (ССС). Одним із популярних екстракардіальних показників є частота серцевих скорочень (ЧСС), яка тісно пов'язана із віком, статтю, рівнем рухової активності, а її динаміка – з впливом зовнішніх та внутрішніх чинників, зокрема, фізичного навантаження. Досліджень, присвячених вивченню стану СССР за умов різноманітних інформаційних навантажень, проведено чимало [9, 18, 20, 21], але водночас відчувається потреба у результатах досліджень вікової динаміки адаптаційних можливостей дітей і молоді в онтогенезі, особливо за умов основного виду діяльності – освітньої. Останні дані свідчать, що навчання в школі і закладах вищої освіти обумовлює недостатню рухову активність, викликає різні порушення здоров'я у майже 95% молоді [10, 13, 22–25]. Особливо важливі подібні дослідження серед осіб жіночої статі на різних етапах онтогенезу, оскільки саме в періоди раннього онтогенезу, пубертатного та постпубертатного росту і розвитку найчастіше виникають негативні зміни в організмі, що знижують розумову і фізичну працездатність, обмежують адаптацію до навчальної і майбутньої трудової діяльності [11, 20, 26–28]. Оцінка стану здоров'я у функціональній діагностиці забезпечується проведенням спеціальних проб і тестів, іноді комплексних, з використанням фізичних навантажень різної модальності, з реєстрацією низки критеріїв, як-от артеріальний тиск, частота дихання, ЧСС та ін. Однак, необхідно зауважити, що до інформативності і об'єктивності ЧСС існують суперечливі відношення: з одного боку, цей критерій набув широкої популярності у любителів і професіоналів фізичної культури і спорту, з іншого – висловлюються думки щодо необхідності обережного відношення до ЧСС як критерію оцінки впливу різних чинників, зокрема, фізичних вправ, особливо за умов групових занять [18, 21, 26, 29, 30]. Останнє спонукає до досліджень адаптаційних процесів дітей і молоді саме з використанням

екстракардіального показника – частоти серцевих скорочень.

Мета дослідження – спираючись на дані динаміки частоти серцевих скорочень проаналізувати особливості адаптаційних реакцій організму дівчат на окремих етапах онтогенезу.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження проводилося на кафедрі біології і охорони здоров'я Державного закладу «Південноукраїнський національний педагогічний університет імені К. Д. Ушинського» в лабораторії вікової фізіології спорту імені Т. М. Цонєвої з дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964–2013 рр.), наказів МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 944 від 14.12.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Обстежені дівчата п'яти вікових груп [I (7–8 років), $n=31$; II (11–12 років), $n=29$; III (14–15 років), $n=28$; IV (17–18 років), $n=23$; V (21–22 років), $n=25$] за умов виконання дозованого пілкоподібного фізичного навантаження. Кожну учасницю особисто поінформовано щодо обов'язків та прав і можливості завершити дослідження у будь-який момент його проведення без наслідків та пояснення причин своїх дій. Батьки неповнолітніх дітей надали письмову згоду на проведення обстеження.

Дослідження проводилося в стандартних умовах, у першій половині дня, в спеціальному екранованому приміщенні – камері, що забезпечена вентиляцією та кондиціонером, які підтримували оптимальну сталу температуру та склад повітря. В приміщенні камери обстежений був звільнений від побічного впливу сторонніх звуків і світла, прилади – захищені від електромагнітних полів та мережевих перешкод.

Попередньо проведені анкетування, антропометрія, безпосередньо перед початком тестування проводилося усне опитування загального самопочуття обстежених, реєструвалися показники артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, варіабельності серцевого ритму, за даними електрокардіографії, перед початком тестування, на індивідуальній вершині навантаження, в кінці навантаження і на п'ятій хвилині відновлення.

Визначення ступеню статевго розвитку дівчаток пубертатного віку, як це допускається в дослідженнях, в задачу яких не входить точна характеристика гормонального профілю, забезпечувала лікарка з великим досвідом подібних обстежень. Використаний метод статевої формули, за яким встановлювалися стадії розвитку основних вторинних статевих ознак, а саме: стадій розвитку молочних залоз, оволосіння пахових впадин та

лобка. Становлення менструальної функції відмічалось тільки за констатацією відсутності або наявності менструацій (Me+, Me–). В основу оцінювання покладена широко розповсюджена шкала J. Tanner [31, 32].

Всі дослідження проводилися при позитивній оцінці самопочуття.

В якості м'язової роботи обстежені виконували педалювання з частотою у 60 об/хв на велоергометрі ВЕД-12, при якому потужність навантаження змінювалася з постійною швидкістю (33 Вт/хв) – спочатку підвищувалася від нуля до певного рівня частоти серцевих скорочень ($ЧСС=150–155$ уд/хв), а потім з тією ж швидкістю знижувалася до нуля (Давиденко Д. М. і співавт. [33]).

Вважаємо, що подання фізичного навантаження, яке попередньо мало назву «за замкнутим циклом» доречно було би змінити на «пілкоподібне», оскільки динаміка потужності навантаження відбувалася саме за цією моделлю (з реверсом). Термін «замкнутий цикл» використовувати по відношенню до змін ЧСС, динаміка залежності якої від потужності навантаження в процесі тестування реєструвалася у вигляді так званої петлі гістерезису, яка комплексно характеризує адаптивні можливості організму (рис. 1).

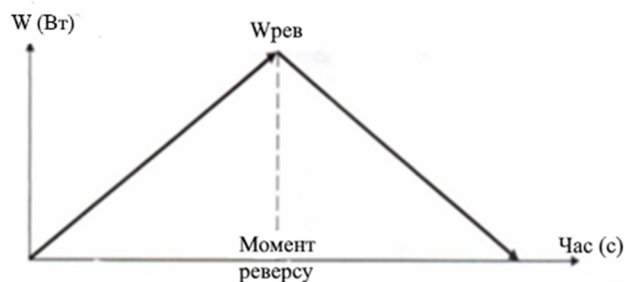


Рис. 1 – Схема зміни потужності навантаження при пілкоподібній моделі її реалізації. $W_{рев}$ відповідає ЧСС, рівній 150–155 уд/хв

Отже, ця методика, на відміну від тестів PWC_{170} , синусоїдальних, сходинкових, безперервних та інших моделей, дозволяє інтегрально визначити низку показників фізичної працездатності, серцево-судинної системи, стан та особливості регуляторного та енергетичного забезпечення адаптаційних реакцій організму. Вона розцінюється як більш інформативна, яка займає менше часу і не вимагає високого напруження забезпечуючих і регуляторних систем. Методику Д. М. Давиденка і співавт. [33] модернізовано і покладено на комп'ютерну основу [34], завдяки чому підвищилася оперативність і об'єктивність досліджень, з'явилася можливість архівування та аналізу матеріалів.

Результати дослідження оброблені з використанням пакета аналізу даних програми Microsoft Excel і SPSS 20.0. Для кожного критерію визначали середню арифметичну (M), середнє квадратичне відхилення (σ), помилку середньої арифметичної (m), показник розсіювання (розкиду, R) коефіцієнт варіації (V). У визначенні достовірності відмінностей характеристик обстежуваних незалежних вибірок з нормальним розподілом використовувався t -критерій Стюдента, з ненормальним – критерій Мана-Уїтні [35, 36].

Результати дослідження та їх обговорення. В дослідженнях взяли участь 136 дівчат віком від 7 до 22 років. Обстежені не займалися жодним видом спорту, не відвідували спортивні гуртки та фітнес клуби, їх фізична активність полягала у заняттях з фізичного виховання в закладах освіти, що передбачені навчальним планом. За останнім медичним оглядом дівчата були практично здорові. Із настанням менархе обстежені мали регулярний менструальний цикл тривалістю 28–32 дні, не мали операцій та травм, не приймали контрацептиви і ліки, які будь-яким чином впливали б на їх функціональні можливості.

За антропометричними показниками обстежені дівчата достовірно не відрізнялися від своїх одноліток Одеського регіону [9, 18, 20, 26, 28, 37].

Група показників ЧСС в процесі навантажувального тестування була прийнята за основну для вирішення поставленої мети. Динаміку частоти серцевих скорочень оцінювали за 7 показниками (рис. 2): частота серцевих скорочень початкова (ЧССпоч, уд/хв), яка реєструвалася на перших секундах роботи, коли потужність навантаження ще була нульовою; частота серцевих скорочень порогова (ЧССпор, уд/хв) – визначалася в момент виходу організму з перехідної фази впрацювання на ізоакселераційну фазу.

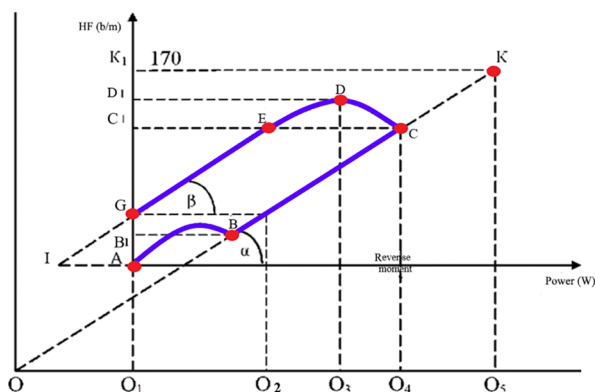


Рис. 2 – Схема динаміки частоти серцевих скорочень при піллоподібній моделі тестування (за [33] доопрацьований [34]), де: А – ЧСС вихідна, В – ЧСС порогова, С – ЧСС реверсу, D – ЧСС максимальна, G – ЧСС виходу з навантаження

Частота серцевих скорочень на реверсі навантаження (ЧССрев, уд/хв) відповідала моменту зміни потужності навантаження в сторону зменшення; частота серцевих скорочень максимальна (ЧССмах, уд/хв) – найбільшій частоті серцевих скорочень у перехідній фазі відновлення після реверсу; частота серцевих скорочень виходу з навантаження (ЧССвих, уд/хв) реєструвалася в момент закінчення тестування; частота серцевих скорочень середня (ЧССсрд, уд/хв) характеризувала середнє значення пульсу впродовж всього тестування; пульсова ва́ртість ($L_{\text{пульс}}$, уд) – загальну кількість ударів серця за весь період велоергометричного тестування.

Із семи показників групи фізичної працездатності використано тільки один – загальний час виконаної велоергометричної роботи – Тзаг (хв).

За віковою фізіологічною періодизацією дівчат І групи знаходилися на межі першого та другого дитинства. ІІ і ІІІ групи відповідали початковому і кінцевому періодам статевго дозрівання, відповідно. Аналіз отриманих даних статевго дозрівання дівчаток показав, що в представленому віці обстежені знаходилися на різних стадіях розвитку. Порівняльний аналіз даних статевго дозрівання дівчаток підліткового віку Одеського регіону виявив найбільш бурхливі пубертатні процеси у 12–13 років. Встановлено, що на першій стадії статевго дозрівання знаходилося 25,6 %, на другій – 51,2 %, третьої стадії статевго розвитку досягли 23,2 % обстежених дітей. Проведені дослідження свідчать про те, що відсутність менструального циклу у дівчаток віком 12–13 років спостерігалася в 42,9 % випадків. Школярки, у яких вже відбулися 1–2 менструації на момент огляду, становили – 11,9 %. Приблизно у такої самої кількості обстежених проходили нерегулярні менструальні кровотечі – 14,3 %. Регулярний менструальний цикл встановився у 30,9 % дівчаток. Під час опитування виявилось, що у деяких школярок менархе розпочалося ще в 11 років 3 місяці. Початок менструацій у дівчаток раніше, ніж 12 років вважається фізіологічно раннім, а після 14 років – пізнім. За даними І. Р. Бариліака і співавт. [37], середній вік появи менархе у дівчаток України становить 12 років 7 місяців ($12,64 \pm 1,19$). Тож у обстежених нами дівчаток підліткового періоду відмічалось випередження термінів першої Ме на 11–15 місяців (30,9 %) порівняно з середніми показниками по Україні, що характерно для мешканців південних регіонів [5–7, 13, 39–41].

Отже, дівчатка знаходилися в періоді активного статевго дозрівання, посилені приросту маси та довжини тіла. Для цього періоду характерні значні функціональні зрушення у більшості систем організму. В 15 років практично всі обстежені

дійшли дефінітивного рівня статевого дозрівання та мали регулярний менструальний цикл тривалістю 28–32 дні.

За умовами тестування час зміни напрямку зростання потужності навантаження залежав від швидкості приросту пульсу до ЧСС_{рев} у

150–155 уд/хв. Результати дослідження свідчать, по-перше, про зростання з віком пульсової межі здійснення реверсу, по-друге, – про прогресивне збільшення потужності реверсу і, відповідно, загальної працездатності як інтегрального критерію функціональних можливостей організму (табл. 1).

Таблиця 1 – Динаміка серцевих скорочень дівчат різних вікових груп при пілкоподібній моделі подання навантаження ($M \pm m$)

Показники \ Групи	I (7–8 років), n=31	II (11–12 років), n=29	III (14–15 років), n=28	IV (17–18 років), n=23	V (21–22 років), n=25
Тзаг, хв	3,40±0,19	6,38±0,23*	7,69±0,26*	8,69±0,37 [▲]	<u>9,71±0,46</u>
ЧСС _{поч} , уд/хв	115,72±3,41	102,78±2,11 [#]	97,31±2,36	89,41±2,57 [▲]	<u>88,71±3,61</u>
ЧСС _{спор} , уд/хв	124,44±2,69	107,00±2,11*	100,82±1,93 [▲]	96,92±1,97	<u>95,71±3,37</u>
ЧСС _{рев} , уд/хв	154,9±0,63	153,45±0,91	153,35±1,02	153,10±0,61	155,21±0,86
ЧСС _{стах} , уд/хв	161,76±1,02	159,14 ±1,14	157,04±1,16	156,85±0,48	159,71±0,78 [▼]
ЧСС _{свих} , уд/хв	131,16±1,67	121,44±3,26 [#]	119,89±2,29	122,77±1,75	<u>113,4±3,06[▲]</u>
ЧСС _{срд} , уд/хв	143,12±0,96	131,29±1,33*	132,29±1,24	131,51±1,19	130,14±1,65
Лпульс, уд	476,36±26,46	848,2±23,53*	1020,79±34,06*	1173,00±43,68*	<u>1262,21±50,79</u>

Примітки: * – $p < 0,001$, [#] – $p < 0,002$, [▼] – $p < 0,01$, [▲] – $p < 0,05$ до попередньої групи; підкреслене – $p < 0,001$ між групами V і I

Від 7 до 22 років час роботи із зміною потужності за пілкоподібною схемою зріс у 2,86 рази (185,6 %) з 3,40±0,19 до 9,71±0,46 хвилин ($p < 0,001$). У цей період найбільші прирости працездатності відмічалися від 7–8 до 11–12 років – на 87,65 % ($p < 0,001$), що логічно узгоджується із даними про вікові особливості сенситивного розвитку більшості фізичних якостей дівчат [19, 26, 29, 30, 38].

Менші темпи приросту працездатності, як видно з даних, наведених на **рисунку 3**, фізичною основою якої є витривалість, а фізіологічною – аеробні механізми енергозабезпечення, спостерігаються на подальших етапах онтогенезу, набуваючи мінімальних позитивних зрушень від кінця пубертатного до кінця юнацького періоду (11,73–20,53 %, $p < 0,05–0,001$).

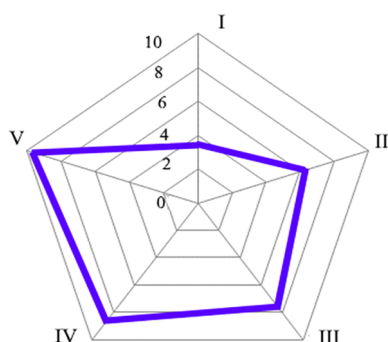


Рис. 3 – Модельні групові характеристики фізичної працездатності (Тзаг, хв) дівчат різного віку при пілкоподібному поданні навантаження: I – 7–8 років, II – 11–12 років, III – 14–15 років, IV – 17–18 років, V – 21–22 років

Встановлений факт підтверджує відомості вікової фізіології та фізіології фізичного виховання і спорту щодо стабілізації і навіть зниження функцій кисневозабезпечуючих систем, а з цим і витривалості, у нетренованих дівчат після пубертатного періоду [15, 18, 38].

Динаміка показників ЧСС носила різноспрямований характер в залежності від етапу велоергометричної роботи та особливостей, які відбивали. Так, обстежені дівчатка I групи досягли моменту реверсу приблизно за 1,7 хв, а на все тестування витратили майже 3,5 хвилини. На перших секундах роботи у положенні сидіння на велоергометрі визначали ЧСС початкову, яка становила близько 115–118 уд/хв, і характеризувала реакцію пульсу на початок роботи, при якому, як зазначалося вище, потужність її ще дорівнювала нулю і, відповідно, опір на педалях був відсутній. Однак значення ЧСС_{поч} були на 15–25 відсотків більшими порівняно із станом оперативного спокою ($p < 0,001$). Зауважимо, що з віком ЧСС_{поч} достовірно зменшувалася з 115,72±3,41 до 88,71±3,61 скорочень у хвилину ($p < 0,001$), однак зрушення по відношенню до значень у стані спокою практично коливалися в одному діапазоні.

Порогова ЧСС характеризує початок ізоаксераційної фази тестування і є, на думку авторів методики [33], відносно стабільним показником для кожного індивіду, незалежно від її вихідної величини. В наших дослідженнях це положення не вивчалось, оскільки таке завдання не ставилося, а його вирішення потребує тривалих лонгітюдних обстежень, які становлять перспективу

подальших наукових розробок. В онтогенезі порогова ЧСС проявляє тенденцію до зниження (від 124 уд/хв у віці 7–8 років до 96 уд/хв у 21–22 роки, $p < 0,001$), що закономірно відбиває становлення регуляторних систем, зростання впливу блукаючого нерва і обумовлює більшу працездатність, резерв змін пульсу від порогового до реверсу (рис. 4).

Подальше виконання роботи характеризується лінійним зростанням пульсу при поступовій зміні потужності навантаження (33 Вт/хв). Тому висхідна сторона петлі гістерезису одержала назву «ізоакселераційної фази», яка закінчується досягненням значень пульсу реверсу (ЧССрев), після чого здійснюється поворот навантаження в сторону зменшення потужності (реверс). ЧССрев визначалася умовами тестування і бажанням запобігти напруженню системи кровообігу і організму в цілому, по факту не відрізнялася по групах і становила 153–155 уд/хв ($p > 0,02–0,05$), що забезпечувало стандартність тестування.

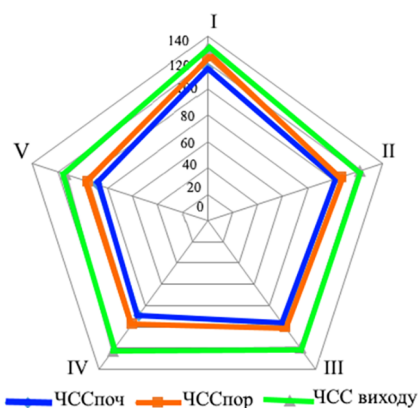


Рис. 4 – Модельні групові характеристики динаміки ЧСС дівчат різного віку при пілкоподібному поданні навантаження: I – 7–8 років, II – 11–12 років, III – 14–15 років, IV – 17–18 років, V – 21–22 років

В абсолютних значеннях ЧССмах в обстежених групах дівчат мала недостовірну різницю і коливалася в межах 157–162 уд/хв. Ступінь приросту пульсу відносно ЧССрев становив 2,80–4,39 %, найбільше (достовірне) зрушення якого після повороту навантаження відмічалася у обстежених I групи, а найменше – в V групі обстежених, що свідчить про обмеження амплітудних значень інерційності ЧСС у 3–4 удари. Зауважимо, що в попередніх дослідженнях [9, 18, 20, 26, 42] нами встановлено позитивну кореляцію між часом зростання ЧСС після реверсу навантаження (інертністю) і об'ємом виконаної роботи. Особливо інертність регуляторних систем виражена у висококваліфікованих спортсменів веслувальників, які тренувалися на витривалість та показали найвищу працездатність [42].

Швидкість і ступінь поточних відновних процесів в період зниження потужності навантаження до нуля характеризувалися показником ЧСС виходу, яка, як правило, не досягала початкових значень і становила 115–130 уд/хв. Показано, що в старших вікових групах за умов виконаної більшої за часом і об'ємом фізичної роботи пульс в момент закінчення тестування був достовірно менший – $113,4 \pm 3,06$ в 21–22 роки проти $131,16 \pm 1,67$ уд/хв – у 7–8 років ($p < 0,001$). Це відбиває відому закономірність щодо удосконалення процесів реституції з віком і тренуваністю [38, 42] та корелює із показниками середнього пульсу впродовж всього тестування, достовірно більшими величинами пульсової вартості роботи, а отже, і значнішими функціональними можливостями.

Висловлене також підтверджує аналіз зрушень (недовідновлення) ЧСС виходу із навантаження відносно початкового пульсу в обстежених групах, який вказує на тенденцію до їх зменшення з віком з 37 % до 13 % (відповідно, у I та V групах). Подібна динаміка відновних процесів може відбивати більш швидку ліквідацію кисневого боргу, який міг утворитися під час роботи, особливо у молодших дівчат із незрілими системами аеробного забезпечення м'язової діяльності [18, 38].

Отже, вікові особливості в динаміці ЧСС при фізичних навантаженнях за пілкоподібною моделлю характеризуються меншими значеннями ЧСС початкової, ЧСС порогової, ступенем зрушення ЧСС після реверсу, встановленням відносно стабільних середньої і максимальної ЧСС та інерційності регуляторних систем, що свідчить про підвищення вагусних і холінергічних впливів в регуляції екстракардіальної функції, яка забезпечує більш економічний її рівень, і відповідно, вищу фізичну працездатність.

З метою популяризації методики і впровадження в практику результатів дослідження розроблені орієнтовні нормативні таблиці щодо функціональних можливостей дівчаток 14–15 років, які демонструють можливість і необхідність подібних розробок відносно іншого жіночого контингенту та представників чоловічої статі з урахуванням віку, рівня фізичної підготовленості, виду основної діяльності тощо (табл. 2).

В основу градації рівнів сформованості адаптаційних можливостей покладено принцип сигмальних відхилень в межах $M \pm 1\sigma$, за якою визначаються п'ять рівнів. В залежності від поставлених завдань можлива побудова оціночних таблиць із 7 (семи) рівнів з використанням $M \pm 0,5\sigma$ [35, 36]. Аналогічні таблиці можуть бути розроблені з інших інформативніших критеріїв адаптаційних можливостей в залежності від статі, віку і фізичної підготовленості.

Таблиця 2 – Орієнтовні нормативні значення показників динаміки частоти серцевих скорочень дівчаток 14–15 років за умов тестування за пилкоподібною моделлю зміни потужності навантаження (n=28)

Показники \ Рівні	Низький від M-2σ до M-3σ	Нижче за середній від M-1σ до M-2σ	Середній M±1σ	Вище за середній від M+1σ до M+2σ	Високий від M+2σ до M+3σ
ЧСС вих, уд/хв	61,27–73,27	73,28–85,28	85,29–109,32	109,33–121,34	121,35–133,35
ЧСС пор, уд/хв	70,13–80,33	80,34–90,57	90,58–111,06	111,07–121,30	121,31–131,51
ЧСС мах, уд/хв	138,62–144,76	144,77–150,89	150,90–163,17	163,18–169,30	169,4–175,53
ЧСС виходу, уд/хв	83,42–95,57	95,58–107,73	107,74–132,05	132,06–144,21	144,22–156,38
ЧСС сер, уд/хв	112,67–119,20	119,21–125,74	125,75–138,82	138,83–145,36	145,37–151,91
Пульсова вартість – L, уд.	480,17–660,37	660,38–840,57	840,58–1200,99	1201,0–1381,19	1381,20–1561,41

Висновки

1. Встановлено, що із завершенням біологічного, зокрема статевого дозрівання дівчат, реакції забезпечуючих та регуляторних систем на пилкоподібні навантаження набувають більшої адекватності. З віком динаміка частоти серцевих скорочень обстежених дівчат впродовж тестування характеризується зменшенням її вихідних значень, реактивності, ступеню приросту у відповідь на підвищення потужності навантаження, встановленням діапазону інертності та кращим поточним відновленням.
2. Отримані дані з фізичної працездатності, як інтегрального критерію функціональних можливостей, свідчать про її зростання у дівчат з віком та вдосконалення механізмів мобілізації резервів адаптації. Від 7 до 22 років час роботи із зміною потужності за

пилкоподібною схемою зріс у 2,86 рази (на 185,6 %) з $3,40 \pm 0,19$ до $9,71 \pm 0,46$ хвилин ($p < 0,001$).

3. Підтверджено інформативність та відповідність вимогам стандартизації тесту з пилкоподібною зміною потужності навантаження та показників ЧСС протягом його виконання за умов їх індивідуальної оцінки. Розроблені орієнтовні нормативні таблиці щодо оцінки функціональних можливостей дівчаток 14–15 років.

Перспективи подальших досліджень полягають у необхідності подібних розробок відносно інших контингентів дівчат та представників чоловічої статі з урахуванням віку, рівня фізичної підготовленості, виду основної діяльності тощо, у підготовці орієнтовних нормативних таблиць щодо оцінки функціональних можливостей, за даними усіх обстежених груп.

References

1. Tsvirka O. Chyselnist naselennya Ukrainyyni sodayni pidrakhuvaty demografy [Demographers calculated the population of Ukraine today]. Available from: <https://lenta.ua/chyselnist-naselennya-ukrayini-sodayni-pidrakhuvaty-demografi-126634/> [Ukrainian]
2. Tsvirka O. Pro katastrofichne skorochennya naselennya Rosiyi vidzvituvav Rosstat [About the catastrophic rapid population of Russia according to Rosstat]. Available from: <https://lenta.ua/pro-katastrofichne-skorochennya-naselennya-rosiyi-vidzvituvav-rosstat-123027/> [Ukrainian]
3. Tsvirka O. Naselennya KNR mozhe pochaty zmeshuvatsya protyagom p'yaty rokiv [China's population may begin to decline within five years]. Available from: <https://lenta.ua/naselennya-knr-mozhe-pochaty-zmeshuvatsya-protyagom-pyati-rokiv-122945/> [Ukrainian]
4. Lazurenko VV, Starkova IV, Lyashchenko OA, Alyeksyeveva OS. Endokrynni porushennya reproduktyvnoyi systemy zhinok pry gipokineziyi u riznomanitni vikovi periody [Endocrine disorders of the reproductive system of women with hypokinesia in various age periods]. *Materialy naukovopraktychnoyi konferentsiyi z mizhnarodnoyu uchastyu "Dosyagnennya ta perspektyvy eksperymentalnoyi i klinichnoyi endokrynologiyi (Devyatnadsyati Danylevski chytannya)". Kharkiv: Instytut problem endokrynnoyi patologiyi im VYa Danylevskogo NAMN Ukrainy, 27–28 lyutogo 2020 r.* 2020. s. 96–97 [Ukrainian]
5. Dynnik VO. Osoblyvosti statevogo rozvytku suchasnykh divchatok: svitovi ta ukrayinski tendentsiyi [Features of the sexual development of modern girls: world and Ukrainian trends]. *Ukrayinsky zhurnal dytyachoyi endokrynologiyi.* 2020;1:1–26. [Ukrainian]. doi: 10.30978/UJPE2020-1-26
6. Lowe M, Sagnia PhIG, Awolaran O, Mongbo YAM. Sexual and reproductive health of adolescents and young people in the Gambia: a systematic review. *Pan Afr Med J.* 2021;40:221. PMID: 35145583. PMCID: PMC8797051. doi: 10.11604/pamj.2021.40.221.25774

7. Mazur A, Brindis CD, Decker MJ. Assessing youth-friendly sexual and reproductive health services: a systematic review. *BMC Health Serv Res*. 2018;18(1):1–12. PMID: 29587727. PMCID: PMC5870922. doi: 10.1186/s12913-018-2982-4
8. Ivanova O, Rai M, Kemigisha E. A Systematic Review of Sexual and Reproductive Health Knowledge, Experiences and Access to Services among Refugee, Migrant and Displaced Girls and Young Women in Africa. *Int J Environ Res Public Health*. 2018 Jul 26;15(8):1583. PMID: 30049940. PMCID: PMC6121882. doi: 10.3390/ijerph15081583
9. Orlyk NA. *Dynamika funktsionalnykh mozhlyvostey divchat 17–22 rokiv u rizni fazy ovarialno-menstrualnogo tsyklu* [Dynamics of functional capabilities of girls aged 17–22 years in different phases of the ovarian-menstrual cycle]. Abstr. PhD. (Biol.). Cherkasy; 2019. 20 s. [Ukrainian]
10. Fedynyak N, Mytskan B. Biologichnyy vik i temp starinnya lyudey riznykh vikovykh grup [Biological age and rate of aging of people of different age groups]. *Molodizhnyy naukovyy visnyk*. 2013;1:45–50. [Ukrainian]
11. Akhaladze MG. *Otsinka tempu starinnya, stanu zdorov'ya y zhyttyezdatnosti lyudyny na osnovi vyznachennya biologichnogo viku* [Assessment of the rate of aging, the state of health and vitality of a person based on the definition of biological age]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). K; 2005. 43 s. [Ukrainian]
12. Fil V, Kopko I, Zukow W. Evaluation rate of aging person based on determination of biological age. *J Educ Health Sport*. 2015;5(1):125–132. doi: 10.5281/zenodo.14140
13. Grybok NM, Prots RO. Porivnyalnyy analiz biologichnogo viku studentiv pedagogichnogo universytetu [Comparative analysis of the biological age of students of a pedagogical university]. *Zdorove, sport, reabylitatsyya*. 2017;3:3–10 [Ukrainian]
14. Diebel LWM, Rockwood K. Determination of Biological Age: Geriatric Assessment vs Biological Biomarkers. *Curr Oncol Rep*. 2021;23(9):104. PMID: 34269912. PMCID: PMC8284182. doi: 10.1007/s11912-021-01097-9
15. Apanasenko GL, Gavrylyuk VA. *The Biological degradation of Homo Sapiens: ways of counteraction*. Saarbrücken: Palmarium acad. Publ.; 2014. 102 p. doi: 10.11603/mie.1996-1960.2015.4.5454
16. James R. Flynn, Michael Shayer. IQ decline and Piaget: Does the rot start at the top? *Intelligence*. 2018;66:112–121. doi: 10.1016/j.intell.2017.11.010
17. Bratsberg B, Rogerberg O. Flynn effect and its reversal are both environmentally caused. *Proceeding of the National Academy of Sciences*. 2019;115(26):201718793. PMID: 29891660. PMCID: PMC6042097. doi: 10.1073/pnas.1718793115
18. Bosenko AI. *Metodychni zasady rozvytku adaptatsiynykh mozhlyvostey uchniv osnovnoyi shkoly u protsesi zanyat fizychnym vykhovannyam* [Methodological principles of the development of adaptation capabilities of elementary school students in the process of physical education]. Abstr. Dr. Sci. (Ped.). Chernigiv; 2017. 43 s. [Ukrainian]
19. Plaza-Florido A, Migueles JH, Mora-Gonzalez, Molina-Garcia P, Rodriguez-Ayllon M, Cadenas-Sanchez C, et al. The role of heart rate on the associations between body composition and heart rate variability in children with overweight / Obesity: The active brains project. *Front Physiol*. 2019;10:895. PMID: 31379602. PMCID: PMC6646801. doi: 10.3389/fphys.2019.0089
20. Topchii MS. *Funktsionalni mekhanizmy adaptatsiyi yunakiv riznogo viku do navchalnykh navantazhen* [Functional mechanisms of adaptation of young men of different ages to educational loads]. Abstr. PhD. (Biol.). Cherkasy; 2018. 20 s. [Ukrainian]
21. Koziy T, Topcii M. Adaptive changes of the hemodynamics parameters in athletes training to develop stability. *Georgian medical news*. 2018;11(284):76–82. PMID: 30618394
22. Goncharov V, Bondarenko D, Dementyev S, Varetska O, Maksymenko Yu. Doslidzhennya zv'yazku mizh pandemiyeu COVID-19 ta stanom psykhihnogo zdorov'ya ditey [Research on the relationship between the COVID-19 pandemic and children's mental health]. *Nauka i osvita*. 2022;2:74–80. [Ukrainian]. doi: 10.24195/2414-4665-2022-2-11
23. Veijalainen A, Haapala EA, Väistö J, Leppänen MH, Lintu N, Tompuri T, et al. Associations of physical activity, sedentary time, and cardiorespiratory fitness with heart rate variability in 6- to 9-year-old children: The PANIC study. *Eur J Appl Physiol*. 2019;119:2487–2498. PMID: 31535217. PMCID: PMC6858383. doi: 10.1007/s00421-019-04231-5
24. Poitras VJ, Gray CE, Borghese MM, Carson V, Chaput JP, Janssen I, et al. Systematic review of the relationships between objectively measured physical activity and health indicators in school-aged children and youth. *Appl Physiol Nutr Metab*. 2016;41(3):197–239. PMID: 27306431. doi: 10.1139/apnm-2015-0663.
25. Bürgi F, Meyer U, Granacher U, Schindler C, Schindler C, Marques-Vidal P, Kriemler S, et al. Relationship of physical activity with motor skills, aerobic fitness and body fat in preschool children: a cross-sectional and longitudinal study (Ballabeina). *Int J Obes (Lond)*. 2011;35(7):937–44. PMID: 21448128. doi: 10.1038/ijo.2011.54
26. Bosenko AI, Orlyk NA, Klymenko YeV, Voloshchenko YeK. Fyzicheskaya rabotosposobnost devochek 7–16 let po dannym testirovaniya s reversom [Physical performance of girls 7–16 years old according to testing with

- reverse]. *Materyaly XXIII Mezhdunar nauch-prakt konf po problemam fizycheskogo vospytanyya uchashchyykh-sya "Chelovek, zdorove, fizycheskaya kultura y sport v yzmenyayushchemsya myre"*. Kolomna: gosudarstvennyy oblastnoy sotsyalno-gumanytarnyy ynstitut, 27–29 sentyabrya 2013 g. 2013. s. 7–11 [Russian]
27. Wang Y, She W, Chi G, Wang J. Vigorous physical activity and self-rated health during adolescence: A cross-sectional survey. *Front Public Health*. 2022;10:961361. PMID: 36339185. PMCID: PMC9634651. doi: 10.3389/fpubh.2022.961361
 28. Bosenko A, Orlik N, Palshkova I. Dynamics of functional capabilities among 17–22 years old girls with different vegetative status during the ovarian-menstrual cycle. *Georgian Medical News*. 2019;9(294):27–31. PMID: 31687944
 29. Krutsevych TYu., Trachuk SV. Normatyvni osnovy suchasnoyi systemy fizychnogo vykhovannya riznykh grup naselennya Ukrayiny [Normative foundations of the modern system of physical education of different population groups of Ukraine]. *Sportyvnyy visnyk Prydniprova*. 2017;1:184–188. [Ukrainian]
 30. Trachuk SV, Dolzhenko LP, Molodovskyy OL. Fizychna pidgotovlenist uchnivskoyi molodi: analiz u vymiri sododennyya [Physical fitness of schoolchildren: analysis in the present dimension]. *Teoriya i metodyka fizychnogo vykhovannya i sportu*. 2022;2:44–48. [Ukrainian]. doi: 10.32652/tmfvs.2022.2.44-48
 31. Tanner JM, Davies PS. Clinical longitudinal standards for height and height velocity for North American children. *J Pediatr*. 1985;107(3):317–29. PMID: 3875704. doi: 10.1016/s0022-3476(85)80501-1
 32. Rosenbloom AL, Tanner, JM. Misuse of Tanner Puberty Stages to Estimate Chronologic Age. *Pediatrics*. 1998;102(6):1494. PMID: 9882230. doi: 10.1542/peds.102.6.1494
 33. Davydenko DN. Methodology for assessing the mobilization of the body's functional reserves based on the ego's reaction to a dosed load. *Uchenye zapysky unyversyteta imeni PF Lesgafta*. 2011;12(70):52–57.
 34. Patent 59145 A Ukraine, MPK A61B5/00. *Sposib diagnostyky funktsionalnykh rezerviv lyudyny* [The method of diagnosis of functional human reserves]. Bosenko AI (UA); zayavnik i vlasnik patentu Bosenko AI (UA). № 2003031916; zayavl 04.03.2003 ; opubl 15.08.03. Byul № 8. [Ukrainian]
 35. Gruzyeva TS, Lekhan VM, Ognyev VA. *Biostatystyka* [Biostatistics]. Pidruchnyk. Ed by Gruzyeva TS. Vinnytsya: Nova Knyga; 2020. 384 p. [Ukrainian]
 36. Sergiyenko LP. *Sportyvna metrologiya: teoriya i praktychni aspekty* [Sports metrology: theory and practical aspects]. Pidruchnyk. K: KNT; 2010. 776 p. [Ukrainian]
 37. *Fizychnyy rozvytok ditey riznykh regioniv Ukrayiny (vypusk I, miski shkolyari)* [Physical development of children from different regions of Ukraine (grade I, urban schoolchildren)]. Eds by Barylyak IR, Polka NS. Ternopil: Ukrmedknyga; 2000. 208 p. [Ukrainian]
 38. Bezrukih MM, Sonkin VD, Farber DA. *Age physiology (physiology of child development)*. 2007. 416 p.
 39. Shim YS, Lee HS, Hwang JS. Genetic factors in precocious puberty. *Clin Exp Pediatr*. 2022;65(4):172–181. PMID: 34665958. PMCID: PMC8990949. doi: 10.3345/cep.2021.00521
 40. Roberts SA, Kaiser UB. Genetics in endocrinology: Genetic etiologies of central precocious puberty and the role of imprinted genes. *Eur J Endocrinol*. 2020;183(4):107–117. PMID: 32698138. PMCID: PMC7682746. doi: 10.1530/EJE-20-0103
 41. *Endokrynologiya* [Endocrinology]. Pidruchnyk. Ed by Bodnar PM. Vinnytsya: Nova Knyga; 2007. 344 p. [Ukrainian]
 42. Bosenko AI, Samokish II, Dubinin AN. Funktsionalnyy control grebtsov nagruzkoy s reversom v godichnom tsikle trenirovki [Functional control of rowers with reverse load in a one-year cycle of training]. *Materialy Mezhdunar nauch konf "Fizicheskaya kultura i sport v 21 veke"*, Volzhskiy, 17–19 aprelya 2008 g. 2008. s. 53–57 [Russian]

UDC 796(077.5+015.6)+612.3

Peculiarities of Formation of Girls' Adaptive Reactions during Physical Activity at Certain Ontogenesis Stages

Bosenko A. I., Orlyk N. A., Topchii M. S., Donec I. O.

Abstract. The purpose of the study was to analyze the adaptive response of girls' organisms to sawtooth physical exercise at the specific ontogenesis stages according to the heart rate dynamics.

Materials and methods. The girls of four age groups from 7 to 22 years old took part in the study under condition of the original model of dosed sawtooth physical exercise. The following methods were used: method of theoretical analysis and general conclusion of scientific and methodical literature, surveys, anthropo-physiometry, oral survey of overall health of the girls under research, cycle ergometry, arterial tonometry, electrocardiography, variation pulsometry, statistical methods of research results processing.

Results and discussion. We have received new original results, since we used methods adapted exclusively by K. D. Ushynsky South Ukrainian National Pedagogical University (Odesa) which have no equals in the world science. According to the anthropo-physiometric indices the girls under research do not reliably differ

from their peers according to the standards of the Odesa region. The peculiarities of heart rate dynamics to sawtooth physical exercises (closed cycle) is characterized by the increase in economization and improvement of circulatory system regulation and is expressed by the decrease of sphygmoc reaction during different stages of work, relative stabilization of inertial system in response to changed exercise direction, strengthening of vagal and cholinergic influences in the regulation of noncardiac function with age which provides higher level of working capacity for older girls ($p < 0.001$). Under these conditions sphygmoc cost of the work performed increased by 2.65 times ($p < 0.001$) from 476.36 ± 26.46 heart beats at the age of 7–8 to 1262.21 ± 50.79 heart beats at the age of 21–22 with the average heart rate consistently the same for all age groups ($p > 0.05$) for the entire testing period. To spread and implement the methodology we have come with estimated standardized tables on functioning capabilities of 14–15-year-old girls under research.

Conclusion. We have found that with the completion of biological, namely pubertal development of girls, the reactions of the supporting and regulatory systems to sawtooth physical exercise become more adequate. With age, the dynamics of the heart rate of girls under research is characterized by a decrease in its initial values, reactivity, the degree of increase in response to an increase in physical exercises, the establishment of inertness range and better current recovery during testing. Received data on physical capability as an integral criterion of functioning capabilities shows its increase with age ($p < 0.001$) and improvement of mobilization mechanisms of adaptations reserves. The information value and compliance with the requirements of test standardization of the sawtooth change in physical exercises and heart rate indices during its performance under the conditions of their individual evaluation were confirmed.

Keywords: girls, physical exercise, heart rate, adaptation.

ORCID and contributionship:

Anatolii Bosenko : 0000–0003–3472–0412 ^{A,B,D,E}

Nadiia Orlyk : 0000–0003–0144–6576 ^{B,C,D,E}

Mariia Topchii : 0000–0002–7470–1032 ^{A,D,E,F}

Ihor Donets : 0000–0002–4501–9405 ^{B,C,F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Anatolii Bosenko

The state institution South Ukrainian National Pedagogical University named after K. D. Ushynsky,
Department of Biology and Health Care

26, Staroportofrankivs'ka Str., Odesa 65020, Ukraine

tel: +380674802926, e-mail: bosenko@ukr.net

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

Стаття надійшла 12.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ГІСТОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ РАН М'ЯКИХ ТКАНИН СТЕГНА ЩУРІВ ТА РОЛЬ IFN- γ В ДИНАМІЦІ ЇХ ЗАГОЄННЯ

Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди,
Харків, Україна

Мета роботи – оцінити гістоморфологічні зміни в зразках ранового каналу м'яких тканин стегна щурів та вивчити роль інтерферону-гамма (IFN- γ) в динаміці загоєння ран.

Матеріали і методи. Дослідження проводили на 24 щурах лінії Wistar. Тварини були поділені на дві групи – інтактну (6 щурів) та експериментальну (18 щурів). Для моделювання ран використовували тварин експериментальної групи. Евтаназію щурів проводили на 10-й, 2-й та 40-й дні (по 6 тварин на кожний строк) після моделювання ран. Кров для дослідження брали методом відкритої серцевої пункції. Визначали рівні IFN- γ в сироватці крові тварин методом імуноферментного аналізу. Гістологічну обробку зразків проводили за загальноприйнятими методиками, зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за Ван Гізон.

Результати. В роботі виявлено зміни експресії IFN- γ у сироватці крові тварин з ранами: підвищення рівнів IFN- γ на 10-й та 20-й дні після моделювання ран порівняно з рівнями щурів інтактної групи ($p < 0.05$). Показано зниження рівнів IFN- γ на 40-й день експерименту порівняно з аналогічним рівнем цього цитокіну на 10-й та 20-й дні після моделювання ран ($p < 0.05$). Результати гістологічних досліджень демонструють на терміні 10 діб в ранових каналах на різних ділянках ознаки як проліферативної фази у вигляді значної кількості фібробластів і новоутворених судин, так і початку стадії ремоделювання у вигляді організації колагенових волокон у паралельно розташовані пучки. На 20-у добу відмічається відсутність запальних клітин в препаратах ушкоджених ділянок. Також на тканинному рівні в цей час виявлялися ознаки фази ремоделювання: спостерігалось значне зменшення кількості судин і фібробластів, сполучна тканина на ділянках набула дозрілого вигляду у вигляді щільних прошарків із поодинокими фіброцитами. В зоні ушкодження на 40-й день експерименту відзначені рубці зі зрілої сполучної тканини.

Висновки. Встановлені особливості динаміки вивільнення IFN- γ у зв'язку зі змінами гістоархітекtonіки тканин дозволяють визначити його важливу роль для забезпечення балансу не тільки запальних, але й проліферативних і ремоделюючих процесів при загоєнні ран м'яких тканин у щурів.

Ключові слова: цитокін, репарація, запалення, загоєння рани, гістологічні дослідження.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Експериментальне дослідження виконано відповідно до планів кафедри анатомії та фізіології людини природничого факультету Харківського національного педагогічного університету імені Г. С. Сковороди в рамках наукової теми, прийнятої рішенням Вченої ради ХНПУ імені Г. С. Сковороди «Вплив факторів середовища на морфо-функціональний стан організм в онтогенезі», № державної реєстрації 0119U002219.

Вступ. Порушення загоєння ушкоджень м'яких тканин є однією з найпоширеніших проблем сучасної медицини. Повношарові рани шкіри і розташованих під нею м'язів часто утворюються у населення всього світу внаслідок побутового травматизму, транспортних і виробничих аварій і складають 44–49 % у структурі політравми мирного часу [1, 2]. В умовах військового часу кількість поранень м'яких тканин різко зростає, і складає в Україні 64–68% від загальної кількості бойових травм [2, 3]. Загоєння ушкоджень м'яких тканин характеризується частими ускладненнями у вигляді гнійно-запальних процесів, що, в свою чергу, можуть призвести до розвитку синдрому системної запальної відповіді, сепсису, інвалідизації та смерті пацієнтів [4]. Незадовільні результати лікування нерідко пов'язані із похибками в оцінці перебігу захворювання і спонукають науковців до пошуку інформативних критеріїв перебігу ранового процесу [5].

Фізіологічний процес загоєння ран включає чотири стадії, що взаємно перекриваються: гемостаз, запалення, проліферація і ремоделювання, із залученням кератиноцитів, фібробластів, ендотеліоцитів та поліморфноядерних лейкоцитів [6]. Координація цього складного процесу відбувається завдяки цитокінам, факторам росту та іншим біоактивним молекулам. Продукція прозапальних цитокінів починається одразу після поранення і відіграє ключову роль в активації захисних сил організму [7]. Наприклад, основна роль інтерферону-гамма (IFN- γ) полягає в активації макрофагів для посилення фагоцитозу і внутрішньоклітинного знищення патогенів, що вторглися [8]. IFN- γ також

впливає на особливості протікання стадій проліферації та дозрівання при загоєнні ран, регулюючи нейтрофільні запальні реакції [9]. Встановлено, що IFN- γ разом із фактором некрозу пухлин альфа, подібно до інсуліну, швидко збільшують поглинання глюкози та гліколіз у кератиноцитах при підвищених енергетичних потреб, які спостерігаються при запальних і проліферативних процесах у шкірі [10]. Однак більшість робіт висвітлює можливий вплив IFN- γ *in vitro* або визначає роль цього цитокіну при загоєнні ран шкіри на ранніх строках (до двох тижнів). Як відомо, для повного загоєння глибоких ран м'яких тканин необхідно більше часу і роль IFN- γ на більш пізніх термінах залишається нез'ясованою.

Метою роботи було оцінити гістоморфологічні зміни в зразках ранового каналу м'яких тканин стегна щурів та дослідити роль IFN- γ в динаміці загоєння ран.

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проведено на 24 щурах лінії Wistar масою 210 ± 25 г віком 6–7 місяців. Усі експерименти на тваринах проводилися згідно з біоетичними принципами відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (1986 р.), загальних етичних принципів наукових досліджень, ухвалених Першим національним конгресом України з біоетики (2001 р.).

Щури були розподілені наступним чином: 6 тварин склали інтактну групу для визначення нормальних значень IFN- γ у крові, інші 18 склали експериментальну групу, в якій проводили хірургічне втручання для створення експериментальної моделі ушкоджень м'яких тканин. Піддослідних щурів анестезували за допомогою внутрішньом'язового введення золетили (тілетамін гідрохлорид та золазепам гідрохлорид) у дозі 10 мг/кг маси тіла. Тваринам виконували скальпелем пошаровий розріз м'яких тканин задньої поверхні правого стегна довжиною 1,0 см з частковим розрізом м'язів. Рани ушивали атрауматичною голкою з поліпропіленовим швом 4/0, однорядними уривчастими вузловими швами. Усі хірургічні операції проводили в стерильних умовах з дотриманням правил асептики та антисептики. Виводили з експерименту по 6 піддослідних тварин через 10, 20, 40 діб після моделювання ушкоджень. Евтаназія щурів була проведена шляхом вдихання хлороформу в замкнутому просторі.

Кров для дослідження відбирали методом відкритої серцевої пункції. Для визначення рівнів IFN- γ в сироватці крові тварин використовували набір «Вектор-Бест» для імуноферментного аналізу. Гістологічному дослідженню підлягали зразки м'яких тканин в зоні ушкодження. За загальноприй-

нятими методиками матеріал фіксували у 10% розчині нейтрального формаліну і зневоднювали в етанолових розчинах зростаючої концентрації, проводили в спирті з хлороформом, хлороформі та укладали в парафін. Зрізи товщиною 5–7 мкм виготовляли на санному мікротомі SM-2, фарбували гематоксиліном та еозином, а також пікрофуксином за Ван Гізон. Препарати аналізували та фотографували за допомогою мікроскопа PrimoStar (Zeiss) і цифрової камери Microocular.

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програмного забезпечення Statistica 6.0. Для кожного показника були розраховані $M \pm SE$, де M – середнє арифметичне; SE – стандартна помилка середнього арифметичного. Достовірність відмінностей між групами (статистичну значущість) визначали використовуючи непараметричний критерій Краскела–Уолліса для незалежних вибірок. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0.05$.

Результати дослідження. Концентрації IFN- γ в сироватці крові щурів інтактної та експериментальної груп на всіх строках експерименту представлені на **рис. 1**.

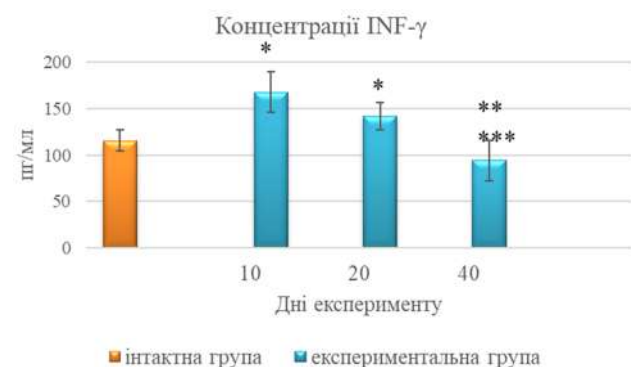


Рис. 1 – Концентрації IFN- γ в сироватці крові щурів інтактної та експериментальної груп

Примітки: $M \pm SE$, $n = 6$ (* $p < 0.05$ порівняно з інтактними тваринами, ** $p < 0.05$ порівняно з експериментальною групою на 10-й день експерименту, *** $p < 0.05$ порівняно з експериментальною групою на 20-й день експерименту)

Концентрації IFN- γ в групі щурів із експериментальними ушкодженнями м'яких тканин були вищими в 1,45 раза через 10 діб та в 1,22 раза через 20 діб після хірургічного втручання порівняно із інтактними тваринами ($p < 0.05$). Через 40 діб концентрація цього цитокіну була дещо нижчою порівняно із здоровими тваринами, але не мала достовірної різниці. Рівні IFN- γ на 40 день експерименту зменшувались ($p < 0.05$) порівняно із концентрацією в оперованих щурів на 20 день в 1,51 раза і у 1,79 раза порівняно з 10-ю добою після моделювання ран.

Мікроскопічний аналіз гістопрепаратів ушкоджених ділянок м'яких тканин у щурів експериментальної групи через 10 діб показав повну епітелізацію ранових дефектів. Добре диференційовані кератиноцити новоутвореного епідермісу склали базальний, остистий, зернистий і роговий шари. Рановий канал на рівні дерми був заповнений дозріваючою грануляційною тканиною з невеликою кількістю капілярів. Пучки колагенових волокон розташовувались паралельно поверхні рани відповідно до механічної навантаження. Клітинний склад грануляційної тканини представляли у значній кількості фібробласти, а також поодинокі макрофаги, нейтрофільні гранулоцити, лімфоцити і фіб्रोцити. У більш глибоких шарах ранового каналу на місці пошкоджених гіподерми і м'язів також спостерігали дозріваючу грануляційну тканину, однак тут були присутні осередки нейтрофільної інфільтрації, макрофаги у значній кількості, що може віддзеркалювати активність процесу резорбції некротичних мас. Відмічали повнокровні судини, ознаки набряку у вигляді щілин між пучками колагенових і м'язових волокон, розширених периваскулярних просторів. У м'язовій тканині поряд із рановим каналом також спостерігали ознаки набряку та венозно-капілярного повнокров'я. М'язові волокна були дистрофічно і некротично змінені; між ними відмічали проростання молоді сполучної тканини з великою кількістю фібробластів з великими, яскраво забарвленими ядрами, що може свідчити про їх функціональну активність (рис. 2).

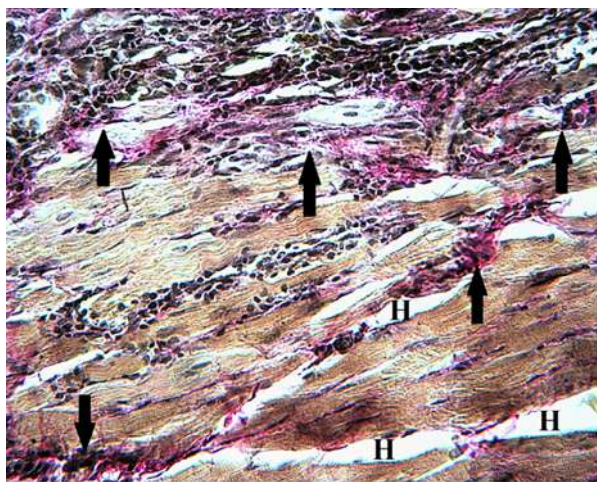


Рис. 2 – Фрагмент м'яких тканин стегна у щура експериментальної групи через 10 діб: серед ушкоджених м'язових волокон проростання молоді грануляційної тканини (стрілки) із великою кількістю фібробластів і капілярів, ознаки набряку (Н). Ван-Гізон, 400×

Гістологічне дослідження ранових ділянок через 20 днів встановило відновлення нормальної гістоархітекτονіки шкіри. У гіподермі відмічали рубці зі щільної зрілої сполучної тканини. На ушкоджених ділянках м'язової тканини спостерігали ознаки

дозрівання сполучної тканини: низьку щільність клітин із чисельною перевагою фіброцитів над фібробластами, щільне упакування колагенових волокон, зменшення кількості і диференціювання судин. В цей термін в гістопрепаратах майже не виявляли поліморфноядерних лейкоцитів, що свідчить про припинення запальної фази в процесі репарації. Зберігалися ознаки набряку тканин навколо кровоносних судин, між м'язовими і колагеновими волокнами (рис. 3).

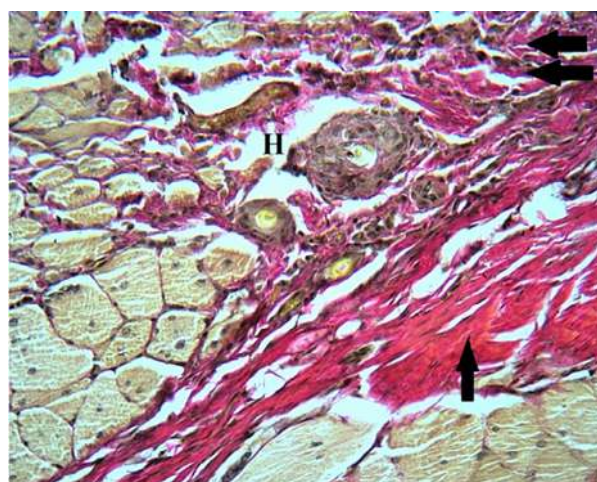


Рис. 3 – Фрагмент м'яких тканин стегна у щура експериментальної групи через 20 діб: серед ушкоджених м'язових волокон зріла сполучна тканина (стрілка) та дозріваюча грануляційна тканина (подвійна стрілка), ознаки периваскулярного набряку (Н). Ван-Гізон, ×400

Через 40 днів мікроскопічне дослідження ділянок м'яких тканин стегна в зоні ушкодження виявило рубці, утворені щільною зрілою сполучною тканиною з поодинокими диференційованими судинами і фіброцитами, що віддзеркалює завершення репаративних процесів (рис. 4).

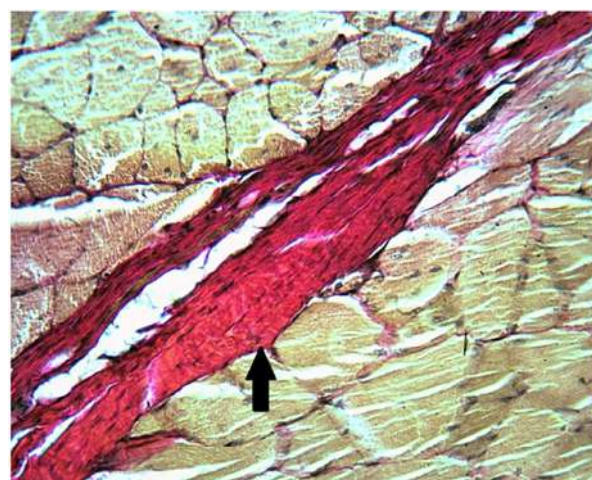


Рис. 4 – Фрагмент м'яких тканин стегна у щура експериментальної групи через 40 діб: рубець зі щільної сполучної тканини (стрілка) із поодинокими фіброцитами. Ван-Гізон, ×400

Обговорення. Наше дослідження показало значне підвищення вмісту IFN- γ через 10 діб після хірургічного моделювання ушкоджень м'яких тканин. Ймовірно, це обумовлено запальними процесами, що продовжувались у глибоких шарах ранового каналу, адже відома здатність цього цитокіну стимулювати активність нейтрофілів і макрофагів [8, 11]. Запальна фаза у репаративних процесах має ключове значення для успішного загоєння ушкоджень, завдяки ефективному усуненню інфекційних агентів і залишків некротизованих тканин [12]. Однак надмірна запальна реакція може ускладнювати процес загоєння, перешкоджаючи розвитку і дозріванню грануляційної тканини у проліферативній фазі [13], сприяючи надмірному утворенню колагену і ризику рубцювання у фазі ремоделювання [14]. Тому для загоєння ран у проліферативній фазі є важливим своєчасне зниження інтенсивності вивільнення прозапальних цитокінів, зокрема IFN- γ , що координують діяльність імунних клітин [15]. Дисбаланс імунних клітин може ускладнювати перехід від запалення до проліферації і ремоделювання та погіршувати якість загоєння рани [16].

В нашому дослідженні на терміні 10 діб в ранових каналах на різних ділянках відмічались ознаки як проліферативної фази у вигляді значної кількості фібробластів і новоутворених судин, так і початку стадії ремоделювання у вигляді організації колагенових волокон у паралельно розташовані пучки. Концентрація IFN- γ при цьому була значно вищою, ніж у здорових тварин. Очевидно, це пов'язано також із здатністю цього цитокіну опосередковано, через дію на клітини впливати на ремоделювання матриксу. Ряд досліджень вказують на здатність IFN- γ індукувати апоптоз [17, 18, 19], а також координувати не тільки імунну регуляцію, але й проліферацію клітин [20].

Зниження концентрації IFN- γ в сироватці крові експериментальних тварин через 20 діб, вірогідно пов'язано із зростанням продукції протизапальних цитокінів [21]. Відсутність запального інфільтрату в гістопрепаратах ушкоджених ділянок також підтверджувала завершення запальної фази. На тканинному рівні в цей час відмічались ознаки лише фази ремоделювання; спостерігалось значне зменшення кількості судин і фібробластів, сполучна тканина на ділянках набула дозрілого вигляду у вигляді щільних прошарків із поодинокими фіброцитами. Однак підвищена, порівняно із інтактними щурами, концентрація IFN- γ , ймовірно, може вказувати на продовження його дії, як фактору апоптозу клітин.

Наприкінці експерименту завершення репаративних процесів в зоні ушкодження віддзеркалювала наявність рубців зі зрілої сполучної тканини. Концентрація IFN- γ у крові щурів досягла мінімального значення без статистично достовірної різниці порівняно із інтактними щурами, що може бути пов'язано із посиленням дії протизапальних медіаторів, як прояв компенсаторного процесу на системному рівні.

Висновки. В експериментальному дослідженні ми показали морфологічні і фізіологічні особливості загоєння ушкоджень м'яких тканин у щурів в нормі. Встановлені структурні особливості ранових ділянок на різних строках загоєння і динаміка вивільнення IFN- γ дозволяють визначити його важливу роль не тільки у запаленні, але й на стадіях проліферації і ремоделювання. Визначення концентрації IFN- γ може бути інформативним показником на всіх стадіях репарації у процесі загоєння ушкоджень м'яких тканин у людей за умови подальших клінічних досліджень.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується вивчення впливу інших цитокінів і факторів росту на всіх фазах ранового процесу.

References

1. Abebe T, Boru Y, Belay E, Abebe A, Kefyalew M, Kifle F. Clinical profile and outcomes of trauma patients visiting the emergency department of a trauma center Addis Ababa, Ethiopia. *African journal of emergency medicine: Afr J Emerg Med.* 2022 Dec;12(4):478-483. PMID: 36419758 PMCID: PMC9676199. doi: 10.1016/j.afjem.2022.10.013
2. Krishtafor DA, Klygunenko OM, Krishtafor AA. Comparative characteristics of civilian and military multiple trauma in a level III hospital. *Emerg Med.* 2019;3(98):127-33.
3. Lurin IA, Khomenko IP, Gumeniuk KV, Korol SO, Tsema IV, Tertyshnyi SV, Popova OM. Features of the key type and character of fire injuries of military personnel during modern armed conflicts. *Kharkiv surgical school.* 2022;2(113):59-63. doi: 10.37699/2308-7005.2.2022.12
4. Schlager JG, Hartmann D, Wallmichrath J, San Jose VR, Patzer K, French LE, et al. Patient-dependent risk factors for wound infection after skin surgery: A systematic review and meta-analysis. *Int Wound J.* 2022;19(7):1748-57. PMID: 35229471. PMCID: PMC9615300. doi: 10.1111/iwj.13780
5. Kanikovskiy OE, Bondarchuk OI, Sander SV, Kroshka VM, Lopushanskyi OM. Severity and prognosis assessment criteria for purulent-inflammatory diseases. *Kharkiv surgical school.* 2022;1(113):37-40. doi: 10.37699/2308-7005.2.2022.07

6. Rodrigues M, Kosaric N, Bonham CA, Gurtner GC. Wound Healing: A Cellular Perspective. *Physiol Rev.* 2019;99(1):665-706. PMID: 30475656. PMCID: PMC6442927. doi: 10.1152/physrev.00067.2017
7. Larouche J, Sheoran S, Maruyama K, Martino MM. Immune Regulation of Skin Wound Healing: Mechanisms and Novel Therapeutic Targets. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2018 Jul 1;7(7):209-231. PMID: 29984112. PMCID: PMC6032665. doi: 10.1089/wound.2017.0761
8. Chen Y, Tian B. IFN- γ promotes the development of systemic lupus erythematosus through the IFN-GR1/2-PSTAT1-TBX21 signaling axis. *Am J Transl Res.* 2022; 14(10):6874-88.
9. Kanno E, Tanno H, Masaki A, Sasaki A, Sato N, Goto M, et al. Defect of Interferon- γ Leads to Impaired Wound Healing through Prolonged Neutrophilic Inflammatory Response and Enhanced MMP-2 Activation. *Int J Mol Sci.* 2019;20(22):5657. PMID: 31726690. PMCID: PMC6888635. doi: 10.3390/ijms20225657
10. Holt V, Morén B, Fryklund C, Colbert RA, Stenkula KG. Acute cytokine treatment stimulates glucose uptake and glycolysis in human keratinocytes. *Cytokine.* 2023;161:156057. PMID: 36208532. doi: 10.1016/j.cyt.2022.156057
11. Murata K, Murao A, Aziz M, Wang P. Extracellular CIRP Induces Novel Nectin-2+ (CD112+) Neutrophils to Promote Th1 Differentiation in Sepsis. *J Immunol.* 2022;ji2200308. PMID: 36480269. doi: 10.4049/jimmunol.2200308
12. Eming SA, Krieg T, Davidson JM. Inflammation in wound repair: molecular and cellular mechanisms. *J Invest Dermatol.* 2007;127(3):514-25. PMID: 17299434. doi: 10.1038/sj.jid.5700701
13. Hamidzadeh K, Christensen SM, Dalby E, Chandrasekaran P, Mosser DM. Macrophages and the Recovery from Acute and Chronic Inflammation. *Annu Rev Physiol.* 2017 Feb 10;79:567-592. PMID: 27959619. PMCID: PMC5912892. doi: 10.1146/annurev-physiol-022516-034348
14. Viera MH, Vivas AC, Berman B. Update on Keloid management: clinical and basic science advances. *Adv Wound Care (New Rochelle).* 2012 Oct;1(5):200-206. PMID: 24527306. PMCID: PMC3839006. doi: 10.1089/wound.2011.0313
15. Janakiram NB, Valerio MS, Goldman SM, Dearth CL. The Role of the Inflammatory Response in Mediating Functional Recovery Following Composite Tissue Injuries. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13552. PMID: 34948349. PMCID: PMC8705789. doi: 10.3390/ijms222413552
16. Song J, Hu L, Liu B, Jiang N, Huang H, Luo J, et al. The Emerging Role of Immune Cells and Targeted Therapeutic Strategies in Diabetic Wounds Healing. *J Inflamm Res.* 2022;15:4119-38. PMID: 35898820. PMCID: PMC9309318. doi: 10.2147/JIR.S371939
17. Estep BK, Kuhlmann CJ, Osuka S, Suryavanshi GW, Nagaoka-Kamata Y, Samuel CN, et al. Skewed fate and hematopoiesis of CD34+ HSPCs in umbilical cord blood amid the COVID-19 pandemic. *iScience.* 2022; 25(12): 105544. PMID: 36406860. PMCID: PMC9650991. doi: 10.1016/j.isci.2022.105544
18. Hsu A, Huntington KE, De Souza A, Zhou L, Olszewski AJ, Makwana NP, et al. Clinical activity of 9-ING-41, a small molecule selective glycogen synthase kinase-3 β (GSK-3 β) inhibitor, in refractory adult T-Cell leukemia/lymphoma. *Cancer Biol Ther.* 2022;23(1):417-23. PMID: 35815408. PMCID: PMC9272832. doi: 10.1080/15384047.2022.2088984
19. Jin Q, Yao Z, Liu F, Di Y, Gao J, Zhang X. The protective effect of a combination of human intracellular and extracellular antibodies against the highly pathogenic avian influenza H5N1 virus. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):2035118. PMID: 35240918. PMCID: PMC9009906. doi: 10.1080/21645515.2022.2035118
20. Ding H, Wang G, Yu Z, Sun H, Wang L. Role of interferon-gamma (IFN- γ) and IFN- γ receptor 1/2 (IFN γ R1/2) in regulation of immunity, infection, and cancer development: IFN- γ -dependent or independent pathway. *Biomed Pharmacother.* 2022;155:113683. PMID: 36095965. doi: 10.1016/j.biopha.2022.113683
21. Steen-Louws C, Hartgring SAY, Popov-Celeketi J, Lopes AP, de Smet MBM, Eijkelkamp N, et al. IL4-10 fusion protein: a novel immunoregulatory drug combining activities of interleukin-4 and interleukin-10. *Clin Exp Immunol.* 2019;195(1):1-9. PMID: 30307604. PMCID: PMC6300648. doi: 10.1111/cei.13224

UDC 57.05:616-001-003:57.04

Histological Characteristics of Experimental Wounds of Soft Tissues of the Femur of Rats and the Role of IFN- γ in the Dynamics of their Healing **Ionov I. A., Komisova T. Ye.**

Abstract. The purpose of the study was to evaluate the histomorphological changes in samples of the wound canal of the soft tissues of the femur of rats and to study the role of interferon-gamma (IFN- γ) in the dynamics of wound healing.

Materials and methods. The study was conducted on 24 Wistar rats. Animals were divided into two groups – intact (6 rats) and experimental (18 rats). Animals of the experimental group were used to simulate wounds. Rats were euthanized on the 10th, 20th, and 40th days (6 animals for each time) after wound simulation. Blood for the study was taken by the method of open cardiac puncture. The levels of INF- γ in the blood serum

of animals were determined by enzyme immunoassay. Histological processing of the samples was carried out according to generally accepted methods, the sections were stained with hematoxylin and eosin, as well as picrofuchsin according to Van Gieson.

Results and discussion. The work revealed changes in the expression of IFN- γ in the blood serum of animals with wounds: an increase in the levels of IFN- γ on the 10th and 20th days after modeling wounds compared to the levels of rats in the intact group ($p < 0.05$). A decrease in the levels of IFN- γ on the 40th day of the experiment compared to a similar level of this cytokine on the 10th and 20th days after wound simulation was shown ($p < 0.05$). The results of histological studies show signs of the proliferative phase in the form of a significant number of fibroblasts and newly formed vessels, as well as the beginning of the remodeling stage in the form of the organization of collagen fibers in parallel bundles in the wound canals in different areas within 10 days. On the 20th day, the absence of inflammatory cells in the preparations of the damaged areas is noted. Also at the tissue level at this time, signs of the remodeling phase were revealed: a significant decrease in the number of blood vessels and fibroblasts was observed, the connective tissue in the areas acquired a mature appearance in the form of dense layers with single fibrocytes. In the injury zone on the 40th day of the experiment, scars from mature connective tissue were noted.

Conclusion. In an experimental study, we showed the morphological and physiological features of the healing of soft tissue injuries in normal rats. The established structural features of wound areas at different stages of healing and the dynamics of IFN- γ release allow us to determine its important role not only in inflammation, but also in the stages of proliferation and remodeling. Determination of the concentration of IFN- γ may be an informative indicator at all stages of repair in the process of healing soft tissue injuries in humans, subjected to further clinical studies.

Keywords: cytokine, repair, inflammation, wound healing, histological studies.

ORCID and contributionship:

Igor Ionov : 0000-0001-7330-7482 ^{A,D,F}

Tatyana E. Komisova : 0000-0003-3959-8575 ^{B,C,E}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Igor Ionov

H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University,
Department of Human Anatomy and Physiology named after professor Ya.R. Sinelnikov
3-v, Faninsky Lane, Kharkiv 61166, Ukraine
tel: +380990735687, e-mail: ionov.igor2013@gmail.com

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

Стаття надійшла 25.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ОГЛЯДИ

DOI: 10.26693/jmbs07.06.188

УДК 61:577.1: 31.27.51-796.331.441

Гуніна Л. М.

КОРОНАВІРУСНА ІНФЕКЦІЯ: ІНФОРМАТИВНІСТЬ ТА СВОЄЧАСНІСТЬ АЛГОРИТМУ ЛАБОРАТОРНОЇ ДІАГНОСТИКИ У СПОРТСМЕНІВ

Олімпійський інститут Національного університету фізичного виховання і спорту України,
Київ, Україна

Мета – сформулювати поетапний алгоритм діагностики захворювання, викликаного вірусом SARS-CoV-2, з урахуванням специфіки підготовки спортсменів.

Матеріал і методи: аналіз та узагальнення даних сучасної наукової та науково-методичної літератури, включаючи бази даних PubMed і MedLine.

Результати. Спортсмени в зв'язку з високою мобільністю, контактуванням з великою кількістю сторонніх осіб під час навчально-тренувальних зборів і стартів є, безперечно, у групі ризику захворювання на COVID-19. Проте навіть при легкій або субклінічній формі захворювання, крім можливого незначного ураження різних відділів дихальної системи, COVID-19 негативно впливає на серцево-судинну систему викликає гострі пошкодження клітин міокарда, а також – за відсутності своєчасного розпізнавання і обґрунтованого лікування – хронічне ураження серцево-судинної системи.

Методологічно лабораторні підходи для визначення наявності та тяжкості перебігу COVID-19 підрозділяються на загальні (гематологічні та біохімічні) й специфічні. До останніх належать експрес-тест на антиген коронавірусу, який за 15 хв дає можливість визначити наявність в організмі людини нуклеокапсидного білка вірусу SARS-CoV-2. Це важливо для тестування спортсменів перед навчально-тренувальними зборами і змаганнями, коли виникає підвищений ризик інфікування, а також для виконання умов виїзду спортсменів за кордон.

До експрес-тестів також належать тести із використанням імунохроматографічного аналізу для встановлення двох класів антитіл – М і G, виявлення РНК 2019 nCoV методом полімерної ланцюгової реакції, тести на основі імуноферментного аналізу. Не раніше 10 дня захворювання можна зробити аналіз на вміст антител IgA до вірусу SARS-CoV-2.

Діагностика методом полімеразної ланцюгової реакції дозволяє безпосередньо визначити наявність вірусу, але не раніше третього дня після зараження. Імуноферментна (імунофлуоресцентна) діагностика із використанням ELISA-kits дає змогу виявити в крові антитіла до коронавірусу, що виробляються організмом в гострій стадії хвороби (аналіз на антитіла IgM), тобто через 5–7 днів від моменту контакту з вірусом (антитіла «ранньої фази» інфекції). Оцінити рівень нейтралізуючих антитіл до коронавірусу SARS-CoV-2 внаслідок перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 та / або після вакцинації проти COVID-19 дозволяє кількісний тест на антитіла IgG (імуноглобуліни G) до спайкового S-білка коронавірусу.

Висновки. Таким чином, своєчасно і комплексно застосовуючи доказові технології тестування і контролю за перебігом захворювання на COVID-19, доповнюючи цей алгоритм ретельним моніторингом функціонального стану серцево-судинної системи, вдається запобігти виникненню тяжких ускладнень, які можуть призвести до відсторонення спортсменів від тренувального процесу.

Ключові слова: спортсмени, тренувальний процес, вірус SARS-CoV-2, COVID-19, гематологічний аналіз, біохімічний аналіз крові, експрес-тест, полімеразна ланцюгова реакція.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано у рамках двох науково-дослідних робіт Національного університету фізичного виховання і спорту України: «Підвищення ефективності тренувальної і змагальної діяльності кваліфікованих спортсменів дозволенними способами і методами відновлення і стимуляції працездатності» (№ держ. реєстрації 0111U001731), «Структура і зміст багаторічної підготовки спортсменів у сучасних умовах розвитку спорту» (№ держ. реєстрації 0121U108197).

Вступ. Спалах нової коронавірусної хвороби (COVID-19), спричинений вірусом SARS-CoV-2, у зв'язку з величезною поширеністю, достатньо високою смертністю та інвалідизацією пацієнтів став найбільшою медичною проблемою за останні десятиліття. Для осіб, що регулярно зайняті руховою активністю (професійні спортсмени різного віку), це захворювання стало одним з чинників ураження серця в постковідному періоді, що часто служить приводом для відсторонення спортсменів від тренувального та змагального процесу у зв'язку з необхідністю лікування проявів постковідного синдрому. Небезпека саме для спортсменів, у яких звичайно (за виключенням періоду безпосередньої підготовки до змагань або за наявності перевтоми) імунна система знаходиться у стані високої реактивності, криється в тому, що дуже часто вірусна інфекція протікає або зовсім субклінічно (безсимптомно), або симптоматика є настільки «змазаною» і неспецифічною, що ніхто не звертає на неї уваги. Між тим, навіть при легкій або субклінічній формі захворювання, крім можливого незначного ураження різних відділів дихальної системи, COVID-19 негативно впливає на серцево-судинну систему викликає гострі пошкодження клітин міокарда, а також – за відсутності своєчасного розпізнавання і обґрунтованого лікування – хронічне ураження серцево-судинної системи [1].

Тому формування скринінгового діагностичного алгоритму для COVID-19 за короткий термін стало нагальною проблемою для професійного та дитячо-юнацького спорту України. Ідентифікація ефективних лабораторних біомаркерів, здатних класифікувати пацієнтів на основі їх ризику захворіти є обов'язковою для того, щоб гарантувати обґрунтувати патогенетично вірне лікування, швидке одужання та запобігання виникненню ускладнень та / або формуванню постковідного синдрому в спортсменів-аматорів, представників дитячо-юнацького спорту та висококваліфікованих професійних спортсменів. Ми рекомендуємо здійснювати оцінку наявності / відсутності цього захворювання у спортсменів в епідемічний період, щоб, по-перше, у випадку продовження тренувальних занять запобігти в подальшому ураженню серця, найчастіше у вигляді постковідного міокардиту, а, по-друге, для контролю за перебігом одужання, щоб вірно визначити час повернення до тренувального процесу. Допомога шляхом визначення біомаркерів COVID-19 у спортсменів разом із ретельним моніторингом будь-якого пошкодження міокарда сприятиме збереженню здоров'я спортсменів та пролонгації їх спортивного довголіття.

Мета аналітичного дослідження – сформулювати поетапний алгоритм діагностики захворюван-

ня, викликаного вірусом SARS-CoV-2, з урахуванням специфіки підготовки спортсменів.

Методологія: аналіз та узагальнення даних сучасної наукової та науково-методичної літератури, включаючи результати з баз даних PubMed і MedLine.

Шляхи передачі вірусу в спортсменів та основні прояви захворювання на COVID-19. Коронавіруси (CoV) належать до сімейства *Coronaviridae*; у теперішній час відомо про циркуляції серед населення декількох штамів, які постійно присутні в структурі ГРВІ, й зазвичай є причиною ураження верхніх дихальних шляхів різного ступенів – від легкого і середнього, що найчастіше й зустрічаються в популяції спортсменів, до тяжкого з наявністю гострого респіраторного синдрому [2]. Спортсмени в зв'язку з мобільністю, контактуванням з великою кількістю сторонніх осіб під час переміщень до міста навчально-тренувальних зборів і стартів, є, безперечно, у групі ризику захворювання на COVID-19. У даний час основним джерелом коронавірусної інфекції є хворі особи, а також спортсмени, що у даний час знаходяться в інкубаційному періоді захворювання. Основними шляхами передачі інфекції є повітряно-крапельний (при кашлі, чханні, розмові); повітряно-пиловий; контактний. До факторів передачі інфекції належать, хоча й меншою мірою, повітря, харчові продукти, спортивний інвентар і предмети побуту та поверхні (дверні ручки, ключі, кнопки у ліфті, поручні в транспорті, крани у душових та ін.), які контаміновані вірусом.

Для більшості коронавірусних інфекцій інкубаційний період обмежений 2–3 днями, однак, для коронавірусу 2019 nCoV цей час може становити від одного до 14 днів (в середньому 10 днів). Протягом усього цього періоду спортсмен може заражати інших членів команди та персонал, який з ним контактує (тренер, спортивний лікар, масажист та ін.). Здебільшого захворювання протікає як звичайний грип, парагрип або будь-яка інша гостра респіраторна інфекція з усіма характерними для них ознаками.

Основними клінічними проявами захворювання є лихоманка (98 %) або, навпаки, короткочасне зниження (16 %) температури, втома (70 %), іноді сильна, та біль у м'язах, або міалгія (35 %), виражений та тривалий головний біль (44,5%), які спортсмени звичайно розцінюють як ознаки попереднього навантаження, непродуктивний (сухий) кашель (59 %), задишка (31 %), навіть короткочасна, біль у горлі (17 %), нежить (21 %) (рис. 1).

Але ці цифри можуть коливатися залежно від штаму вірусу, що викликав захворювання. У 9–12 % пацієнтів за випадків зараження хвороба протікає безсимптомно; у спортсменів, за нашими



Рис. 1 – Клінічні та функціональні ознаки корона вірусної хвороби (цит. по: [2])

даними, цей показник коливається у межах від 16,8 до 22,4 %. На початковому етапі зараження ознаки коронавірусу збігаються з усіма ознаками звичайної ГРВІ: сухий кашель, слабкість, гіпертермія. У деяких пацієнтів відзначаються ураження очей (кон'юнктивіт) і діарея або нудота та рідше – блювання, іноді немотивований біль в черевній порожнині (частіше під час ретельного збору анамнезу спортсмен висуває скарги на неприємні відчуття або спазми в області товстого кишечника; симптоми запалення очеревини при цьому від'ємні). Якщо захворювання протікає в легкій формі, запалення легень не розвивається, і весь патологічний процес обмежується слабо вираженими симптомами. У таких випадках температура може незначно підніматися або взагалі залишатися в межах нормальних значень.

Найпоширеніші ускладнення COVID-19 в тому числі, перенесеного субклінічно, з боку кардіореспіраторної системи охоплюють аритмію (миготливу аритмію, шлуночкову тахіаритмію та навіть фібриляцію шлуночків), ураження тканин міокарда (що маркірується підвищенням рівню високочутливого тропоніну I (hs-cTnI) і креатинкінази), дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові (ДВЗК), а також фульмінантний міокардит, серцеву недостатність, емболію легеневої артерії [2]. І хоча, на щастя, частота летальних наслідків у спортсменів є відносно невисокою порівняно з даними у загальною людській популяції у зв'язку переважно молодим віком атлетів, що захворіли, практичною відсутністю вихідних уражень ССС та інших патологій в анамнезі, здоровим способом життя (відсутність паління, споживання алкоголю, раціональне вітамінізоване харчування), але ця

проблема потребує самої пильної уваги.

Алгоритм діагностики COVID-19 на різних етапах перебігу захворювання у динаміці тренувального процесу. Методологічно лабораторні підходи для визначення наявності COVID-19 можна поділити на загальні та специфічні. До загальних відносяться: клінічний аналіз крові з визначенням рівня еритроцитів, гематокриту, лейкоцитів, тромбоцитів, лейкоцитарної формули; біохімічний аналіз крові з визначенням сечовини, креатиніну, електролітами, печінковими ферментами, білірубінном, глюкозою та альбуміном. При проведенні загальноклінічних лабораторних обстежень спортсменів із COVID-19, навіть з безсимптомною формою, часто ви-

являють лейкопенію чи лейкоцитоз, нейтроцитоз (рідше – нейтропенію) та лімфопенію зі змінами нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення [3], моноцитоз, тромбоцитопенію, а також зростання, часто виражене, вмісту еритроцитів (та відповідно, гемоглобіну) та збільшення кількості еритроцитів-макроцитів. Останній факт є відображенням компенсаторної реакції організму у відповідь на виникнення тканинної гіпоксемії будь-якого ступеня та сприяє покращенню переносу кисню до тканин з його нестачею [4]. Слід зазначити, що перебування еритроцитарної ланки стосується не лише кількості червоних клітин крові, але й їх структури. Еритроцити пацієнтів із COVID-19 мають підвищені рівні гліколітичних проміжних продуктів, що супроводжувалося окисненням і фрагментацією структурних білків анкірину та β -спектрину та N-кінцевого цитозольного домену смуги 3 (AE1). Також спостерігається суттєве зміння метаболізму ліпідів, зокрема коротко- та середньоланцюгових насичених жирних кислот, ацил-карнітинів та сфінголіпідів в мембрані червоних клітин крові. У сукупності ці результати свідчать про значний вплив інфекції SARS-CoV-2 на гомеостаз структурної мембрани еритроцитів на рівні білок-ліпідного бішару. Збільшення гліколітичних метаболітів в мембрані еритроцитів узгоджується з теоретично покращеною здатністю гемоглобіну використовувати кисень як функцію алостеричної модуляції високоенергетичних фосфатних сполук, можливо, для протидії гіпоксії, спричиненій COVID-19. І навіпаки, оскільки N-кінець AE1 стабілізує дезокси-гемоглобін і точно налаштовує споживання кисню та метаболічну перебудову в бік гексозомонофосфатного шунта, еритроцити хворих на COVID-19

можуть бути меншою мірою здатні реагувати на коливання насичення гемоглобіну киснем та супутній окисний стрес, що формується в екстрацелюлярному просторі під час руху кисню від легенів до периферичних капілярів, і навпаки [5]. Щодо зростання показника анізоцитозу еритроцитів, то це є наслідком компенсаторного викиду з депо в кровоносне русло додаткової кількості молодих червоних клітин, які мають більший показник середнього об'єму (MCV), ніж зрілі клітини, у відповідь на тканинну гіпоксію, обумовлену розвитком захворювання [6].

Що ж стосується лейкоцитарної ланки крові, то при захворюванні, викликаному вірусом SARS-CoV-2, достатньо часто спостерігається не тільки зростання вмісту моноцитів, але й збільшення нейтрофільно-лімфоцитарного співвідношення (НЛС або Н/Л – коефіцієнт співвідношення вмісту нейтрофілів / лімфоцитів), що є корисним маркером підвищеного ризику тяжкого перебігу захворювання та поганого прогнозу не тільки у звичайних пацієнтів, які не займаються спортом [7], але й в спортсменів [3]. Автори їх досліджень вважають, що гематологічні прояви COVID-19, які включають аномалії формули крові, зокрема, лімфопенію та нейтрофіліоз, мають визначене прогностичне значення.

За нашими даними, отриманими при спостереженні під час створення НМП за 178 спортсменами із лабораторно підтвердженим діагнозом COVID-19, підвищений Н/Л з'являється у 72,4 % (129 атлетів) достатньо рано – на 3–5 день захворювання й утримується достатньо довго – протягом 2–4 місяців, навіть за повної або часткової відсутності клінічних ознак захворювання (легкий перебіг) та постковідного синдрому. З частотою 32,02 % (57 спортсменів із 178) ця діагностична ознака була єдиною, що, крім специфічних тестів, вказувала на наявність в поточний момент або перенесене раніше захворювання COVID-19.

Що ж до біохімічних показників, то у хворих на COVID-19 у сироватці крові виявляють підвищену активність аланін- та аспартатамінотрансфераз [2], що проте є біомаркерами з низьким рівнем інформативності як у нетренованих осіб, так й особливо у спортсменів, оскільки під час інтенсивних і тривалих фізичних навантажень формується печінково-больовий синдром як спортивно-медична патологія, при якому активність обох трансаміназ може бути підвищена, або активність одного з цих маркерних ферментів печінки може зростати після разового високооб'ємного навантаження [8]. У пацієнтів з COVID-19 повідомлялося про випадки ураження або дисфункції печінки (здебільшого характеризується помірно підвищеним рівнем аспартатамінотрансферази в сироватці крові),

однак наразі невідомо, чи викликане пошкодження / дисфункція печінки, пов'язане з COVID-19, здебільшого самою вірусною інфекцією чи іншими супутніми умовами, такими як використання потенційно гепатотоксичних препаратів і співіснування системної запальної відповіді, або респіраторного дистрес-синдрому, індукованих гіпоксією та поліорганною дисфункцією при коронавірусній інфекції [9]. Тому кожен випадок зовнішньо необґрунтованої гіперферментемії у спортсменів щодо активності печінкових трансаміназ в умовах епідемії COVID-19 повинен бути проаналізований для визначення причини зростання активності АЛТ та / або АСТ.

Гіперферитинемія та підвищений рівень активності ферменту лактатдегідрогенази також пов'язані з поганим прогнозом захворювання та збільшенням смертності при коронавірусній інфекції [7], і тому є достатньо інформативними біомаркерами неспецифічного характеру при діагностуванні і прогнозі COVID-19.

Аналіз результатів нещодавно опублікованих досліджень підкреслює роль системного васкуліту та опосередкованих цитокінами порушень згортання крові як основних чинників поліорганної недостатності у пацієнтів із тяжкими ускладненнями COVID-19 [10]. Внаслідок системного мета-аналізу виявлено наступні інформативні біомаркери: *гематологічні* (кількість лімфоцитів, кількість нейтрофілів, нейтрофіло-лімфоцитарне співвідношення, *запальні* (С-реактивний білок (СРБ), швидкість осідання еритроцитів (ШОЕ), *прокальцитонін* (ПКТ)), *імунологічні* (IL-6 та інші прозапальні цитокіни, такі як IL-1, фактори некрозу пухлин типів α і β , та протизапальні цитокіни – IL-10, TGF- β та цитокіни, що звичайно пригнічують макрофаги, але за деяких умов здатні проявляти себе як запальні цитокіни – IL-4, IL-13 [11] та *біохімічні* – D-димер, серцевий тропонін, креатинфосфокіназа, аспартатамінотрансфераза, показники співвідношення ПОЛ / АОС, яке характеризується активацією вільнорадикального окиснення та гальмуванням власної антиоксидантної системи при запальних процесах [12]. При цьому особливо важливі ті показники, що пов'язані з каскадами коагуляції при ДВЗК і гострому респіраторному дистрес-синдромі. Нові лабораторні біомаркери можуть бути ідентифіковані за допомогою точного аналізу мультицентричних серій випадків; зокрема, можуть відігравати значну роль гомоцистеїн і ангіотензин II. Це пов'язано з наявністю на поверхні вірусу SARS-CoV-2 спайкового S-білка, який дозволяє йому зв'язуватися з ангіотензинперетворюючим ферментом (АПФ)-2, що діє як вірусний рецептор і експресується на зовнішній мембрані легеневих і позалегеневих клітин,

включаючи серцеві, ниркові, кишкові та ендотеліальні клітини. Існують докази того, що ендотеліальні клітини також інфікуються SARS-CoV-2, і це супроводжується подальшим виникненням системного васкуліту, тромбоемболії та дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові. Такі ефекти разом із «цитокіновим штормом» спричиняють погіршення прогнозу захворювання та подальше формування постковідного синдрому [13].

Серед неспецифічних маркерів наявності / тяжкості захворювання на сьогодні актуальними та достатньо високо інформативними є наступні:

1. *Феритин при коронавірусній інфекції.* Цей аналіз використовується як маркер запалення при COVID-19. Феритин є білком, який відповідає за засвоєння заліза організмом і застосовується для діагностики залізодефіцитних станів [14]. В умовах гострофазних реакцій підвищений рівень сироваткового феритину відбиває справжній вміст заліза в організмі та є проявом гострофазної відповіді організму на вторгнення ксенобіотика [15]. Коронавірусна інфекція викликає підвищення рівня феритину в сироватці крові з одночасним зростанням вмісту прозапального цитокіну IL-18. У лабораторній діагностиці «цитокінового шторму» аналіз на вміст феритину входить до числа визначальних. Для проведення аналізу венозну кров беруть вранці натщесерце; діагностична процедура проводиться за методом імуноферментного аналізу (ІФА). Показники феритину в межах референтних значень мають гендерну різницю і складають, за нашими даними, у спортсменів 30–300 мкг·л⁻¹, а у спортсменок від 20 до 100 мкг·л⁻¹.

2. *Прокальцитонін при коронавірусній інфекції.* При лікуванні COVID-19 аналіз на прокальцитонін показує ризик приєднання вторинної бактеріальної інфекції. Особливо важливо здати його при ураженнях легень, щоб розуміти необхідність підключення антибактеріальної терапії для лікування пацієнтів. Результат дослідження на прокальцитонін може вказувати також на значне поширення запального процесу в легенях і загальну тяжкість перебігу коронавірусної пневмонії та необхідність підключення кортикостероїдних препаратів; слід пам'ятати, що ця група фармакологічних засобів заборонена для використання у спорті, тому треба отримувати дозвіл на терапевтичне застосування (TUE). Під час антибактеріальної терапії контроль вмісту прокальцитоніну дозволяє оцінювати її ефективність. Референтні значення концентрації прокальцитоніну коливаються у межах 0,00–0,10 нг·мл⁻¹.

3. *D-димер при коронавірусній інфекції.* D-димер є продуктом розпаду фібрину – білка, що входить до складу тромбу і відображає наявність мікрозгустків в крові; тобто це маркер утворення

фібринового згустку та його розчинення [16]. В нормі у крові здорової людини виявляються невеликі кількості D-димеру внаслідок того, що приблизно 2–3 % нормально синтезованого фібриногену проходить безперервний фізіологічний цикл (утворення та розчинення фібрину). Проведення аналізу крові на D-димер дозволяє лікарів оцінити ризик тромбоутворення в організмі, а підвищені, порівняно з референтними значеннями, показники вмісту D-димеру – привід для призначення препаратів з групи антиагрегантів.

D-димер є розчинним продуктом розпаду фібрину, який, в свою чергу, є наслідком упорядкованого розпаду тромбів за участі фібринолітичної системи. Результати численних досліджень показали, що D-димер є цінним показником активації коагуляції та фібринолізу, й тому цей біомаркер широко досліджувався – і продовжує досліджуватися – для діагностики венозної тромбоемболії (ВТЕ) і використовується регулярно з цією метою [17]. Крім того, зміни вмісту D-димеру було оцінено для визначення оптимальної тривалості антикоагуляційної терапії у пацієнтів з тромбоемболією венозних судин, для діагностики та моніторингу ДВЗК та як допоміжний засіб у ідентифікації медичних пацієнтів із високим ризиком ВТЕ [18].

Вміст D-димеру в крові спортсменів за відсутності патологій згортання крові та серцево-судинних захворювань дорівнює референтним значенням у здорових нетренованих осіб. При коронавірусній інфекції концентрація даного біомаркера, як правило, перевищує ці референтні значення. Рівень в крові D-димеру, вищий за 250 нг·мл⁻¹ є приводом для призначення антиагрегантної терапії (ривароксабан, що реалізується через аптечну мережу під назвами ксарелто, або еліквис). Ривароксабан є високоселективним прямим інгібітором фактора Ха (фактора XII згортання крові), що має достатньо високу біодоступність при пероральному застосуванні. Блокування активності фактору Ха перериває внутрішній та зовнішній шляхи коагуляційного каскаду, і, як наслідок, пригнічує формування тромбіну та утворення тромбу. Ривароксабан безпосередньо не пригнічує активність тромбіну (активованого фактору II) та не впливає на тромбоцити [19].

На жаль, при захворюванні на коронавірусну інфекцію, яка викликана SARS-CoV-2, може бути й підвищення рівня D-димеру при первинному зверненні вище, ніж 2500 нг·мл⁻¹, що вказує на наявність ускладнень, пов'язаних з гіперкоагуляцією і потребує екстреної госпіталізації пацієнта; спортсмени навіть при безсимптомному перебігу захворювання та відсутності своєчасного патогенетично обґрунтованого лікування можуть бути у групі ризику [20]. За наявності тяжких ускладнень з

боку зростання в'язкості крові та відсутності своєчасного лікування вміст D-димеру може сягати навіть 6616–36543 нг·мл⁻¹ [21]. Поступове зниження вмісту цього біомаркери в крові є віддзеркаленням зменшення клінічних проявів вірусної інфекції, хоча підвищені показники вмісту D-димеру можуть утримуватися протягом ще декількох тижнів.

4. С-реактивний білок при коронавірусній інфекції. С-реактивний білок – ще один маркер, який повинен використовуватися в діагностиці коронавірусної інфекції. Саме він починає підвищуватися вже через 8 год після зараження вірусом, коли багато показників клініко-лабораторних аналізів ще знаходяться у межах референтних значень. Підвищення вмісту С-реактивного білка вказує, що в організмі є вірусний або інфекційний збудник, з якою він починає активно боротися. Показник вмісту С-реактивного білка вище 3 мг·л⁻¹ свідчить про підвищені ризики судинних та серцево-судинних ускладнень у хворих на COVID-19. Діагностика стосовно визначення вмісту С-реактивного білка здійснюється у венозній крові методом ІФА.

Специфічна лабораторна діагностика спрямована на виявлення РНК 2019 nCoV методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Для проведення лабораторної діагностики має бути зібрано респіраторний матеріал в амбулаторних умовах – мазок з носоглотки і ротоглотки (URT). Ендотрахеальна аспірація (ETA) або бронхоальвеолярний лаваж (LRT) мають бути виконані у випадку більш тяжких респіраторних форм захворювання. Респіраторний матеріал надсилається на тестування 2019nCoV методом ПЛР у масштабі реального часу (RT-PCR). Частота збору зразків буде залежати від місцевих умов, але повинна відбуватися, щонайменше, кожні 2–4 дні, поки не буде отримано два послідовних негативних результати (як у зразка URT, так й у LRT, якщо обидва взяті) у спортсмена, що одужав, з інтервалом не менше 24 год. Якщо практика локального інфекційного контролю вимагає двох негативних результатів перед припиненням запобіжних заходів, то зразки можна збирати щодня [2].

В цілому серед специфічних тестів на виявлення вірусу SARS-CoV-2 у лабораторно-діагностичній практиці використовуються такі методи дослідження на коронавірус: *по-перше*, експрес-тести (імунохроматографічний аналіз – ІХА), *по-друге*, тести, що здійснюються за методом ПЛР і тести на основі імуноферментного аналізу (ІФА).

Молекулярне тестування, включаючи тестування за допомогою ПЛР, виявляє генетичний матеріал вірусу в організмі людини і, таким чином, може визначити, чи є зараз людина інфікована SARS-CoV-2. Аналіз крові на імуноглобуліни відзначає кількість білків, які виробляє організм

після зараження, тим самим виявляючи водночас, чи була людина раніше інфікована SARS-CoV-2. Серологічні тести слід використовувати для діагностики гострої інфекції SARS-CoV-2, оскільки антитіла виробляються через деякий час після зараження.

Експрес-діагностика з використанням швидких тестів дозволяє визначати два класи антитіл – імуноглобуліни (Ig) класів M і G, які з'являються в організмі людини у відповідь на потрапляння вірусу та є важливим захисним фактором захисту організму від збудників. IgM починає синтезуватися з першого дня зараження і поступово накопичується в організмі пацієнта, досягаючи максимуму на 8–9 день (тому робити тест на їх вміст раніше 3–4 дня після первинного зараження марно) і тримаються до 30-го дня після контакту з вірусом. IgG починають виникати на 6–7 день після первинного зараження, досягаючи максимуму до 25–28 дня, а потім їх вміст у біологічних середовищах організму поступово знижується. Вони можуть й надалі виявлятися при повному одужанні, тим самим захищаючи організм від повторного зараження, внаслідок чого захворювання може мати більш легкій перебіг. Експрес-діагностика проводиться в наступних випадках:

- після контакту з людиною, що має підтверджений діагноз коронавірусу, на 3-й день після контакту;
- при появі перших симптомів захворювання, описаних вище.

Запропоновані швидкі тести дозволяють виявити обидва класи специфічних антитіл людини до коронавірусу SARS-CoV-2 та оцінити стадію захворювання. Аналіз на вміст антител IgA до вірусу SARS-CoV-2 звичайно здійснюється не раніше 10 дня захворювання і дає змогу оцінити його тривалість та, з дуже помірною точністю, напруженість імунітету.

Експрес-тест на антиген коронавірусу за 15 хв дає можливість визначити наявність в організмі людини вірусу SARS-CoV-2, який є збудником COVID-19, шляхом визначення його нуклеокапсидного білка (антигену). Позитивних результатів експрес-тесту на визначення антигену SARS-CoV-2 в осіб, які або мають симптоми COVID-19 або контактували з особами, хворими на COVID-19, достатньо для встановлення діагнозу COVID-19 (згідно до положень нормативу «Стандарти медичної допомоги «Коронавірусна хвороба (COVID-19)»).

Експрес-тест виконується, якщо:

- потрібно «тут і зараз» визначити наявність вірусу SARS-CoV-2 в організмі;
- для тестування великих колективів та учасників масових заходів (що є дуже важливим для

спортсменів перед навчально-тренувальними зборами і змаганнями);

- в умовах підвищеного ризику інфікування;
- для виїзду спортсменів за кордон (надається результат на англійській мові з QR-кодом).

Діагностика методом ПЛР, що дозволяє в умовах спеціалізованої лабораторії безпосередньо визначити наявність вірусу, використовується як підтверджувальна після проведення експрес-діагностики. Для аналізу використовується мазок із порожнини рота й носу, носові виділення, мокротиння. Даний метод дозволяє виявити вірус на 3-й день після зараження. Позитивний результат аналізу практично з 100% достовірністю вказує на наявність вірусу SARS-CoV-2 в організмі.

Імуноферментна (імунофлуоресцентна) діагностика (ІФА «ELISA») вмісту імуноглобуліну М (аналіз на антитіла IgM) дає змогу виявити в крові антитіла до коронавірусу, що виробляються організмом в гострій стадії хвороби. Визначивши наявність і рівень IgM антитіл в крові пацієнта, можна зробити висновок про наявність захворювання або нещодавно перенесену інфекцію. Позитивний результат тесту на антитіла IgM припустимий в інкубаційному періоді та в осіб з безсимптомним перебігом і за наявності клінічних ознак захворювання. Моніторинг вмісту IgM слід проводити у спортсменів, поперше, коли або підозрюється контакт з інфікованою особою, або при можливості іншого шляху передачі вірусу, або після підтвердженого лабораторно і клінічно захворювання на SARS-CoV-2, щоб по комплексу даних вирішити питання стосовно можливості продовження тренувальних занять.

Антитіла IgM до коронавірусу SARS-CoV-2 виробляються через 5–7 днів від моменту контакту з вірусом (антитіла «ранньої фази» інфекції), а їх вміст починає знижуватися на 18 день захворювання. Вони слугують маркерами раннього інфікування, гострої стадії захворювання, реагують на попередній вплив вірусу SARS-CoV-2 і зазвичай недовго циркулюють в крові. Надто ранні спроби визначення антитіл IgM можуть дати *хибний негативний* результат, обумовлений так званим «серологічним вікном», тобто час, коли специфічні антитіла ще не можуть бути виявлені. Результат даного дослідження може бути *хибнопозитивним* за наявності аутоімунних та онкологічних захворювань; в даному випадку важливо додатково здати аналіз на виявлення антитіл типу IgA. Перехрес-

ні реакції (хибні позитивні результати) виникають спорадично через високу специфічність антитіл IgM (**табл. 1**).

При визначенні в крові *антитіл до коронавірусу IgG* методом ІФА їх наявність вказує на те, що спостерігається позитивна динаміка перебігу захворювання, і в спортсмена вже з'явився імунітет до COVID-19. Референтними значеннями вмісту IgG при коронавірусній інфекції є наступні:

- $<0,9$ Од·мл⁻¹ – негативний;
- $0,9$ – 1 Од·мл⁻¹ – невизначений;
- $>1,1$ Од·мл⁻¹ – позитивний (**табл. 1**).

Таблиця 1 – Інтерпретація результатів ІФА-тесту визначення у спортсменів Ig класів М і G у динаміці перебігу COVID-19 (цит. за: [22]; зі змінами та доповненнями автора)

Результати ІФА тестування (вміст імуноглобулінів М і G), Од·мл ⁻¹	Інтерпретація даних
IgM $\geq 2,0$; IgG $> 1,0$	В даний момент в організмі присутня активна коронавірусна інфекція
IgM від 1,0 до 2,0; IgG від 0,9 до 1,0	Пограничний результат, який вказує на необхідність повторного обстеження
IgM $\geq 2,0$; IgG $\geq 10,0$	Спортсмен перебуває в стадії реконвалесценції, у нього формується імунітет, але він, як і раніше, є носієм вірусу SARS-CoV-2
IgM $< 2,0$; IgG $< 1,0$	В організмі в невеликій кількості присутні специфічні антитіла. Спортсмен вже перехворів, не є носієм вірусу, не здатний заражати оточуючих. Повторне інфікування при цьому не виключено

Найбільш високого значення показники вмісту IgG досягають після 5–7 тижнів після інфікування, а в деяких випадках має пройти навіть більше часу. Наявність антитіл до IgG – це відображення відповіді імунної системи на зараження коронавірусною інфекцією.

Кількісний тест на антитіла IgG (імуноглобуліни G) до спайкового S-білка коронавірусу дозволяє оцінити рівень нейтралізуючих антитіл до вірусу SARS-CoV-2 внаслідок перенесеної коронавірусної хвороби COVID-19 та / або після вакцинації проти COVID-19. Антитіла IgG до спайкового S-білка доцільно визначати з 14 дня від початку захворювання або введення першої дози вакцини. Референтними значеннями цього показника (рецептор-зв'язуючий домен S1 спайкового (S) белка SARS-CoV-2), що визначається в AU·мл⁻¹ при використанні аналізатору «Alinity i» (Abbott, США) та аутентичних реагентів є: $< 50,0$ – негативний результат (не виявлено); $\geq 50,0$ – позитивний результат (виявлено). При перерахунку

результатів у BAU·мл⁻¹ (Binding Antibody Units) референтними значеннями відповідно є наступні: < 7.1 – негативний результат (не виявлено); ≥ 7.1 – позитивний результат (виявлено).

У зведеному вигляді сукупність та послідовність діагностичних маніпуляцій при захворюванні, викликаному вірусом SARS-CoV-2, можна представити наступним чином (рис. 2).

Діагностика за допомогою методу ПЛР визначає присутність вірусної РНК у зразку. Метод ІФА-тестування визначає імуноглобуліни двох типів: М і G. Якщо виявляють М, то йдеться про гострий процес захворювання. Якщо G – то це означає, що спортсмен перехворів або інфікувався вірусом і сформувалися антитіла до цього захворювання. Використання ІФА-тестів для виявлення антитіл COVID-19 врегульовано Наказом МОЗ України № 1227 від 20.05.2020 [23], проте для встановлення діагнозу рекомендовано використовувати виключно результат ПЛР.

Таким чином, резюмуючи, можна сказати, що у сучасних складних умовах існування українського спорту та приналежності спортсменів до групи ризику захворювання на COVID-19, у першу чергу для діагностики SARS-CoV-2 треба спочатку (після трьох днів підозри, що був контакт з інфікованою особою або іншими джерелами зараження) робити ПЛР-діагностику коронавірусної інфекції, що є самим точним клініко-лабораторним методом. Саме на ранній стадії захворюваності можна виявити РНК вірусу, яка свідчить про його наявність у організмі людини. Однак в цьому методі є свої недоліки – якщо спортсмен вже одужав, або переїс хворобу безсимптомно, результат дослідження методом ПЛР буде негативний.

Серологічні методи, такі як ІФА та ІХА, що спрямовані на виявлення вірусного білка, дають позитивний тест на антитіла IgM під час активної фази захворювання, а тест на антитіла IgG свідчить про те, що спортсмен одужав, і в організмі утворені специфічні антитіла. Серологічні дослідження рекомендуються для діагностичних цілей лише тоді, коли ПЛР-діагностика недоступна [24].

Результати діяльності робочої групи Сент-Луїса (США) з питань спортивної медицини при захворюванні COVID-19 розробила рекомендації, на яких ми базувалися під час визначення того, чи необхідно проводити постійний моніторинг стану спортсменів для попередження виникнення постковідного синдрому при безсимптомному перебігу хвороби та вирішення питання повернення до активних тренувань. Робоча група надала рекомендації (котрі носять не імперативний та тимчасовий характер) стосовно чотирьох етапів поведінки спортсменів в умовах пандемії, викликаній вірусом SARS-CoV-2 та можливості повернення до тренувального процесу після захворювання [25].

Етап 1: на командних тренуваннях або змаганнях повинні бути присутні групи лише з 10 або менше осіб. Під час цих занять має зберігатися соціальне дистанціювання. На етапі 2 можна починає командні тренування, які повинні бути обмежені вправами один на один та індивідуальним обладнанням. Соціальне дистанціювання має бути на місці протягом більшості тренувань та змагань. На 3 етапі можна розпочинати командні тренування та змагання з єдиноборств. І, нарешті, на 4 етапі повноцінний тренувальний і змагальний процес може розпочинатися, але він повинен обмежуватися місцевими та регіональними командами.

Звичайно, що на сьогодні спортивна медицина Україна впровадила в свою роботу усі досягнення сучасної медичної науки у сфері клініко-лабораторної діагностики, що допомагає достатньою мірою захистити розповсюдження вірусної хвороби, що названа пандемією XXI століття, при своєчасному діагностуванні та контролі за перебігом коронавірусної інфекції, та зберегти здоров'я спортсменів.

Заключення. Таким чином, з урахуванням різноманітності проявів, високої контагіозності, особливо у скупчених колективах, що як раз спостерігається під час спортивних тренувань і змагань, необхідно дотримуватися алгоритму діагностики вірусної інфекції, викликаній SARS-CoV-2, ретельно, звертаючи увагу на навіть мінімальні скарги, у динаміці контролювати функціональний



Рис. 2 – Види діагностики та доцільність використання у період захворювання (цит. за: [2])

стан спортсменів, щоб не допустити ускладнень і, в першу чергу, розвинутого ураження міокарда та коронарних судин.

Перспективами подальших досліджень буде уточнення алгоритму діагностики захворювання, окремих його штамів із застосуванням новітніх методів клініко-лабораторної діагностики. Іншим напрямком досліджень стане визначення обґрунтованих та безпечних термінів повернення

спортсменів до тренувальної та змагальної діяльності на основі об'єктивних даних лабораторного моніторингу.

Автор підтверджує, що дослідження та публікація результатів не пов'язані з будь-якими конфліктами щодо комерційних чи фінансових відносин, відносинами з організаціями та / або окремими сторонніми особами.

References

1. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, Patel V, Savvatis K, Marelli-Berg FM, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res*. 2020;116(10):1666–1687. PMID: 32352535. PMCID: PMC7197627. doi: 10.1093/cvr/cvaa106
2. Panchenko OA, Zavazina AR. Diahnostyka koronavirusnoi infektsiyi yak aktualna problema derzhavnoho rivnya. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2020;5(5/27):278–284. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.05.278
3. Hunina LM. Laboratorna diahnostyka u sportsmeniv virusnoi infektsiyi, vyklykanoi SARS-COV-2, ta ryzykiv sertsevosudynnykh uskladnen [Laboratory diagnosis of viral infection, SARS-Cov-2 virus, and risks of cardiovascular complications in athletes]. *Materialy XXI naukovo-praktychnoi konferentsiyi z Mizhnarodnoyu uchastyu «Suchasni dosyahnennya sportyvnoi medytsyny, fizychnoi reabilitatsiyi, fizychnoho vykhovannya ta valeolohiyi-2022»*. Odesa, 6-7 zhovtnya 2022 r. Odesa: ONMedU; 2022. s. 31-37.
4. Aminianfar M, Soleiman-Meigooni S, Hamidi-Farahani R, Darvishi M, Hoseini-Shokouh SJ, Asgari A, et al. Efficacy of Red Blood Cell Exchange as Adjunctive Treatment for Hypoxemia and Survival Rate of Patients With Severe Coronavirus-2 Disease: An Open-Labelled Phase 2 Randomized Clinical Trial. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:899593. PMID: 35872770. PMCID: PMC9304762. doi: 10.3389/fmed.2022.899593
5. Thomas T, Stefanoni D, Dzieciatkowska M, Issaian A, Nemkov T, Hill RC, et al. Evidence of Structural Protein Damage and Membrane Lipid Remodeling in Red Blood Cells from COVID-19 Patients. *J Proteome Res*. 2020;19(11):4455–4469. PMID: 33103907. PMCID: PMC7640979. doi: 10.1021/acs.jproteome.0c00606
6. Gu H, Wang YX, Du MX, Xu SS, Zhou BY, Li MZ. Effectiveness of Using Mean Corpuscular Volume and Mean Corpuscular Hemoglobin for Beta-thalassemia Carrier Screening in the Guangdong Population of China. *Biomed Environ Sci*. 2021;34(8):667–671. doi: 10.3967/bes2021.094
7. Agbuduwe C, Basu S. Haematological manifestations of COVID-19: From cytopenia to coagulopathy. *Eur J Haematol*. 2020;105(5):540–546. PMID: 32663356 PMCID: PMC7404736. doi: 10.1111/ejh.13491
8. Rybyna YL, Hunyna LM. Laboratory markers of control and management of the training process of athletes: science and practice. 2021. 372 s.
9. Amin M. COVID-19 and the liver: overview. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2021;33(3):309–311. PMID: 32558697. PMCID: PMC7846245. doi: 10.1097/MEG.0000000000001808
10. Ponti G, Maccaferri M, Ruini C, Tomasi A, Ozben T. Biomarkers associated with COVID-19 disease progression. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2020;57(6):389–399. PMID: 32503382. PMCID: PMC7284147. doi: 10.1080/10408363.2020.1770685
11. Nikitin YeV, Chaban TV, Servetskyi SK. Suchasni uyavlennya pro systemu tsytokiniv [Modern ideas about the cytokine system. Infectious diseases]. *Infektsiyi khvoroby*. 2007;(2):64–69. [Ukrainian]
12. Nikitin YeV, Vereshchahina OI. Okyslyuvalnyi stres yak odyin z vazhlyvishykh chynnykiv hostroho urazhennya endoteliiu [Oxidative stress as one of the most important factors of acute damage to the endothelium]. *Infektsiyi khvoroby*. 2019;(2):22–28. [Ukrainian]. doi: 10.11603/1681-2727.2019.2.10322
13. Albini A, Di Guardo G, Noonan DM, Lombardo M. The SARS-CoV-2 receptor, ACE-2, is expressed on many different cell types: implications for ACE-inhibitor- and angiotensin II receptor blocker-based cardiovascular therapies. *Intern Emerg Med*. 2020;15(5):759–766. PMID: 32430651. PMCID: PMC7236433. doi: 10.1007/s11739-020-02364-6
14. Gupta R, Alamrani NA, Greenway GM, Pamme N, Goddard NJ. Method for Determining Average Iron Content of Ferritin by Measuring its Optical Dispersion. *Anal Chem*. 2019;91(11):7366–7372. PMID: 31059232. PMCID: PMC7006959. doi: 10.1021/acs.analchem.9b01231
15. Mahroum N, Alghory A, Kiyak Z, Alwani A, Seida R, Alrais M, et al. Ferritin - from iron, through inflammation and autoimmunity, to COVID-19. *J Autoimmun*. 2022;126:102778. PMID: 34883281. PMCID: PMC8647584. doi: 10.1016/j.jaut.2021.102778
16. Halaby R, Popma CJ, Cohen A. D-Dimer elevation and adverse outcomes. *J Thromb Thrombolysis*. 2015;39(1):55–59. PMID: 25006010. PMCID: PMC4300425. doi: 10.1007/s11239-014-1101-6

17. Barco S, Klok FA. D-dimer testing after anticoagulant discontinuation to predict recurrent venous thromboembolism. *Eur J Intern Med.* 2021;89:25–26. PMID: 34052077. doi: 10.1016/j.ejim.2021.05.008
18. Weitz JI, Fredenburgh JC, Eikelboom JW. A Test in Context: D-Dimer. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(19):2411–2420. PMID: 29096812. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.024
19. Capell WH, Barnathan ES, Piazza G, Spyropoulos AC, Hsia J, Bull S, et al. Rationale and design for the study of rivaroxaban to reduce thrombotic events, hospitalization and death in outpatients with COVID-19: The PREVENT-HD study. *Am Heart J.* 2021;235:12–23. PMID: 33577800. PMCID: PMC7871775. doi: 10.1016/j.ahj.2021.02.001
20. Al-Samkari H, Karp Leaf RS, Dzik WH. COVID-19 and coagulation: bleeding and thrombotic manifestations of SARS-CoV-2 infection. *Blood.* 2020;136(4):489–500. PMID: 32492712. PMCID: PMC7378457. doi: 10.1182/blood.2020006520
21. Cho ES, McClelland PH, Cheng O, Kim Y, Hu J, Zenilman ME. Utility of D-dimer for diagnosis of deep vein thrombosis in coronavirus disease-19 infection. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(1):47–53. PMID: 32738407. PMCID: PMC7390766. doi: 10.1016/j.jvsv.2020.07.009
22. Colombini A, Viganò M, Tomaiuolo R, Di Resta C, Corea F, Sabetta E, et al. Exploratory assessment of serological tests to determine antibody titer against SARS-CoV-2: Appropriateness and limits. *J Clin Lab Anal.* 2022;36(5):e24363. PMID: 35334493. PMCID: PMC9102736. doi: 10.1002/jcla.24363
23. Ministerstvo okhorony zdorov'ya Ukrainy. Nakaz № 1227 vid 20.05.2020. Pro zatverdzhennya Zmin do Standartiv medychnoi dopomohy «Koronavirusna khvoroba (COVID-19)» [On the approval of the Amendments to the Medical Care Standards "Coronavirus Disease (COVID-19)"]. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1227282-20#Text>
24. Weier W, Jianming T, Fangqiang W. Updated understanding of the outbreak of 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in Wuhan, China. *J Med Virol.* 2020;92(4):441–447. PMID: 31994742. PMCID: PMC7167192. doi: 10.1002/jmv.25689
25. Mahaffey BL. COVID-19 Guidelines for Sports and Physical Activity. *Mo Med.* 2020;117(3):205–206. PMID: 32636547

UDC 61:577.1: 31.27.51-796.331.441

Coronavirus Infection: Informativeness and Timeliness of the Laboratory Diagnostic Algorithm in Athletes

Gunina L. M.

Abstract. The purpose of the study was to form a step-by-step algorithm for diagnosing the disease caused by the SARS-CoV-2 virus, taking into account the specifics of athletes' training.

Materials and methods. Such methods as analysis and generalization of data from modern scientific and scientific-methodological literature, including the results of PubMed and MedLine databases were used in the study.

Results and discussion. For people who are regularly engaged in physical activity, the disease of COVID-19 has become one of the factors of heart damage in the post-covid period, which often serves as a reason for removing athletes from the training and competition process. Due to their high mobility, contact with a large number of sportsmen during training meetings and competitions, athletes are definitely in the risk group for the disease of COVID-19.

Methodologically, laboratory approaches for determining the presence of COVID-19 are divided into general and specific. The latter include an express test for the coronavirus antigen, which in 15 minutes makes it possible to determine the presence of the nucleocapsid protein of the SARS-CoV-2 virus in the human body. This is important for testing athletes before training sessions and competitions, when there is an increased risk of infection, as well as for fulfilling the conditions for athletes to travel abroad. Express tests also include tests using immunochromatographic analysis to establish two classes of antibodies – M and G, detection of RNA 2019 nCoV by the polymerase chain reaction method, tests that are based on enzyme immunoassay. To determine the content of immunoglobulins, it is important to adhere to the timing of the analysis. Diagnostics by the polymerase chain reaction method allows you to directly determine the presence of the virus in the conditions of a specialized laboratory, but not earlier than the third day after infection. Immunoenzymatic (immuno-fluorescent) diagnostics using ELISA-kits makes it possible to detect in the blood antibodies to the coronavirus, produced by the body in the acute stage of the disease (IgM antibody analysis), i.e. 5–7 days after contact with the virus («early phase» antibodies infections). Content limits serve as criteria for the informativeness of the test on IgM concentration: $<0.9 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$ – negative; $0.9\text{--}1.0 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$ – indefinite; $>1.1 \text{ U} \cdot \text{ml}^{-1}$ – positive.

A quantitative test for IgG (immunoglobulin G) antibodies to the spike S-protein of the coronavirus allows to assess the level of neutralizing antibodies to the SARS-CoV-2 coronavirus as a result of the transferred

coronavirus disease COVID-19 and / or after vaccination against COVID-19. This analysis should be carried out from the 14th day after the onset of the disease or the administration of the first dose of the vaccine.

Conclusion. Thus, by timely and comprehensively applying evidence-based technologies for testing and monitoring the course of the COVID-19 disease, supplementing this algorithm with careful monitoring of the functional state of the cardiovascular system, it is possible to prevent the occurrence of serious complications that can lead to the exclusion of athletes from the training process.

Keywords: athletes, training process, SARS-CoV-2 virus, COVID-19, hematological analysis, biochemical blood analysis, rapid test, polymerase chain reaction.

ORCID and contributionship:

Larisa M. Gunina : 0000-0003-2107-0983 ^{A,B,D,E,F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Larisa M. Gunina

National Ukrainian University of Physical Education and Sports,
Olympic Institute
15 A, Goloseevsky Ave., apt. 88, Kyiv 03039, Ukraine
tel. +380996063251, e-mail: gunina.sport@gmail.com

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

Стаття надійшла 07.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.199

УДК 796.332.015.4-052

Грибовська Наталія, Заневський Ігор

ТІЛОБУДОВА КВАЛІФІКОВАНИХ ВОРОТАРІВ І ПОЛЬОВИХ ФУТБОЛІСТІВ

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського,
Львів, Україна

Мета – визначити показники фізичного розвитку та складу тіла воротарів і польових футболістів.

Матеріал та методи. У дослідженні взяло участь 34 футболіста Української Прем'єр-ліги, серед яких: 11 воротарів і 23 польових гравця. Використовувалися наступні методи дослідження: узагальнення даних науково-методичної літератури, педагогічні спостереження, медико-біологічні методи (антропометрія, каліперометрія) та методи математичної статистики.

Результати та висновки. Проведено антропометричне вимірювання за 23 показниками та визначено композиційний склад тіла футболістів за 3 показниками, а саме: маса тіла, довжина тіла; обводи – зап'ястя, передпліччя, плеча у спокої та напруженні, шиї, грудної клітки, талії, стегон, стегна, гомілки; шкірно-жирові складки – грудна, клубова, прямих м'язів живота, косих м'язів живота, триголового м'язу плеча, стегна, гомілки, під лопаткою, двоголового м'язу плеча, поперекового відділу спини; жировий компонент та без жирова маса тіла (кг).

Найбільш яскраво виражену істотну різницю між воротарями та польовими гравцями у футболі було визначено за масою тіла, довжиною тіла та обводів тіла: зап'ястя, передпліччя, плеча у спокої та напруженні, шиї, стегон. Так, маса тіла воротарів становить $82,9 \pm 5,8$ кг, а польових гравців – $69,1 \pm 7,0$ кг; довжина тіла воротарів становив $192,2 \pm 5,1$ см, а польових гравців – $179,2 \pm 6,5$ см. Тобто воротарі є вищими порівняно з польовими гравцями та здебільшого мають більшу масу тіла. Крім того, за показниками обводів воротарі є дужими та кремезними, ніж польові гравці. Також виявились істотно відмінними, за ігровим амплуа футболістів, показники шкірно-жирових складок ($p < 0,001$).

З'ясовано, що воротарі є більшими за показниками об'ємів у грудній клітці, талії та шкірно-

жирових складок у ділянці поперекового відділу спини. Виявлено істотну різницю між воротарями та польовими гравцями за показником шкірно-жирової складки триголового м'язу плеча (14%, $p < 0,05$).

Розроблено двокомпонентну модель складу тіла футболістів різного ігрового амплуа.

Ключові слова: воротар, футболісти, польові гравці, фізичний розвиток, склад тіла, антропометрія.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дослідження проводилося відповідно до Зведеного плану науково-дослідної роботи Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського на 2021–2025 рр. за темою 2.4 «Сучасні фітнес-технології у фізичній підготовці кваліфікованих футболістів».

Вступ. Сучасний рівень розвитку футболу, висуває високі вимоги до функціональної та фізичної підготовленості спортсменів. Доведено, що ефективність як командних, групових, так і індивідуальних техніко-тактичних дій у футболі залежить від фізичної підготовки спортсмена. Високий рівень фізичної підготовленості, у поєднанні з технічною та тактичною грамотністю, дозволяє отримати успіх під час гри. На думку фахівців, індивідуальна фізична підготовка гравців у команді повинна відповідати сучасним стандартам футболу [1, 2]. З'ясовано, що належний високий рівень фізичної підготовленості зумовлює більший спектр можливостей футболіста до виконання обсягу рухової активності у футболі [3].

Встановлено й існування взаємозв'язку рухової активності, фізичного розвитку та складу тіла футболістів. Так, науковцями доведено, що рухова активність та тренувальні навантаження знижують жирову та збільшують без жирова масу тіла [4, 5].

Однак, на думку вчених, вплив занять спортом на фізичний розвиток спортсменів різних вікових

категорій, не має одностайної тези. Згідно із науковими твердженнями В. Романюка, тотальні розміри тіла є однією з умов досягнення максимального результату у спорті [6]. Також за твердженням фахівців, спортивна майстерність футболістів багато в чому залежить від маси і довжини тіла, витривалості та фізичної працездатності [7]. Досліджено й вплив інтенсивності тренувань футболом та плаванням на фітнес-профіль фізичної підготовленості щодо визначення відповідної спортивної обдарованості [8].

Крім того, наукові результати доводять, що підвищення рівня функціональної підготовленості футболістів можливе за рахунок оптимізації композиційного складу тіла спортсменів, зокрема відсотку жиру в організмі. Тобто, оцінка фізичного розвитку, яка передбачає й оцінювання складу тіла, є важливим чинником для визначення змін, що відбуваються в організмі під час навчально-тренувального процесу [4, 9]. Загалом для спортсменів відсоток жиру в організмі відіграє важливу роль, адже може впливати на результативність спортивної діяльності [10].

Дослідження фізичного розвитку та складу тіла футболістів є важливою складовою планування тренувального процесу у футболі. Отримані дані дають можливість зробити висновки відповідно до якості харчування, грамотності розподілу тренувального навантаження та загалом надати характеристику перспективного розвитку футболіста [11, 12].

Вивчення питання рівня фізичної підготовленості та зв'язок із їх поточним фізичним розвитком, відкинув поняття «універсальності» футболіста й надав можливість сформувати антропометричний профіль ігрового амплуа, вивчити та провести порівняння за рівнем кваліфікації та віком футболістів [13]. Наукові праці щодо взаємозв'язку фізичного розвитку, складу тіла та прояву фізичних якостей футболістів, доводять пряму залежність від ігрового амплуа та успішної реалізації ігрової діяльності у змагальному періоді [14].

Науковці стверджують, що для оптимізації управління багаторічною підготовкою юних футболістів доцільно володіти інформацією про динаміку як фізичного розвитку, так і функціональної підготовленості в онтогенезі та ефективно застосовувати, для кожного вікового періоду, засоби і методи педагогічного впливу [7].

Вивчення особливостей фізичного розвитку футболістів Української Прем'єр-ліги виявили, що показник зросту спортсменів в середньому становить 180,42 см, маса тіла – 75,65 кг, а відсоток жиру в середньому складає 15,41 %. Аналіз розподілу відсотку жиру у виборці спортсменів виявив той факт, що у переважній більшості (54%) випадків,

вміст жиру знаходився в межах від 11 до 16 %. Також виявлено вірогідні кореляційні взаємозв'язки між величинами рівня функціональної підготовленості та показниками композиційного складу тіла. Доведено, що збільшення відсотку жиру супроводжується зниженням питомої потужності та швидкості. Встановлено, що збільшення жирової маси тіла може негативно впливати на потужність, швидкість та аеробні можливості спортсменів, що проявляється у зниженні VO_{2max} , швидкості та потужності футболістів при збільшенні маси тіла за рахунок жирового компонента. Найвищих значень максимальної потужності та VO_{2max} досягають футболісти з вмістом жирової тканини в діапазоні від 9,0 до 16,0% [4].

На думку іноземних фахівців [11, 12] антропометричні показники та склад тіла футболістів є важливими для тренерів з метою внесення змін у навчально-тренувальний процес своїх клубів, зокрема фізичної підготовки та правильного харчування. Таким чином вивчення тілобудови кваліфікованих футболістів різного ігрового амплуа є важливим.

Мета дослідження – визначити показники фізичного розвитку та складу тіла воротарів і польових гравців футболістів.

Завдання:

1. Вивчити стан проблеми щодо потреби оцінювання фізичного розвитку футболістів для оптимізації навчально-тренувального процесу.
2. Визначити антропометричні показники та оцінити композиційний склад тіла воротарів і польових гравців у футболі.

Матеріал та методи дослідження. Дослідження охоплювали 34 футболістів Української Прем'єр-ліги, віком 16-22 роки, серед яких: 11 – воротарів (n_b) і 23 – польових гравців (n_f).

Дослідження проводились на базі ПФК «Львів», ДЮСШ «Львів», СК «Дніпро-1», ФК «Шахтар», ФК «Карпати», АФ «Рух». Дослідження проведено відповідно до основних біоетичних норм Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення науково-медичних досліджень із поправками (2000, з поправками 2008), Універсальної декларації з біоетики та прав людини (1997), Конвенції Ради Європи з прав людини та біомедицини (1997) та не суперечать нормам українського законодавства і відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Письмова інформована згода була отримана у кожного учасника дослідження.

Для вирішення завдань використовували наступні методи дослідження: узагальнення даних науково-методичної літератури, педагогічні

спостереження, медико-біологічні методи (антропометрія, каліперометрія) та методи математичної статистики.

Усі вимірювання було проведено із застосування стандартного медичного обладнання (медична вага та ростомір), металевої сантиметрової стрічки та каліперу.

Порівняння показників воротарів з показниками польових гравців проводилося за t-критерієм Стюдента для нормального розподілу й за методом Манна-Уїтні – у протилежному випадку. Подібність характеру розподілу до нормального проведено, в залежності від обсягу вибірок, методом Шапіра-Уїлка або методом Колмогорова-Смірнова альтернативному варіанті. Обчислення виконано з використанням функцій пакету Excel (Data Analysis: Two Independent Samples) й пакету Statistica (Mann-Whitney U Test).

Результати дослідження та їх обговорення. Для оцінювання фізичного розвитку футболістів було проведено антропометричне вимірювання за 23 показниками та композиційний склад спортсменів за 3 показниками, а саме: вік, маса тіла, довжина тіла; обводи – зап'ястя, передпліччя, плеча у спокою та напруженні, шиї, грудної клітки, талії, стегон, стегна, гомілки; шкірно-жирові складки – грудна, клубова, прямих м'язів живота, косих м'язів живота, *m. biceps brachii*, *m. triceps brachii*, *m. quadriceps femoris*, гомілки, під лопаткою, попереку; жирові компоненти – загальний відсоток жиру, у перерахунку на кг та «чистої» маси (табл. 1).

Подібність розподілу отриманих показників до нормального розподілу визначалася методом Шапіра-Уїлка (рис. 1). Для опрацювання результатів тестування, розподілених за законом, близьким до нормального ($p > 0,05$), застосовано критерій Стюдента t – тест для незв'язаних сукупностей. Таких показників виявилось 15; для решти 11 показників ($p < 0,05$) використовували метод Манна-Уїтні.

За методом Шапіра-Уїлка було опрацьовано 11 показників, що дало змогу відхилити нульову гіпотезу про нормальний розподіл результатів антропометрії ($p < 0,05$).

Відповідно до наступних 15 показників, до яких застосовували критерій Стюдента, нульова гіпотеза t – тесту для незв'язаних вибірок про походження результатів антропометрії воротарів і польових гравців

Таблиця 1 – Показники, що вимірювались

Номер показника	Показники, одиниці виміру
1	вік, роки
2	маса тіла, кг
3	довжина тіла, см
Обводи, см	
4	зап'ястя
5	передпліччя
6	плеча в спокої
7	плеча в напруженні
8	шиї
9	грудної клітки
10	талії
11	стегон
12	стегна
13	гомілки
Шкірно-жирові складки:	
14	грудна (великий грудний м'яз)
15	клубова (зубчастий м'яз)
16	прямий м'яз живота
17	косий м'яз живота
18	двоголовий м'яз плеча
19	стегно (чотириголовий м'яз)
20	гомілка (литковий м'яз)
21	під лопаткою (великий ромбоподібний м'яз)
22	триголовий м'яз плеча
23	поперековий відділ спини (найширший м'яз спини на рівні T7-T8)
Жировий компонент	
24	загальний % жиру
25	кг жиру
26	кг без жирової маси тіла

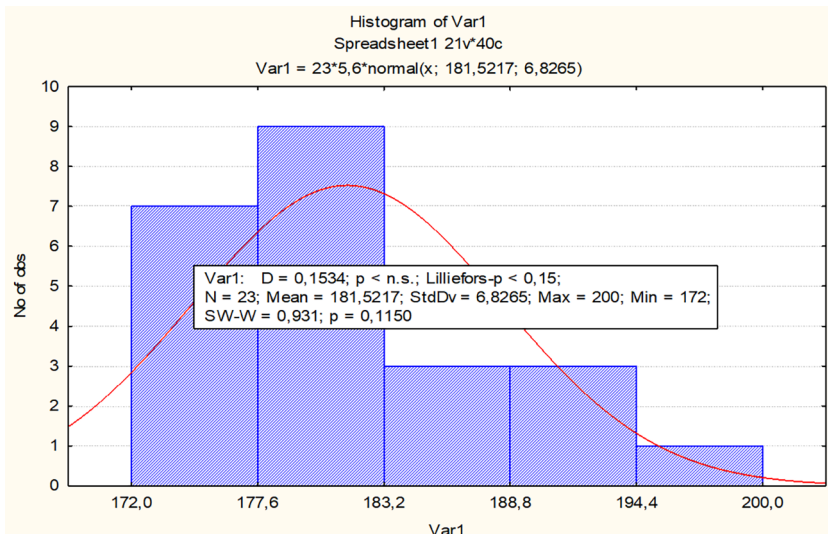


Рис. 1 – Аналіз характеру статистичного розподілу результатів антропометрії. Гістограма результатів вимірювання показника довжини тіла разом із параметрами розподілу за методами Шапіра-Уїлка й Колмогорова-Смірнова

зі спільної генеральної сукупності мала вираз: $H_0: \mu_b = \mu_f$, $H_1: \mu_b \neq \mu_f$, та було відхилено ($p < 0,05$).

Обчислення отриманих результатів здійснювалось з використанням наступної формули:

$$\delta M = \frac{M_b - M_f}{M_b + M_f} 200\%,$$

де M_b – середнє арифметичне; SD – середнє квадратичне відхилення; t – критерій Стюдента; df – число ступенів вільності; p – істотність; δM – відносна різниця середніх арифметичних.

Результати опрацьованих показників фізичного розвитку футболістів різного ігрового амплуа (воротарів та польових гравців) представлено у **табл. 2**.

Таблиця 2 – Показники фізичного розвитку воротарів (b) та польових гравців (f)

№ показника	M_b	SD_b	M_f	SD_f	$SW-W$	$p(W)$	$p(t)$	$\delta M\%$
2***	82,9	5,8	69,1	7,0	0,964	0,323	<0,001	18,2
10**	80,5	4,4	76,0	3,3	0,979	0,730	0,008	5,7
22*	8,7	1,3	7,6	1,9	0,889	0,002	0,047	14,3
13	38,3	1,9	37,2	1,9	0,977	0,682	0,118	1,9

Примітка: *Нульову гіпотезу t -тесту для незв'язаних вибірок про походження результатів антропометрії воротарів і польових гравців зі спільної генеральної сукупності відхилено ($p < 0,05^*$; $p < 0,01^*$; $p < 0,001^*$)

Найбільш яскраво виражену істотну різницю між воротарями та польовими гравцями було визначено за показниками маси тіла, довжини тіла та обводів тіла: зап'ястя, передпліччя, плеча у спокої та напруженні, шиї, стегон. Зокрема, показник маси тіла воротарів становив $82,9 \pm 5,8$ кг, а польових гравців $69,1 \pm 7,0$ кг, відносна різниця середніх арифметичних сягає 18,2%; показник довжини тіла воротарів становив $192,2 \pm 5,1$ см, а польових гравців $179,2 \pm 6,5$ см, відносна різниця середніх арифметичних становить 7,0%; показник обводу зап'ястя воротарів становив $17,5 \pm 0,5$ см, а польових гравців дорівнював $16,7 \pm 0,8$ см, відносна різниця середніх арифметичних сягає 4,8%; показник обводу передпліччя воротарів становив $28,3 \pm 0,8$ см, а польових гравців $26,0 \pm 1,4$ см, відносна різниця середніх арифметичних становить 8,2%; показник обводу плеча у спокої воротарів дорівнює $32,2 \pm 1,7$ см, а польових гравців $28,4 \pm 1,4$ см, відносна різниця середніх арифметичних є 12,4%; показник обводу плеча у напруженні у воротарів сягає $34,7 \pm 1,4$ см, а у польових гравців становив $31,5 \pm 1,6$ см, відносна різниця середніх арифметичних дорівнює 9,6%; показник обводу шиї воротарів становив $39,7 \pm 0,6$ см, а польових гравців $37 \pm 1,5$ см, відносна різниця середніх арифметичних сягає 7,1%; показник обводу стегон воротарів становив $101,7 \pm 2,6$ см, а польових гравців $95,6 \pm 4,1$ см, відносна різниця середніх

арифметичних становить 6,3%. Тобто воротарі є вищими порівняно з польовими гравцями та здебільшого мають більшу масу тіла. Крім того, за вищеподаними показниками обводів, воротарі є дужими та кремезніми, ніж польові гравці у футболі.

Також виявились істотно відмінними, за ігровим амплуа футболістів, показники шкірно-жирових складок ($p < 0,001$). Так, показник шкірно-жирової складки прямого м'язу живота воротарів становив $11,7 \pm 1,5$ мм, а польових гравців $8,6 \pm 2,2$ мм, відносна різниця середніх арифметичних дорівнює 31,2%; показник шкірно-жирової складки стегна воротарів становив $14,1 \pm 2,2$ мм, а польових гравців $10,4 \pm 3,1$ см, відносна різниця

середніх арифметичних сягає 30,2%. Відповідно до отриманих даних загальний % жиру воротарів становив $7,3 \pm 0,7\%$, а польових гравців $5,6 \pm 1,4\%$, відносна різниця середніх арифметичних становила 26,8%; маса жиру воротарів становила $6,1 \pm 0,8$ кг, а польових гравців $3,9 \pm 1,2$ кг, відносна різниця середніх арифметичних сягає 44,1%, а також показник «чистої маси» воротарів становив

$76,8 \pm 5,1$ кг, а польових гравців $65,5 \pm 6,4$ кг, відносна різниця середніх арифметичних є 15,9 кг.

Таким чином виявлена суттєва різниця за показниками що досліджувалися у футболістів різного ігрового амплуа (**табл. 2**). Також футболісти різного ігрового амплуа значно різняться і за віком ($9,5\%$, $p < 0,01$).

Найважливіша відмінність і за показниками обводів грудної клітки, що становила $9,7\%$ ($p < 0,01$) та талії $5,7\%$ ($p < 0,01$), відповідно. Показники шкірно-жирової складки поперекового відділу спини та грудного м'язу також мають виразну відмінність $19,7\%$ та $25,3\%$ ($p < 0,01$), відповідно. Тобто воротарі є більшими за показниками об'ємів у грудній клітці, талії та шкірно-жирових складок поперекового відділу спини. Виявлено незначну різницю (14% , $p < 0,05$) між воротарями та польовими гравцями за показником шкірно-жирової складки тригорового м'язу плеча.

Порівняльний аналіз показників обводу гомілки та шкірно-жирових складок у ділянках косих м'язів живота, двоголового м'язу плеча, клубової ділянки, гомілки та під лопаткою у воротарів і польових гравців не встановив статистично істотної різниці ($p = 0,111 - 0,942$). Зокрема, як приклад, наведемо показник обводу гомілки, який у воротарів становить $38,3 \pm 1,9$ см, а у польових гравців становить $37,2 \pm 1,9$ см, що дорівнює 1,9% відносно різниці середніх арифметичних.

Також був проведений факторний аналіз отриманих результатів фізичного розвитку. Метою даного аналізу було виявлення узагальнених антропометричних характеристик та композиційного складу тіла футболістів різного ігрового амплуа. Оскільки, разом воротарів і польових гравців, було обстежено 34 особи, батарея тестів була сформована у максимально можливій кількості – 17 (як половина обсягу групи досліджених гравців). Відповідні результати були відібрані згідно 26 показників та виявлено інформативні фактори (табл. 3).

Таблиця 3 – Результати факторного аналізу

Фактор №1	Фактор №2	Фактор №3	Фактор №4	Показники
-0,958	-0,191	0,000	0,102	маса тіла
-0,801	-0,095	-0,101	0,219	довжина тіла
-0,894	-0,072	0,085	-0,101	обвід передпліччя
-0,908	-0,156	0,126	-0,085	обвід плеча в спокої
-0,857	-0,118	0,102	-0,132	обвід шиї
-0,357	-0,048	0,140	-0,758	обвід грудної клітки
-0,820	-0,109	0,233	-0,056	обвід талії
-0,930	-0,052	-0,066	0,011	обвід стегон
-0,664	-0,349	0,114	0,383	обвід гомілки
-0,097	0,465	0,643	-0,069	шкірно-жирова клубова складка
-0,196	0,750	0,191	0,222	шкірно-жирова складка косих м'язів живота
-0,326	0,673	-0,138	0,347	шкірно-жирова складка двоголового м'язу плеча
-0,712	0,316	-0,488	-0,077	шкірно-жирова складка стегна
-0,454	0,256	-0,609	-0,231	шкірно-жирова складка гомілки
-0,454	0,662	-0,207	-0,178	шкірно-жирова складка триголового м'язу плеча
-0,707	0,194	0,518	0,032	шкірно-жирова складка поперекового відділу спини
-0,628	-0,379	-0,247	0,203	без жирова маса тіла
7,993	2,244	1,584	1,124	Власні числа
47,0	13,2	9,3	6,6	Частина загальної варіації, %

Абсолютну величину коефіцієнта кореляції було визначено за формулою:

$$|r| = 1 / \sqrt{1 + (n-2) / t^2},$$

де t – параметр Стюдента для рівня істотності $p \leq 0,05$ й числа ступенів свободи $(n-2)$ при двосторонній нульовій гіпотезі; $n=17$.

Отримані результати систематизовано у табл. 4.

Таблиця 4 – Вірогідність кореляції на відповідних рівнях істотності

p	0,05	0,01	0,001
t	2,037	2,738	3,622
r	0,339	0,436	0,539

Для подальшого розгляду отриманої інформації за величиною власних чисел, що мали показник не менше 1, були відзначені чотири інформативні фактори: фактор №1 (7,99), фактор №2 (2,24), фактор №3 (1,58) і фактор №4 (1,12). За відносним внеском у загальну варіацію, який мав складати більше 10%, виявлено два інформативні фактори: фактор №1 – 47,0%, фактор №2 – 13,2% (табл. 3).

Вдалося виявити такі найважливіші показники для цієї групи факторів: маса тіла, довжина тіла, обводи: передпліччя, плеча в спокої, шиї, талії, стегон, гомілки; шкірно-жирові складки: косого м'язу живота, двоголового м'язу плеча, стегна, триголового м'язу плеча, поперекового відділу спини; композиційного складу тіла – безжирова маса тіла.

Отримані результати у подальшому дозволять тренерам вносити корективи у навчально-тренувальний процес щодо підвищення фізичної та функціональної підготовленості футболістів. Крім того, отримані результати підтверджують дані інших фахівців про цінну інформацію щодо змін в організмі футболістів та можуть бути одним з чинників підвищення ефективності як тренувальної, так і змагальної діяльності [4, 6].

Також фахівцями припускається, що збільшення жирової маси тіла негативно впливатиме на потужність, швидкість та аеробні можливості футболістів. Тобто показники композиційного складу тіла, які вивчалися у футболістів різного ігрового амплуа, матимуть важливого значення при плануванні програми фізичної підготовки з використанням сучасних фітнес технологій [4].

Дослідження фахівців стверджують, що спортивний стаж також впливає на показники фізичного розвитку футболістів. Зокрема з його збільшенням виявлена і суттєва різниця між показниками, порівняно з нетренованими однолітками. Аналіз фізичної діяльності юних футболістів у віці 14-17 років та старших вікових груп визначив темпи приросту показників їхнього фізичного розвитку, а також дав змогу зробити висновок, що досягаючи 19-річного віку, футболісти сягають

показників фізичної підготовленості характерних для дорослих спортсменів. Однак виявлено, що показники довжини тіла та діаметр таза, є генетично детермінованим і практично не змінюється під впливом занять футболом [6, 13, 15]. Крім того, фахівці широко використовують методи антропометричних вимірювань, які були застосовані, а також біоімпедансу, dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) під час обов'язкового етапного контролю висококваліфікованих футболістів [12].

Висновки

1. Підтверджено, що фізичний розвиток кваліфікованих футболістів має відмінності в залежності від ігрового амплуа, зокрема між воротарями і польовими гравцями.
2. Встановлена істотна різниця між показниками воротарів та польових гравців у футболі, а саме: маси тіла, довжини тіла та обводів тіла: зап'ястя, передпліччя, плеча у спокої та напруженні, шиї, стегон. З'ясовано, що воротарі є вищими порівняно з польовими гравцями, мають більшу масу тіла та більші показники обводів. Так, показник маси тіла воротарів становив $82,9 \pm 5,8$ кг, а польових гравців $69,1 \pm 7,0$ кг; показник довжини тіла воротарів становив $192,2 \pm 5,1$ см, а польових гравців $179,2 \pm 6,5$ см. Загалом за показниками обводів воротарі у футболі є дужими та кремезніми, ніж польові гравці.

3. Виявлено показники композиційного складу тіла, які відрізняються у воротарів та польових футболістів. Так, загальний % жиру у воротарів становив $7,3 \pm 0,7$ %, а у польових гравців $5,6 \pm 1,4$ %; маса жиру у воротарів сягала $6,1 \pm 0,8$ кг, а у польових гравців становила $3,9 \pm 1,2$ кг; показник «чистої маси» у воротарів становив $76,8 \pm 5,1$ кг, а у польових гравців $65,5 \pm 6,4$ кг.
4. Факторний аналіз дозволив виявити узагальнені антропометричні характеристики та композиційний склад тіла футболістів різного ігрового амплуа й відзначено чотири інформативні фактори: фактор №1 (7,99), фактор №2 (2,24), фактор №3 (1,58) і фактор №4 (1,12) за величиною власних чисел, що мали показник не менше 1 й два інформативні фактори: фактор №1 – 47,0%, фактор №2 – 13,2% за відносним внеском у загальну варіацію, який мав складати більше 10%.
5. Підтверджено думку фахівців про те, що отримані результати досліджень є однією зі складових щодо підвищення ефективності як тренувальної, так і змагальної діяльності.

Перспективи подальших досліджень полягатимуть у внесенні зміни до навчально-тренувального процесу щодо підвищення фізичної підготовленості футболістів, зокрема з використанням сучасних фітнес технологій.

References

1. Koval' SS. Doslidzhennya vzayemoz'yazku fizychnykh yakostey ta tekhniko-taktychnykh diy yunykhn futbolistiv 8-12 rokiv. [Research on the relationship between physical qualities and technical and tactical actions of young football players 8-12 years old]. *Slobozhanskiy naukovy-sportivnyy visnik*. 2009;2:39-43. [Ukrainian]
2. Kraynyk YaB, Mulik VV, Koval SS, Fedorina TYe. Analiz vykonannya tekhniko-taktychnykh diy yunykhn futbolistiv 13-14 rokiv riznykh ihrovyykh amplua pid chas hry [Analysis of the performance of technical and tactical actions of young football players aged 13-14 years in various playing roles during the game]. *Naukovyy zhurnal NPU imeni MP Drahomanova*. 2019;12(120):77-82. [Ukrainian]. doi: 10.31392/NPU-nc.series15.2019.12(120)19.15
3. Perevoznyk VI. Rukhova aktyvnist futbolistiv riznoho amplua v umovakh zmahalnoyi diyalnosti [Movement activist of football players of various roles in conditions of competitive activity]. *Sportyvni ihry*. 2015;11:143-146. [Ukrainian]
4. Vdovenko NV, Maydanyuk OV, Imas MYe, Sharafutdinova SV. Analiz vzayemozvyazku kompozitsiynoho skladu tila ta rivnya funktsionalnoyi pidhotovlenosti futbolistiv [Analysis of the relationship between body composition and the level of functional fitness of football players]. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2020;5(27):313-318. [Ukrainian]
5. Kostyukevych VM. Modelni pokaznyky funktsionalnoyi pidhotovlenosti futbolistiv [Model indicators of physical fitness of athletes-players in the preparatory period]. *Teoriya ta metodyka fizychnoho vykhovannya*. 2006;10:45-47. [Ukrainian]
6. Romanyuk V. Osoblyvosti fizychnoho rozvytku yunykhn futbolistiv 11–17 rokiv [Peculiarities of physical development of young football players aged 11–17]. *Fizychno vykhovannya, sport i kultura zdorovya v suchasnomu suspilstvi*. 2013;4(24):86-91. [Ukrainian]
7. Kraynyk YaB. Vykorystannya spetsializovanykh lehkoatletychnykh bihovykh ta strybkovykh vprav dlya formuvannya fizychnoyi ta tekhniko-taktychnoyi pidhotovlenosti yunykhn futbolistiv 13-14 rokiv riznoho ihrovoho amplua [The use of specialized track and field running and jumping exercises for the formation of physical and tech-

- nical-tactical preparation of young football players aged 13-14 in various playing roles.]. Abstr. PhDr. (Physical Ed&Sport.). Kharkiv; 2020. 24 s. [Ukrainian]
8. Kubo J, Tamaki K, Arikawa H. Effects of practice frequency on the physical fitness profile of Talent Identification in fourth graders practicing soccer and swimming. *J Physical Educ Sport*. 2022;22(7):1792-1798. doi: 10.7752/jpes.2022.07223
 9. Nikolayenko VV. *Systema bahatorichnoyi pidhotovky futbolistiv do dosyahnennya vyshchoyi sportyvnoyi maysternosti* [A system of multi-year training of football players to achieve the highest level of sportsmanship]. Abstr. Dr. Sci. (Physical Ed&Sport.). K; 2015. 40 s. [Ukrainian]
 10. Vdovenko M, Osypenko H, Puhach O, Sharafutdinova S. Napryamy korektsiyi kompozytsiynoho skladu tila dzyudoyistiv [The Direction of Body Composition Correction in Judo Athletes]. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2020;2(24):218-223. [Ukrainian]. doi: 10.26693/jmbs05.02.218
 11. Sermahaj S, Arifi F, Osmani A. Anthropometric Characteristics of Kosovo Superleague Footballers. *Sport Mont*. 2021;19(2):115-117. doi: 10.26773/smj.210620
 12. Reilly T, George K, Marfell-Jones M, Scott M, Sutton L, Wallace J. How Well do Skinfold Equations Predict Percent Body Fat in Elite Soccer Players? *Int J Sports Med*. 2009;30(08):607-13. PMID: 19301213. doi: 10.1055/s-0029-1202353
 13. Perevoznyk V, Pertsukhov A. Vikovi ta antropometrychni kharakterystyky [Age and anthropometric indicators of highly qualified football players]. *Slobozhanskyi Herald of Science and Sport*. 2018;6(68):65–69. [Ukrainian]. doi: 10.15391/sns.2018-6.011
 14. Joksimović M, Skrypchenko I, Yarymbash K, Fulurija D, Nasrolahi S, Pantović M. Anthropometric characteristics of professional football players in relation to the playing position and their significance for success in the game. *Pedagogics, psychology, medical-biological problems of physical training and sports*. 2019;23(5):224-30. doi: 10.15561/18189172.2019.0503
 15. Koval SS. Vplyv trenuvalnykh ta zmahalnykh navantazhen na morfofunktsionalni pokaznyky yunikh futbolistiv 8-12 rokiv [The influence of training and competitive loads on the morphofunctional indicators of young football players aged 8-12 years]. *Slobozhanskyi nauково-sportyvnyi visnyk*. 2010;2:48-51. [Ukrainian]

UDC 796.332.015.4-052

Body Composition of Qualified Goalkeepers and Outfield Football Players

Hrybovska N. O., Zanevskyy I. P.

Abstract. The purpose of the study was to determine the indicators of physical development and body composition of goalkeepers and outfield football players.

Materials and methods. 34 football players of the Ukrainian Premier League took part in the research, including: 11 goalkeepers and 23 outfield players. The following research methods were used: generalization of data from scientific and methodical literature, pedagogical observations, medical and biological methods (anthropometry, caliperometry); methods of mathematical statistics.

Results and discussion. Anthropometric measurement was carried out according to 23 indicators and the composition of football players – according to 3 indicators.

The most significant difference between goalkeepers and outfield players was determined by indicators of body weight, body length and body circumferences: wrist, forearm, shoulder at rest and tension, neck, hips. Thus, the body weight index of goalkeepers was 82.9 ± 5.8 kg, and outfield players – 69.1 ± 7.0 kg; the body length index of goalkeepers was 192.2 ± 5.1 cm, and that of outfield players was 179.2 ± 6.5 cm. That is, goalkeepers are taller compared to outfield players and mostly have a larger body mass. In addition, goalkeepers are stronger and stockier than outfield players in terms of parameters. Also, the indicators of skin-fat folds were significantly different, according to the playing role of footballers ($p < 0.001$).

It was found that goalkeepers are larger in terms of the volumes in the chest, waist and skin-fat folds in the area of the lumbar region of the back. A slight difference (14%, $p < 0.05$) was found between goalkeepers and outfield players in the indicator of the skin-fat folds of the triceps muscle.

A factor analysis of the obtained results of physical development was also carried out. The purpose of this analysis was to identify the generalized anthropometric characteristics and body composition of football players of various playing roles.

Conclusion. For further consideration of the received information by the value of eigenvalues that had an indicator of at least 1, four informative factors were noted: factor 1 (7.99), factor 2 (2.24), factor 3 (1.58) and factor 4 (1.12). According to the relative contribution to the total variation, which should have been more than 10%, two informative factors were identified: factor 1 – 47.0%, factor 2 – 13.2%. It was possible to identify the following most important indicators for this group of factors: body weight, body length, circumferences:

forearm, shoulder at rest, neck, waist, hips, lower legs; skin-fat folds: oblique abdominal muscle, biceps brachii, thigh, triceps brachii, lumbar back; composition of the body – «net mass».

In the future, the results obtained in this way will allow coaches to make adjustments to the educational and training process to improve the physical and functional fitness of football players.

Keywords: goalkeeper, football players, outfield players, physical development, body composition, anthropometry.

ORCID and contributionship:

Nataliia O. Hrybovska : 0000-0002-9792-9320 ^{A, B, D}

Ihor P. Zanevskyi : 0000-0002-9326-1167 ^{C, E, F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Nataliia O. Hrybovska

Ivan Boberskiy Lviv State University of Physical Culture,

Department of Fitness and Recreation

11, Kostyushka Str., Lviv 79007, Ukraine

tel: +380680087379, e-mail: hrybovska.nataliia@gmail.com

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

Стаття надійшла 28.09.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.207

UDC 611.97.068:616-071.3]-057.875:796.071

Karatieieva S. Yu.¹, Slobodian O. M.¹,Slobodian K. V.², Muzyka N. Ya.³

Establishing of Upper Extremities Length of Students of Higher Education Institutions of Bukovyna Depending on the Sport Type

¹Department of anatomy, clinical anatomy and operative surgery,
Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine

²Department of Pathological Physiology, Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine

³Department of pharmacy, Bukovinian State Medical University,
Chernivtsi, Ukraine

The purpose of the study was to establish of upper limbs length of students of higher educational institutions of Bukovyna depending on the sport type with the further construction of forecasting model.

Materials and methods. The research was conducted on 132 students of the first and second years of higher education institutions of Bukovyna aged from 16 to 18. Of them, 86 (65.15%) were boys and 46 (34.85%) girls. The main group consisted of 92 (69.70%) students and the control group – 40 (30.30%) students. Among the students of the main group, there are 65 (70.65%) boys and 27 (29.35%) girls. The control group consisted of 21 (52.5%) boys and 19 (47.5%) girls.

Students of the main group were engaged in the following sport types: football, volleyball, handball, basketball. Students of the control group did not additionally do sports, except for hours of physical education, in accordance with the curriculum. All students were subjected to an anthropometric study according to the method of V. V. Bunak modified by P. P. Shaparenko. Anthropometric examination included determination of total and partial parameters.

Results and discussion. According to the results of the study, that included the distribution of the length of the right and left upper limbs for gender, there was a significant difference in the average length of young boys and young girls in the main group. This is also evidenced by Welch's t-test: $t(49.3) = -7.253$, $p < 0.05$. The result of the distribution of the length of the right and left upper limbs in the control group for gender also indicates that there was a significant difference in the length of the upper limb of young boys and young girls of the control group on average. This was also confirmed by Welch's t-test: $t(25.971) = -5.670$, $p < 0.05$ (right upper extremity) and $t(26.175) = -5.754$, $p < 0.05$ (left upper extremity). Taking into account the results of the distribution of the lengths of the upper limbs depending on the sport type, it shows that there was a significant difference in the average value of the length depending on the sport type. Since $p = 0.25 < 0.05$, the difference

between the medians of the groups is statistically significant. When comparing the lengths of both upper limbs of the studied young boys and young girls, no significant difference in the average length of the right and left upper limbs was found $t(255.92) = -0.172$, $p = 0.864$.

Conclusion. By comparing the length of the right and left upper limbs of the studied students of the main group, depending on the sport type, there was a significant difference in the average value (football players have the smallest length of the upper limbs: right – 69.77 ± 2.0 cm, of them 70.39 ± 2.00 cm in young boys and 67.90 ± 2.00 cm in young girls, left – 70.28 ± 2.0 cm, of them 71.41 ± 2.00 cm in young boys and 68.72 ± 2.00 cm in young girls, while volleyball players have the largest: right – 76.20 ± 2.0 cm, of them 77.32 ± 2.00 cm in young boys and 74.22 ± 2.00 cm in young girls, and left – 77.00 ± 2.0 cm, of them 78.43 ± 2.00 cm in young boys and 75.92 ± 2.00 cm in young girls). A significant factor for the length of both upper limbs is height. A model for predicting the length of the upper limbs was derived: $y = 0.422 \cdot x$, (where y – the length of the right upper limb, x – height).

Keywords: students, anthropometric parameters, upper extremities length.

Connection of the study with scientific programs, plans, topics. The work is a fragment of the planned complex research work of the Department of Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery and the M. G. Turkevich Department of Human Anatomy of the Bukovinian State Medical University "Regularities of sex-age structure and topographic-anatomical transformations of organs and structures of the body at the pre- and postnatal stages of ontogenesis. Peculiarities of perinatal anatomy and embryotopography". State registration number of the study is 0120U101571.

Introduction. An important indicator of the adaptation of the athlete's body to the external conditions of the environment is the state of physical and mental

health [1-3]. In order to assess the state of health of an individual, it is necessary to have an idea of those indicators that can be considered normal for him/her. Anthropometric parameters characterizing the athlete's physical development, the intensity of growth processes, and the level of morphofunctional maturity are essential for assessing the state of health at any age [4-8].

One of the means of studying an athlete's state of health is the assessment of anthropometric parameters with the determination of overall and component indicators. In addition, these standards require periodic renewal due to acceleration processes occurring in society, especially among future athletes [9-12].

Therefore, the establishment of anthropometric parameters depending on the type of sport is a current issue in modern sports and requires further study in order to solve the issue of sports orientation and professional selection of future athletes [13-17].

The purpose of the study was to establish the upper limbs length of students of higher educational institutions of Bukovyna depending on the sport type with the further construction of forecasting model.

Materials and methods. The research was conducted on 132 students of the first and second years of higher educational institutions of Bukovyna aged from 16 to 18. Of them, 86 (65.15%) were young boys and 46 (34.85%) – young girls. All studied young boys and young girls were divided into two groups: the main group consisted of 92 (69.70%) students and the control group – of 40 (30.30%) students. Among the students of the main group, there were 65 (70.65%) young boys and 27 (29.35%) young girls. The control group consisted of 21 (52.5%) young boys and 19 (47.5%) young girls.

Conducting the research does not contradict the norms of Ukrainian legislation and meets the requirements of the Law of Ukraine "On Scientific and Scientific-Technical Activities" dated November 26, 2015 No. 848-VIII. Each participant signed an informed consent to participate in the study, and every effort was made to ensure participant anonymity.

Students of the main group were engaged in the following sports: football players – 46 (50.00%), of them 38 (41.30%) were young boys and 8 (8.70%) were young girls; volleyball players – 19 (20.65%), of them 10 (10.86%) young boys and 9 (9.78%) young girls; handball players – 14 (15.21%), of them 8 (8.69%) young boys and 6 (6.52%) young girls; basketball players – 13 (14.14%), of them 9 (9.78%) young boys and 4 (4.43%) young girls. Students of the control group did not additionally do sports, except for hours of physical education, in accordance with the curriculum.

The height of the studied students of the main group: young girls – 173.92 ± 2.03 cm, young boys –

179.98 ± 2.03 cm. Basketball players were 180.00 ± 2.03 cm high, of them 182.85 ± 2.03 cm – young boys and 178.10 ± 2.03 cm – young girls; volleyball players – 178.94 ± 2.03 cm, of them 179.32 ± 2.03 cm – young boys and 177.22 ± 2.03 cm – young girls; football players – 176.87 ± 2.03 cm, of them 176.87 ± 2.03 cm – young boys and 171.51 ± 2.03 cm – young girls; handball players – 175.30 ± 2.03 cm, of them 174.82 ± 2.03 cm – young boys and 174.15 ± 2.03 cm – young girls. The height of students of the control group was 172.25 ± 2.03 cm, of them 179.47 ± 2.03 cm – young boys and 164.26 ± 2.03 cm – young girls.

The length of the right upper limbs of the studied students of the main group: volleyball players – 76.20 ± 2.0 cm, of them 77.32 ± 2.00 cm – in young boys and 74.22 ± 2.00 cm – in young girls; basketball players – 74.85 ± 2.0 cm, of them 75.35 ± 2.00 cm – young boys and 73.28 ± 2.00 cm – young girls; handball players – 74.60 ± 2.0 cm, of them 76.87 ± 2.00 cm – young boys and 75.83 ± 2.00 cm – young girls; football players – 69.77 ± 2.0 cm, of them 70.39 ± 2.00 cm – young boys and 67.90 ± 2.00 cm – young girls. The average length of the right upper limbs of students in the control group is 73.30 ± 2.0 cm, of them 74.54 ± 2.00 cm – young boys and 71.20 ± 2.00 cm – young girls.

The length of the left upper limbs of the studied students of the main group was: volleyball players – 77.00 ± 2.0 cm, of them 78.43 ± 2.00 cm – young boys and 75.92 ± 2.00 cm – young girls; basketball players – 74.92 ± 2.0 cm, of them 75.30 ± 2.00 cm – young boys and 74.12 ± 2.00 cm – young girls; handball players – 74.50 ± 2.0 cm, of them 76.55 ± 2.00 cm – young boys and 75.82 ± 2.00 cm – young girls; football players – 70.28 ± 2.0 cm, of them 71.41 ± 2.00 cm – young boys and 68.72 ± 2.00 cm – young girls. The average length of the left upper limbs of students of the control group is 73.30 ± 2.0 cm, of them 74.15 ± 2.00 cm – young boys and 71.98 ± 2.00 cm – young girls.

All students were subjected to an anthropometric study, according to the method of V. V. Bunaka in the modification of P. P. Shaparenko [18]. Anthropometric examination included determination of total (height) and partial (upper limbs length) parameters.

A vertical height gauge was used to measure height. The length of the upper limbs was determined between two points: the upper point (shoulder) is located within the deltoid area and corresponds to the point located on the surface of the suprahumeral process of the scapula, the lower point corresponds to the finger point, which is located on the hump of the head of the terminal phalanx of the third finger. This is a line that connects two points and passes through a spike-like radial point [18].

The Welch test was used to distribute the length of the upper limbs in both groups by gender. When distributing the length of the upper limbs of students of the main group by sport, the Kruskal-Wallis test (non-parametric ANOVA) was used to identify a significant difference in the average length of the upper limbs depending on the sport [19]. To establish for which pairs of age groups there is a statistical difference in the medians, the Conover-Iman test was used [20].

Statistical analysis of the obtained data was carried out using the licensed program RStudio.

Research results. For the results of the study, which included the distribution of the length of the right upper limb by gender in the main group (**Fig. 1**), it is obvious that there is a significant difference in the length of the right upper limb of young boys and young girls of the main group on average. This is also evidenced by Welch's t-test: $t(49.3) = -7.253$, $p < 0.05$.

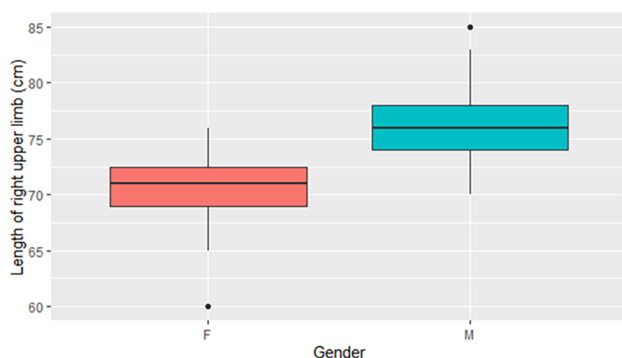


Fig. 1 – Distribution of the length of the right upper limb of respondents of the main group by gender

For the results of the distribution of the length of the right upper limb in the control group by gender indicates that there is also a significant difference in the length of the right upper limb of young boys and young girls of the control group on average. This is also evidenced by Welch's t-test: $t(25.971) = -5.670$, $p < 0.05$ (**Fig. 2**).

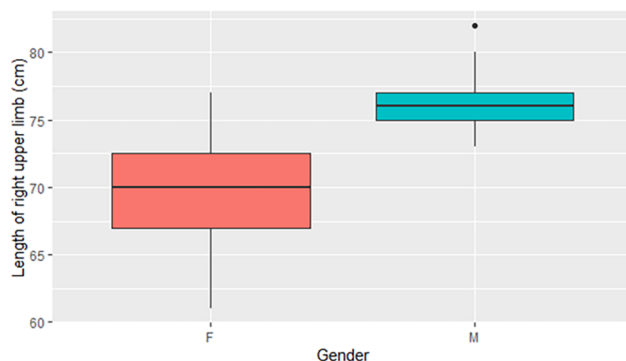


Fig 2. – Distribution of the length of the right upper limb of respondents of the control group by gender

For the results of the distribution of the length of the right upper limb of the students of the main group according to the sport type, it is obvious that there is a significant difference in the average value of the length of the right upper limb depending on the sport type, taking into account the control group as well.

Kruskal-Wallis test results were ($\chi^2(6) = 13.592$, $p = 0.035$). Since $p = 0.035 < 0.05$, the difference between the group medians is statistically significant.

Let's establish for which pairs of age groups there is a statistical difference in the medians. To do this, we will conduct the Conover-Iman test. As a result, the length of the right upper limb of those respondents whose sport is football differs significantly from all others. No significant differences were found for other groups.

The distribution of the length of the left upper limb in the main group by gender shows that there is a significant difference in the length of the left upper limb of young boys and young girls on average. This is also evidenced by Welch's t-test: $t(49.3) = -7.253$, $p < 0.05$ (**Fig. 3**).

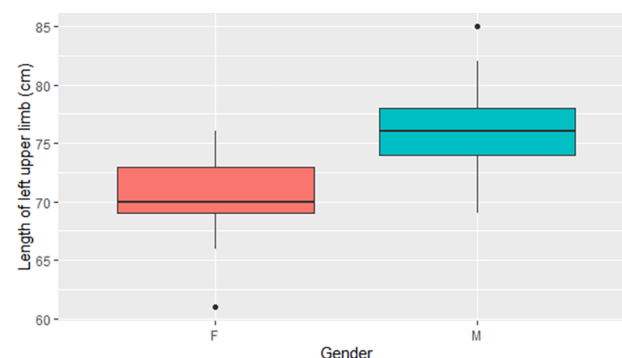


Fig. 3 – Distribution of the length of the left upper limb of respondents of the main group by gender

The distribution of the length of the left upper limb in the control group by gender shows that there is a significant difference in the length of the left upper limb of young boys and young girls on average. This is also evidenced by Welch's t-test: $t(26.175) = -5.754$, $p < 0.05$ (**Fig. 4**).

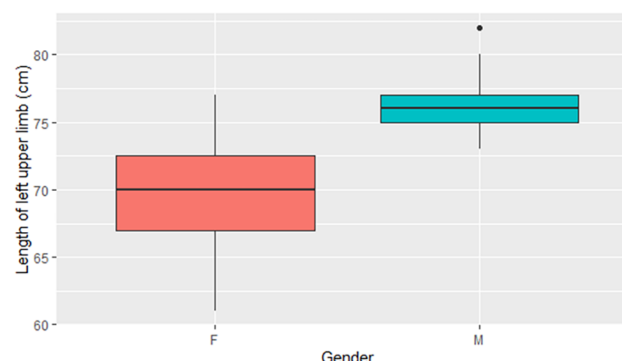


Fig. 4 – Distribution of the length of the left upper limb of respondents of the control group by gender

Let's establish for which pairs of age groups there is a statistical difference in the medians. To do this, we will conduct the Conover-Iman test.

So, the length of the left upper limb of those respondents whose sport is football is significantly different from all others. No significant differences were found for other groups.

Discussion of research results. So, the length of the upper limbs can have a significant impact on sports selection and sports orientation. There are almost no works devoted specifically to the study of partial parameters, namely the length of the upper limbs for sports belonging. Taking into account the scientific achievements of authors such as Sara Jane Cullen et al. (2022), who studied the anthropometric profiles of elite athletes and concluded that there are differences in anthropometric profiles between different athletes and different sports type, which emphasizes the need to have available normative ranges for specific types of sports to ensure optimal monitoring of individual athletes, which are particularly distinct between sports, as well as age and training [1].

Our obtained data show that there is a significant difference in the length of the right upper limb of young boys and young girls of the main and control groups on average (**Fig. 1, 2**).

The conducted regression analysis shows that height is a significant factor for the length of the right upper limb.

The model for predicting the length of the upper limb is $y = 0.422 * x$, where y is the length of the upper limb, x – height. The coefficient of determination is 0.999.

The distribution of the length of the left upper limb in the main and control groups by gender showed that there is also a significant difference in the length of the left upper limb of young boys and young girls on average (**Fig. 3, 4**).

The conducted regression analysis shows that height is a significant factor for the length of the left upper limb [19].

The model for predicting the length of the left upper limb is $y = 0.422 * x$, where y is the length of the left upper limb, x is the height. The coefficient of determination is 0.999.

Considering the results of the distribution of the lengths of the upper limbs depending on the type of sport, it shows that there is a significant difference in the mean value depending on the sport type. Since $p = 0.25 < 0.05$, the difference between the medians of the groups is statistically significant [19].

The result of the Conover-Iman test significantly differs from all other lengths of upper limbs of football players [20].

When comparing the lengths of both upper limbs of the studied young boys and young girls, no significant difference in the average length of the right and left upper limbs was found $t(255.92) = -0.172$, $p = 0.864$.

Conclusion

1. A comparison of the length of the right and left upper limbs of young boys and young girls shows that on average there is a difference among the studied students of both groups (for young boys the length of the upper limbs is greater by ± 2.0 cm in the control and by ± 3.50 cm in the main groups).

By comparing the length of the right and left upper limbs of the studied students of the main group, depending on the sport type, there is a significant difference in the average value (football players have the least length of the upper limbs: the right – 69.77 ± 2.0 cm, of them 70.39 ± 2.00 cm – in young boys and 67.90 ± 2.00 cm – in young girls, left – 70.28 ± 2.0 cm, of them 71.41 ± 2.00 cm – in young boys and 68.72 ± 2.00 cm – in young girls, while volleyball players have the largest: the right – 76.20 ± 2.0 cm, of them 77.32 ± 2.00 cm – in young boys and 74.22 ± 2.00 cm – in young girls, and the left – 77.00 ± 2.0 cm, of them 78.43 ± 2.00 cm – in young boys and 75.92 ± 2.00 cm – in young girls).

2. There was no significant difference in the average length of the right and left upper limbs of both studied groups (main group: right – 73.89 ± 2.0 cm, of them in young boys – 74.98 ± 2.0 cm, in young girls – 72.80 ; control group – 73.30 ± 2.0 cm, of them in young boys – 74.54 ± 2.0 cm, in young girls – 72.80 ; left – 73.89 ± 2.0 cm, of them in young boys – 75.42 ± 2.0 cm, in young girls – 73.64 ; control group – 73.30 ± 2.0 cm, of them young boys – 74.15 ± 2.0 cm, young girls – 71.98).

3. A significant factor for the length of both upper limbs is height (based on the conducted regression analysis).

4. The model for predicting the length of the upper limbs is derived as: $y = 0.422 * x$, (where y is the length of the right upper limb, x – height).

Perspectives of further research. Further study of anthropometric parameters of students will be devoted to solving problems of sports selection and sports orientation.

References

1. Cullen S, Fleming J, Logue DM, O'Connor J, Connor B, Cleary J, et al. Anthropometric profiles of elite athletes. *J Hum Sport Exerc*. 2020;17(1):145-155. doi: 10.14198/jhse.2022.171.14
2. Thomas D, Erdman K, Burke L. American College of Sports Medicine joint position statement. Nutrition and athletic performance. *Med Sci Sports Exerc*. 2016; 48(3); 543-568. PMID: 26891166. doi: 10.1249/MSS.0000000000000852
3. Aragon AA, Schoenfeld BJ, Wildman R, Kleiner S, Van Dusseldorp T, Taylor L, et al. International society of sports nutrition position stand: diets and body composition. *J Int Soc Sports Nutr*. 2017 Jun 14; 14:16. PMID: 28630601. PMCID: PMC5470183. doi: 10.1186/s12970-017-0174-y
4. Perez AJ. Investigation: NFL improperly attempted to influence concussion research. USA Today Sports. 2016 May 23. Available from: <http://www.usatoday.com/story/sports/nfl/2016/05/23/nfl-concussion-research-investigation-nih/84787426/>
5. Gomez-Ezeiza J, Tam N, Torres-Unda J, Granados C, Santos-Concejero J. Anthropometric characteristics of top-class Olympic race walkers. *J Sports Med Phys Fitness*. 2019 Mar;59(3):429-433. PMID: 29687690. doi: 10.23736/S0022-4707.18.08363-9
6. Budzhak VV. *Biometriia* [Biometrics]. Navch posib. Chernivtsi: Chernivetskyi natsionalnyi universytet; 2016. 272 p. [Ukrainian]
7. Kozin S, Cretu M, Kozina Z, Chernozub A, Ryepko O, Shepelenko T, Sobko I., Oleksiuk M. Application closed kinematic chain exercises with eccentric and strength exercises for the shoulder injuries prevention in student rock climbers: A randomized controlled trial. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*, 2021, 23(2). <https://doi.org/10.37190/ABB-01828-2021-01>
8. Kendall KL, Fukuda DH, Hyde PN, Smith-Ryan AE, Moon JR, Stout JR. Estimating fat-free mass in elite-level male rowers: a four-compartment model validation of laboratory and field methods. *J Sports Sci*. 2017 Apr;35(7):624-633. PMID: 27159216. doi: 10.1080/02640414.2016.1183802
9. Logue D, Madigan SM, Delahunt E, Heinen M, Mc Donnell SJ, Corish CA. Low Energy Availability in Athletes: A Review of Prevalence, Dietary Patterns, Physiological Health, and Sports Performance. *Sports Med*. 2018;48(1):73-96. PMID: 28983802. doi: 10.1007/s40279-017-0790-3
10. Karatieieva SYu, Slobodian OM, Moseychuk YuYu, Hauriak OD, Goy RS. Study of anthropometric and morphometric parameters in the training of athletes. *Ukr Zh Med Biol Sportu*. 2021;5(33):16-22. doi: 10.26693/jmbs06.05.016
11. Karatieieva SYu, Slobodian OM, Honchar HI, Nazarevych VS, Slobodian KV, Korelianchuk AV. Establishment of types of the constitutions in students-athletes and in students-medicists with their further analysis. *Wiad Lek*. 2022;4(2):955-959. PMID: 35633324. DOI: 10.36740/WLek20220420106
12. Karatieieva S, Slobodian O, Lukashiv T, Honchar H, Komar V, Kozlovskaya S. The determination of distal hip circumference in universities students depending on the sport type. *Health, sport, rehabilitation*, 2022; 8(3): 27-37 doi: <https://doi.org/10.34142/HSR.2022.08.03.02>
13. Kozina ZhL, Bazilyuk TA, Boyko AG. Analysis of the structure of the integrated preparedness of qualified handballers using multidimensional analysis methods. *Health, sport, rehabilitation*, 2017; 3(2): 15-24. doi:10.34142/zenodo.1109904
14. Mountjoy M, Sundgot-Borgen J, Burke L, Ackerman KE, Blauwet C, Constantini N, et al. International Olympic Committee (IOC) Consensus Statement on Relative Energy Deficiency in Sport (RED-S): 2018 Update. *Int J Sport Nutr Exerc Metab*. 2018 Jul 1;28(4):316-331. PMID: 29771168. doi: 10.1123/ijsnem.2018-0136
15. Sánchez Muñoz C, Muros JJ, López Belmonte Ó, Zabala M. Anthropometric characteristics, body composition and somatotype of elite male young runners. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Jan 20;17(2):674. PMID: 31968680. PMCID: PMC7013868. doi: 10.3390/ijerph17020674
16. Suydam SM, Cortes DH, Axe MJ. Semitendinosus tendon for ACL reconstruction: regrowth and mechanical property recovery. *Orthop J Sports Med*. 2017; 5:2-11. PMID: 28680900. PMCID: PMC5490845. doi: 10.1177/2325967117712944
17. Sánchez Muñoz C, Zabala M. World and olympic mountain bike champions' anthropometry, body composition and somatotype. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018; 58(6): 843-51. PMID: 28462576. doi: 10.23736/S0022-4707.17.07179-1
18. Shaparenko PF. *Antropometriia* [Anthropometry]. Vinnytsia: Drukarnia Vinnytskoho derzhavnoho medychnoho universytetu im MI Pyrohova 2000.: 71 s. [Ukrainian]
19. Kruskal WH, Wallis WA. Use of ranks in one-criterion variance analysis. *J Am Stat Assoc*. 1952; 47(260): 583-621. doi: 10.2307/2280779
20. Conover W J, and Iman R L. *Multiple-comparisons procedures. Informal report*. 1979. United States. doi: 10.2172/6057803

УДК 611.97.068:616-071.3]-057.875:796.071

**ВСТАНОВЛЕННЯ ДОВЖИНИ ВЕРХНІХ КІНЦІВОК У СТУДЕНТІВ
ЗАКЛАДІВ ВИЩОЇ ОСВІТИ БУКОВИНИ ЗАЛЕЖНО ВІД ВИДУ СПОРТУ****Каратєєва С. Ю., Слободян О. М., Слободян К. В., Музика Н. Я.**

Резюме. Мета дослідження – встановити довжину верхніх кінцівок студентів вищих навчальних закладів Буковини залежно від виду спорту з наступною побудовою моделі прогнозування.

Матеріали та методи. Проведено дослідження на 132 студентах першого та другого курсів вищих навчальних закладів Буковини віком від 16 до 18 років. З них 86 (65,15 %) юнаків та 46 (34,85 %) дівчат. Основну групу склали 92 (69,70 %) студентів та контрольну групу – 40 (30,30 %) студентів. Серед студентів основної групи – 65 (70,65 %) юнаків та 27 (29,35 %) дівчат. Контрольну групу склали 21 (52,5 %) юнак та 19 (47,5 %) дівчат. Студенти основної групи займалися такими видами спорту: футбол, волейбол, гандбол, баскетбол. Студенти контрольної групи додатково спортом не займалися, окрім годинами фізкультури, відповідно до навчальної програми. Усім студентам було проведено антропометричне дослідження, за методикою В.В. Бунака у модифікації П.П. Шапаренка [1]. Антропометричне обстеження містило у собі визначення тотальних (зріст) та парціальних (довжину верхніх кінцівок) параметрів.

Результати. За результатами проведеного дослідження, яке включало розподіл довжин правої та лівої верхньої кінцівки за гендером в основній групі є значима різниця довжин юнаків і дівчат в середньому. Про це також свідчить проведений t-тест Уелча: $t(49,3) = -7,253$, $p < 0.05$. Результат розподілу довжин правої та лівої верхніх кінцівок в контрольній групі за гендером теж вказує, що є значима різниця довжин верхньої кінцівки юнаків і дівчат контрольної групи в середньому. Про це також свідчить проведений t-тест Уелча: $t(25,971) = -5,670$, $p < 0.05$ (права верхня кінцівка) та $t(26,175) = -5,754$, $p < 0.05$ (ліва верхня кінцівка). Враховуючи результати розподілу довжин верхніх кінцівок залежно від виду спорту, показує, що є значима різниця середнього значення довжини залежно від виду спорту. Оскільки $p = 0,25 < 0,05$, то відмінність між медіанами груп є статистично значимою. В результаті проведеного тесту Коновера-Імана, значимо відрізняється від усіх інших довжина верхніх кінцівок футболістів. При порівнянні довжин обох верхніх кінцівок досліджуваних юнаків і дівчат значимої різниці середньої довжини правої і лівої верхніх кінцівок не виявлено $t(255,92) = -0,172$, $p = 0,864$.

Висновки. При порівнянні довжин правої та лівої верхніх кінцівок досліджуваних студентів основної групи, залежно від виду спорту є значима різниця середнього значення (футболісти мають найменшу довжину верхніх кінцівок: права – $69,77 \pm 2,0$ см, з них $70,39 \pm 2,00$ см у юнаків та $67,90 \pm 2,00$ см у дівчат, ліва – $70,28 \pm 2,0$ см, з них $71,41 \pm 2,00$ см у юнаків та $68,72 \pm 2,00$ см у дівчат, в той час, як волейболісти мають найбільшу: права – $76,20 \pm 2,0$ см, з них $77,32 \pm 2,00$ см у юнаків та $74,22 \pm 2,00$ см у дівчат та ліва – $77,00 \pm 2,0$ см, з них $78,43 \pm 2,00$ см у юнаків та $75,92 \pm 2,00$ см у дівчат). Значимим фактором для довжини обох верхніх кінцівок є зріст (на основі проведеного регресійного аналізу). Виведено модель для прогнозування довжини верхніх кінцівок: $y = 0,422 \cdot x$, (де y – довжина правої верхньої кінцівки, x – зріст).

Ключові слова: студенти, антропометричні параметри, довжина верхніх кінцівок.

ORCID and contributionship:Svitlana Yu. Karatieieva : 0000-0003-1836-8375 ^{A,D}Oleksandr M. Slobodian : 0000-0002-4402-8457 ^FKsenia V. Slobodian : 0000-0001-7872-6731 ^BNataliia Y. Muzyka : 0000-0002-3381-1163 ^F

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

CORRESPONDING AUTHOR**Svitlana Yu. Karatieieva**

Bukovinian State Medical University,
Anatomy, Clinical Anatomy and Operative Surgery Department
229/b, Ruska Str., apt.35, Chernivtsi 58000, Ukraine
tel. +380662670935, e-mai: Karatsveta@gmail.com

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

Стаття надійшла 15.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

DOI: 10.26693/jmbs07.06.213

УДК 57.016:[796.422.12:796.015.3

Свищ Ярослав, Дух Тетяна

ФУНКЦІОНАЛЬНІ ПОКАЗНИКИ КВАЛІФІКОВАНИХ БІГУНІВ НА КОРОТКІ ДИСТАНЦІЇ НА СПЕЦІАЛЬНО-ПІДГОТОВЧОМУ ЕТАПІ РІЧНОГО МАКРОЦИКЛУ

Львівський державний університет фізичної культури імені Івана Боберського,
Львів, Україна

Мета роботи полягала в аналізі показників функціональної підготовленості кваліфікованих бігунів на короткі дистанції на спеціально-підготовчому етапі річного циклу підготовки.

Методи та організація дослідження. Використано методи теоретичного аналізу і узагальнення даних науково-методичної літератури та інтернет-ресурсів; педагогічний експеримент, інструментальні методики: антропометричні вимірювання, дослідження показників серцево-судинної, дихальної систем та методи математичної статистики. У дослідженні взяли участь 28 легкоатлетів-бігунів на короткі дистанції у віці від 18 до 24 роки зі спортивною кваліфікацією кандидати у майстри спорту та майстри спорту, зі стажем занять легкою атлетикою від 4-х до 9-ти років. Обстеження проводились на спеціально-підготовчому етапі річного макроциклу. Було проведено оцінку функціонального стану методом індексів (індекс Робінсона, індекс Скібінського, гіпоксійний індекс, індекс Кетле, серцевий індекс, життєвий індекс).

Результати та висновки. Встановлено найбільш інформативні показники, які характеризують рівень функціональної підготовленості бігунів на короткі дистанції. Показники серцево-судинної та дихальної систем відповідають належним нормам, а деякі з них перевищують межі норм для нетрениованих осіб. Майже усі показники характеризуються низьким коефіцієнтом варіації, окрім індексу Скібінського (14%) та індексу гіпоксії (10%). Показники функціональних проб Штанге ($74,73 \pm 4,65$ с), Генчі ($48,47 \pm 4,23$ с), Скібінського ($52,54 \pm 6,98$ у.о.) відповідають вище від середнього рівня. Встановлено, що для кваліфікованих бігунів на короткі дистанції характерний еукінетичний тип кровообігу. За індексом Робінсона виявлено середній рівень функціонування серцево-судинної системи у легкоатлетів-бігунів на короткі дистанції $82,61 \pm 3,51$ у.о. За індексом гіпоксії у кваліфікованих бігунів на короткі дистанції встановлено високий рівень стійкості організму до дефіциту кисню ($0,73 \pm 0,08$ у.о.).

Ключові слова: гемодинамічні показники, дихальна система, індекси, тренувальний процес, бігуни на короткі дистанції.

Вступ. Сучасні тенденції розвитку легкої атлетики, а саме зростання рівня спортивних

результатів та висока конкуренція на світовій арені формують високі вимоги до організації навчально-тренувального процесу бігунів на короткі дистанції [1, 2, 3].

Фундаментальні наукові дослідження в сучасному спорті орієнтовані на удосконалення традиційних методів підготовки спортсменів у поєднанні з використанням додаткових нетрадиційних методів і засобів, спрямованих на розширення обсягу функціональних можливостей організму спортсмена, його аеробної та анаеробної продуктивності [4, 5, 6, 7]. У науково-методичній літературі наявні роботи, в яких вивчалися показники технічної підготовленості бігунів на короткі дистанції [8]. Значна кількість праць присвячена методикам контролю та управлінню фізичною підготовкою бігунів на короткі дистанції [9, 10]. Автори [11, 12] досліджували питання розподілу обсягів тренувальних навантажень в річному циклі. Низка праць присвячені різним методикам удосконалення швидкісно-силових якостей бігунів на короткі дистанції [14, 15, 16].

Однак праці, що вивчалися фахівцями [17, 18], часто відображають лише переважний розвиток тих чи інших здібностей і далеко не завжди повно розкривають цілісну структуру спеціальної підготовленості кваліфікованих спринтерів. Це ускладнює виявлення факторів, що лімітують подальше зростання результатів в спринті. У зв'язку з цим, виникають науково-практичні проблеми, пов'язані з реалізацією рухових можливостей спринтерів.

На даному етапі прослідковується інтенсифікація тренувальних навантажень, що суттєво впливає на резервні можливості організму спортсменів. Складність цього процесу потребує індивідуалізації дозування навантаження, яке може стати надмірним і призводити до виникнення травматизму в тренувальному процесі спортсмена [6, 18]. Тому питання підвищення функціональних резервів організму, які сприяють збільшенню тривалості або інтенсивності фізичних навантажень, а також пошуку нових методичних підходів оцінки функціональної підготовленості організму спортсменів є одним з перспективних напрямків підвищення ефективності системи спортивної підготовки в бігу на короткі дистанції [6, 8, 19]. Аналіз функціональної підготовленості легкоатлетів дозволить зкоригувати та оптимізувати побудову тренувального

процесу з метою досягнення максимальних спортивних результатів.

Актуальність та висока практична значущість даної проблеми послужили передумовою для проведення цього дослідження.

Мета дослідження: проаналізувати показники функціональної підготовленості кваліфікованих бігунів на короткі дистанції на спеціально-підготовчому етапі річного циклу підготовки.

Об'єкт, методи та організація дослідження. Для вирішення поставлених завдань використовувалися такі методи: теоретичний аналіз і узагальнення даних науково-методичної літератури та інтернет-ресурсів; педагогічний експеримент, інструментальні методики: антропометричні вимірювання, дослідження показників серцево-судинної та дихальної систем та методи математичної статистики.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Спортсмени підписували інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Дослідження проводилось на базі Львівського державного університету фізичної культури імені Івана Боберського. У процесі педагогічного експерименту було обстежено 28 легкоатлетів-спринтерів (чоловіки) у віці від 18 до 24 роки зі спортивною кваліфікацією КМС-МС, стажем занять легкою атлетикою від 4-х до 9-ти років. Обстеження проводились на весняно-літньому спеціально-підготовчому етапі річного макроциклу (травень 2022 року).

Теоретичний аналіз і узагальнення даних науково-методичної літератури та інтернет-ресурсів проводився з метою вивчення актуальних проблем та шляхів удосконалення тренувального процесу бігунів на короткі дистанції. Антропометричні обстеження проводилися в першій половині дня, натще, вимірювали довжину та масу тіла спортсменів. Вимірювання проводилися стандартним перевіреним інструментарієм згідно загальноприйнятих методик.

Для оцінки серцево-судинної системи ми визначали гемодинамічні показники (частоту серцевих скорочень, артеріальний тиск в стані спокою, серцевий викид, ударний об'єм крові – УОК, хвилинний об'єм крові – ХОК). Для оцінки стану дихальної системи визначалися показники життєвої ємності легень (ЖЄЛ), належної життєвої ємності легень (НЖЄЛ), та функціональні проби із затримкою дихання на вдиху Штанге та видиху Генчі. Було проведено оцінку функціонального стану методом індексів (індекс Робінсона, індекс Скібінського, гіпоксійний індекс, індекс Кетле, серцевий

індекс, життєвий індекс). Індекс гіпоксії проводився з метою оцінки ступеня стійкості організму до дефіциту кисню. Для спортсменів показник коливається в межах 0,609–0,786 у.о.[20].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили з використанням стандартних процедур програм Microsoft Excel 2010. Серед математико-статистичних методів нами розраховувались середні значення, стандартне відхилення ($X \pm \sigma$), варіативність характеристик (V%).

Результати дослідження. Дослідження антропометричних показників у бігунів на короткі дистанції свідчать про відповідність показників для даної вікової групи. Показник індексу Кетле у наших досліджуваних спортсменів становить $22,13 \pm 0,56$ у.о., що вказує на оптимальну їхню масу тіла, і відповідає віковим нормам.

Аналіз показників, які характеризують серцево-судинну систему показав, що в обстежених нами бігунів на короткі дистанції середній показник частоти серцевих скорочень в стані спокою складав $66,50 \pm 2,32$ уд/хв; величини систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску знаходяться в межах вікової фізіологічної норми і складають $124,27 \pm 4,25$ мм рт. ст., $69,82 \pm 3,72$ мм рт. ст. $54,45 \pm 5,02$ мм. рт. ст. – відповідно (табл. 1).

Таблиця 1 – Функціональні показники кваліфікованих бігунів на короткі дистанції

Показники	Статистичні характеристики	Коефіцієнт варіації, V, %
Зріст тіла, см	$180,36 \pm 2,34$	1,35
Маса тіла, кг	$72,00 \pm 1,94$	3,03
АТс, мм.рт.ст	$124,27 \pm 4,25$	3,2
АТд, мм.рт.ст	$69,82 \pm 3,82$	5,3
АТп, мм.рт.ст	$54,45 \pm 5,02$	8,44
Серцевий викид	$94,57 \pm 6,69$	6,9
ЧСС уд./хв	$66,50 \pm 2,32$	3,5
УОК, мл	$72,35 \pm 6,16$	5,9
ХОК, л/хв	$4,81 \pm 0,36$	6,6
ЖЕЛ, л	$4,57 \pm 0,08$	1,7
Належна ЖЕЛ, л	$4,97 \pm 0,13$	3
Штанге, с	$74,73 \pm 4,65$	6,4
Генчі, с	$48,47 \pm 4,23$	8,2
Індекс Кетле, у.о	$22,13 \pm 0,56$	2,5
Індекс Робінсона, у.о.	$82,61 \pm 3,51$	3,8
Серцевий індекс, л/хв/м ²	$3,29 \pm 0,25$	8,4
Життєвий індекс, мл/кг	$63,51 \pm 2,34$	4
Індекс Скібінського, у.о	$52,54 \pm 6,98$	14,3
Індекс гіпоксії у.о	$0,73 \pm 0,08$	10,1

Хвилинний об'єм крові є основним гемодинамічним показником, який відображає, головним чином, стан насосної функції серця, а також характеризує рівень кровопостачання тканин. За результатами наших досліджень ХОК у легкоатлетів-спринтерів складав $4,81 \pm 0,36$ л/хв, а УОК – $72,35 \pm 6,16$ мл. Для оцінки функціональної активності серцево-судинної системи визначався індекс Робінсона (**табл. 1**), який є критерієм енергопотенціалу і характеризує стан регуляції серцево-судинної системи і ступінь її економізації в спокої. В обстежуваних нами легкоатлетів даний показник становив $82,61 \pm 3,51$ у.о. і відповідав середньому рівню.

Серцевий викид є загальним показником кровотоку, що пов'язаний з кількістю крові, що направляється в різні частини тіла, він є важливою складовою для підтримки відповідного зрошування тканин. За результатами нашого дослідження величина серцевого викиду у легкоатлетів-спринтерів становить $94,57 \pm 6,69$ мл, і відповідає фізіологічним нормам. Серцевий індекс – розрахунковий показник, який характеризує гемодинамічні можливості організму, і велике значення має оцінка типів кровообігу у спортсменів. У нашому дослідженні ми встановили що показник серцевого індексу становить у бігунів на короткі дистанції становить $3,29 \pm 0,25$ л/хв/м² та знаходиться в межах норми для здорових людей, а тип кровообігу переважає еукінетичний.

Установлено, що в результаті регулярних тренувань у спортсменів аналогічно до показників системи кровообігу змінюються показники зовнішнього дихання у стані спокою. Хвилинний об'єм дихання і частота дихання у спокої у спортсменів в міру підвищення рівня їхньої підготовленості знижується, а дихальний об'єм – підвищується.

Показники системи дихання у обстежених нами легкоатлетів-спринтерів (**табл. 1**) знаходяться в межах фізіологічних норм для здорових молодих людей. Так, середні значення величини ЖЄЛ становлять $4,57 \pm 0,08$ л і знаходяться на верхній межі норми для молодих нетренираних людей (у діапазоні від 3-х до 4,5 літрів).

Для оцінки індивідуальної величини ЖЄЛ на практиці прийнято порівнювати її з належною ЖЄЛ. В нормі ЖЄЛ відхиляється від належних величин на 15%. За нашими результатами показник належної ЖЄЛ становить $4,97 \pm 0,13$ л, а відхилення ЖЄЛ дорівнює 8,0%, що відповідає межах фізіологічної норми. Показник життєвого індексу свідчить про ефективність насичення органів тіла спортсменів киснем. Величини життєвого індексу в досліджуваних нами бігунів на короткі дистанції дорівнював $63,51 \pm 2,34$ мл/кг, що знаходиться в межах середніх величин, характерних для молодих осіб

чоловічої статі 60 мл/кг [24]. Це є свідченням того, що у обстежених нами спринтерів показник ЖЄЛ відповідає їхній масі тіла.

Індекс Скібінського за нашими даними становить $52,54 \pm 6,98$ ум. од. і дозволяє охарактеризувати функціональний стан дихальної і серцево-судинної систем організму досліджуваних нами легкоатлетів-спринтерів на оцінку «добре». Наші дані щодо величин тривалості затримки дихання у легкоатлетів-спринтерів становлять $74,73 \pm 4,65$ с – на вдиху і $48,47 \pm 4,26$ с – на видиху і є суттєво вищими від показників, притаманних для нетренираних осіб (40-55 с на вдиху і 20-39 с на видиху відповідно), і знаходяться всередині діапазонів, притаманних для спортсменів (60-90 с на вдиху і 40-60 с на видиху).

У спортивній функціональній діагностиці індекс гіпоксії набуває важливого значення у процесі обстеження спортсменів, які виконують фізичні навантаження з великою кисневою заборгованістю (біг на короткі дистанції, деякі види спортивних ігор тощо). У нашому випадку індекс гіпоксії становить 0,73 у.о., що відповідає верхній межі норми, і свідчить про високу стійкість бігунів на короткі дистанції до навантажень у безкисневому режимі.

Мала варіативність (<10%) антропометричних та функціональних показників бігунів на короткі дистанції, а саме ЧСС, ЖЄЛ, індексу Кетле, Робінсона, життєвого індексу, проби Штанге і Генчі, серцевого викиду та серцевого індексу дає підставу розглядати дані показники як модельні характеристики для кваліфікованих бігунів на короткі дистанції. Деяко вищою варіативністю характеризуються показники індексів Скібінського (14,3%) та гіпоксії (10,1%).

Дискусія. Результати досліджень свідчать, що показники серцево-судинної та дихальної систем кваліфікованих бігунів на короткі дистанції в основному відповідають або перевищують фізіологічної норми. Індекс Кетле величина, що дозволяє оцінити ступінь відповідності маси людини та її зросту, й тим самим, непрямо оцінити, чи є маса недостатньою, нормальною, надмірною (ожирінням). Відповідно до норвезького дослідження, ідеальним для чоловіків є індекс маси тіла в 25–27 ум.од. За результатами інших фахівців [5] антропометричних показників бігунів на короткі дистанції довжина тіла складала $179,4 \pm 1,5$ см, маса тіла – $73,9 \pm 1,4$ кг. Показники довжини і маси тіла в обстежених нами легкоатлетів є схожими (зріст тіла – $180,36 \pm 2,34$ см, маса – $72,0 \pm 1,94$ кг).

Інтенсивні, тривалі фізичні навантаження ведуть до розвитку комплексу структурних фізіологічних та функціональних змін зі сторони серцево-судинної системи [21]. А специфіка виду спорту, кожного конкретного спортсмена, визначає

значення окремих розвиваючих фізичних якостей, а відповідно і удосконалення функцій серцево-судинної системи та механізмів енергозабезпечення [4].

Регулярне визначення ЧСС є одним з найінформативніших методів контролю. Зростання ЧСС на наступний день після тренувальних занять у поєднанні з поганим самопочуттям, порушенням сну, відсутністю бажання займатися свідчить про перевтому. Автор [5] дослідила, що у легкоатлетів-спринтерів ЧСС складає 65,0 уд./хв, за [19] дані становлять 69,0 уд./хв, і за нашими даними 66,50 уд./хв. Фахівцями встановлено, зі збільшенням довжини дистанції, на якій спеціалізується легкоатлет, показник ЧСС знижується. Так, у бігунів на середні дистанції ЧСС може становити менше 50 уд./хв.

Для оцінки функціональної підготовленості спортсмена велике значення має величина артеріального тиску (АТ). Незважаючи на значну кількість досліджень і публікацій з проблем кумулятивного ефекту спортивного тренування і його впливу на рівень АТ, дотепер це питання ще не вирішене остаточно. Довший час спортивну гіпотонію вважали ознакою тренуваності. Згідно до окремих даних [5], гіпотонія в спортсменів може виникнути з причин наявності нейроциркуляторної дистонії, гіпотонічної хвороби, перевтоми, хронічної інтоксикації, і лише в окремих випадках слугує свідченням тренуваності.

За даними [5], артеріальний тиск в легкоатлетів складає в середньому в спринтерів – 121/68 мм рт. ст., у бігунів на середні дистанції – 120/67 мм. рт. ст. В обстежених нами легкоатлетів-бігунів на короткі дистанції (табл.1) величини систолічного, діастолічного та пульсового артеріального тиску знаходяться в межах вікової фізіологічної норми і складають 124,27±4,25 мм. рт. ст., 69,82±3,72 мм. рт. ст. 54,45±5,02 мм. рт. ст. відповідно. Ці величини подібні до результатів, отриманих іншими дослідниками, зокрема у роботі [19] артеріальний тиск у обстежених бігунів складав 119±1,23/78,30±0,82 мм.рт.ст.

Хвилинний об'єм крові (ХОК) у тренуваних осіб у спокої повинен залишатися в межах норми, а іноді спостерігається його зменшення при деякому збільшенні ударного об'єму крові (УОК). Порівнюючи наші дані з даними інших дослідників [21] були встановлені подібні результати. Так, у бігунів на 200 і 400 метрів, що обстежувалися у дисертаційному дослідженні [5], величини УОК складали 75,0±1,12 мл, а ХОК – 4942±31,0 мл·хв⁻¹.

Аналіз показників індексу Робінсона показав, що його значення залежить від частоти серцевих скорочень (ЧСС) у стані спокою і артеріального тиску (АТ). За даними [19] індекс Робінсона

становив 75,9±1,33 у.о., що відповідає вище від середнього рівня, тоді як за нашими даними даний показник відповідав середньому рівню і становив 82,61±3,51 у.о., що ймовірно пояснюється різними спринтерськими дистанціями.

Адаптаційні можливості організму людини в значній мірі залежать від гемодинамічних типів, виділяють три типи кровообігу: гіпокінетичний, еукінетичний та гіперкінетичний. Крім того, як вказують деякі автори [22], неоднорідність типів гемодинаміки є конституціональною, генетично зумовленою нормою здоров'я. За нашими даними серцевий індекс відповідає середньому значенні (СІ в межах 2,79-4,19 л/хв·м²), і у спортсменів переважає еукінетичний тип кровообігу. У людей, що мають гіперкінетичний тип реакції, серце працює в найменш економічному режимі й діапазон компенсаторних можливостей цього типу кровообігу обмежений. При гіпокінетичному типі кровообігу серцево-судинна система має більш динамічний діапазон і діяльність серця найбільш економічна. Еукінетичний тип кровообігу за показникам серцево-судинної системи займає проміжне положення між розглянутими вище типами.

Показники життєвої ємності легень є інформативним показником функціонального стану системи дихання. Водночас, доведено, що регулярні спринтерські навантаження суттєво не впливають на життєву ємність легень [21]. Значення показників життєвого індексу за нашими даними відповідають даним науково-методичної літератури [5, 14].

На думку більшості фахівців [6, 20], індекс Скібінського характеризує не тільки потенційні можливості системи зовнішнього дихання, її стійкість до гіпоксії, але і, певною мірою, рівень узгодженості функціонування із системою кровообігу. Вимірні величини затримки дихання у нашому випадку збігаються з даними літератури і підтверджують думку на користь адаптаційних особливостей легкоатлетів-спринтерів, для яких характерно виконувати великі за інтенсивністю навантаження за умов гіпоксії і, навіть, гіпоксемії [5].

Результати проведеного нами обстеження підтверджують дані літератури [5] у тому, що в результаті спортивного тренування діяльність системи дихання стає ефективнішою й економічнішою. Так, стійкість до кисневого голодування, визначеної на підставі вимірювання тривалості затримки дихання на вдиху і на видиху є більшими, порівняно з нетренованими молодими людьми.

Висновки. Встановлено, що показники гемодинаміки відповідають належним нормам для даної вікової групи. Виявлено відносно високу варіативність показників індексу Скібінського (14%) та індексу гіпоксії (10%). Показники функціональних

проб Штанге ($74,73 \pm 4,65$ с), Генчі ($48,47 \pm 4,23$ с), Скібінського ($52,54 \pm 6,98$ у.о.) відповідають вище від середнього рівня. Адаптаційні можливості легкоатлетів-спринтерів знаходять на високому рівні, виявлено еукінетичний тип кровообігу. У спортсменів виявлено, за індексом гіпоксії, високий рівень стійкості організму до дефіциту кисню ($0,73 \pm 0,08$ у.о.). Проаналізовані нами функціо-

нальні показники свідчать про достатнього високий рівень тренуваності серцево-судинної та дихальної систем спортсменів.

Перспективи подальших досліджень полягають у проведенні комплексного обстеження функціональних показників кваліфікованих бігунів на короткі дистанції у передзмагальному періоді річного макроциклу.

References

1. Khokhlyuk AI, Shaverskyi VA. Struktura sportyvnoi pidhotovky lehkoatletiv, yaki spetsializuyutsya na sprynterskomu bihu [The structure of sports training of track and field athletes who specialize in sprint running]. *Zb naukovykh prats «Biologichni doslidzhennya 2015»*. Zhytomyr «Ruta»; 2015. s. 476-478. [Ukrainian]
2. Vovchenko I, Gedzyuk D, Filina V. Poshuky shlyakhiv pidvyshchennya pidhotovky sportsmeniv [Searching for ways to improve the training of athletes]. *Fizychna kultura, sport ta zdorov'ya natsiyi*. 2018;5(24):180-186. [Ukrainian]. doi: 10.31652/2071-5285-2018-5-24-180-186
3. Yushkevych TP, Tsarankov VL. Osoblyvosti trenyrovky lehkoatletiv-sprynteriv na etapi sportyvnoho vdoskonalennya. Podhotovka rezerva y detsko-yuneshskiy sport [Features of the shading of athletes-sprinters at the stage of sports perfection. *Svit sporta*. 2016;2(63):47- 51. [Ukrainian]
4. Platonov VN. *Systema pidhotovky sportsmeniv v olymпыiskomy sporti. Zahalna teoriya i ii praktychne zastosuvannya* [The system of training athletes in Olympic sports. General theory and its practical applications]. K: Olympic Literature; 2004. 808 p. [Ukrainian]
5. Dyba TG. *Efektivnist vykorystannya intervalnoho hipoksiynoho trenuvannya u lehkoatletiv-bihuniv pry sportyvnykh navantazhennyakh anaerobnoi hlikolitychnoi spryamovanosti* [Effectiveness of using interval hypoxic training in track and field athletes-runners during sports loads of anaerobic glycolytic orientation]. Abstr. PhD. (Physical Ed&Sport.). Lviv; 2002. 197 c. [Ukrainian]
6. Mykhalyuk EL, Malakhova SM, Didenko MV. Shchorichni sposterezheniya za funktsionalnym stanom lehkoatletiv-sprynteriv [Annual observations of the functional state of sprinters]. *J Clin Exp Med Res*. 2016;4(2):201-208. [Ukrainian]
7. Syvshch YA, Sybil M, Pavlos O, Dukh T, Dunets-lesko A, Melnyk V, et al. Sympathoadrenal monitoring of the influence of artificial hypoxia on sprinters' training. *J Physical Educ Sport*. 2018;18(2):885-888. doi: 10.7752/jpes.2018.02131
8. Bergamini E, Picerno P, Pillet H, Natta F, Thoreux P, Camomilla V. Estimation of temporal parameters during sprint running using a trunk-mounted inertial measurement unit. *J Biomechanics*. 2012;45(6):1123-1126. PMID: 22325976. doi: 10.1016/j.jbiomech.2011.12.020
9. Husynets E, Narskin G, Vrublevsky E. Kontrol v trenyrovochnom protsesse vysokokvalyfytsirovannykh behunov na korotkye dystantsyi na osnove myometrycheskykh pokazateley myshechnoy systemy ; Control in the training process of highly qualified short-distance runners based on myometric indicators of the muscle system]. *Moloda sportyvna nauka Ukrainy*. 2012;16(1):62-68. [Ukrainian]
10. Shirkovets EA, Ozolin ES, Aranson MV, Ovcharenko LN. Analiz pidkhodiv do optimal'nogo upravlinnya trenuvannym protsesom u sporti vyshchykh dosyahnen' [An analysis of approaches to optimal management of the training process in elite sports has been achieved]. *J Sports Sci*. 2009;5:9-12. [Ukrainian]
11. Pogorelova OV. Shvydko-sylova pidnotuvannya sprynteriv na osnovi optimal'nogo rozpodilu obsyahiv trenuvannykh nakhryzok u khodovomu tsykli [Speed and power training of sprinters based on the optimal distribution of training loads in the annual cycle]. *Fyzicheskoe vospytanye y sportyvna trenyrovka*. 2016;1(15):34-40. [Ukrainian]
12. Nabatnikova MYa. Problema vdoskonalennya spetsial'noyi vytryvalosti pry tsyklichniy roboti submaksymal'noyi ta velykoyi potuzhnosti [The problem of improving special endurance during cyclic work of submaximal and high power]. Abstr. Dr. Sci. (Med.). 1974. 52 p. [Ukrainian]
13. Campero E. Metodyka shvydkisno-sylovoi pidhotovky kvalifikovanykh bihuniv na korotki dystantsiyi: teoretychni aspekty [Methodology of speed-strength training of qualified short-distance runners: theoretical aspects]. *Teoriya i metodyka fizychnoho vykhovannya i sportu*. 2016;4:3-6. doi: 10.32652/tmfvs.2016.4.3-6. [Ukrainian]
14. Syvshch Ya. *Rozvytok shvydkisno-sylovykh yakostey lehkoatletiv-sprynteriv iz zastosuvannyam shtuchnoi hipoksiyi* [Development of speed and strength qualities of sprinters with the use of artificial hypoxia]. Abstr. PhD. (Physical Ed&Sport.). Lviv; 2011. 19 p. [Ukrainian]
15. Voronin DM, Konestyapin V, Syvshch Ya. *Optymizatsiya fizychnoi ta tekhnichnoi pidhotovky u shvydkisno-sylovykh vyдах lehkoj atletyky* [Optimizing physical and technical training in speed and strength athletics]. Lviv: LDUFK; 2016. 220 p. [Ukrainian]

16. Stepanenko D. Vzayemozv'yazok fizychnoi i tekhnichnoi pidhotovlenosti lehkoatletiv-sprynteriv riznoi kvalifikatsiyi [Relationship between physical and technical fitness of sprinters of different qualifications]. *Slobozhanskyi naukovo-sportyvnyi visnyk*. 2007;12:70–72. [Ukrainian]
17. Borzov V. Podhotovka lehkoatleta-spryntera: Stratehiya, Planyrovanye, Technolohy [Training of a sprinter: strategy, planning, technologies]. *Nauka v olymпыiskom sporte*. 2014;1:60–74. [Ukrainian]
18. Arakelyan EE, Primakov Yu, Shestakov MP. *A modern view of the training of track and field athletes*. 2006. 224 p.
19. Stepanenko D, Grebenyuk O, Rozhkova M, Maikova T. Pokaznyky funktsionalnoho stanu bihuniv na 400 m z baryeramy na etapi spetsializovanoi bazovoi pidhotovky, [Indicators of the functional state of 400 m hurdlers at the stage of specialized basic training]. *Sportyvnyi visnyk Prydniprov'ya*. 2019;1:71–78. [Ukrainian]
20. Malikov NV, Bogdanovskaya NV, Svatiev AV. *Funktsionalna diahnozyka u fizychnomu vykhovanni i sporti* [Functional diagnostics in physical education and sports]. Zaporizhzhia; 2006. 245 p. [Ukrainian]
21. Wilmore J, Costill DL. *Fiziolohiya sportu i rukhovoi aktyvnosti* [Physiology of sports and motor activity]. K: Olympic Literature; 2003. 432 p. [Ukrainian]
22. Olekseyenko IM. Porivnyalniy analiz pokaznykiv tsentralnoi hemodynamiky u sportsmeniv-dzyudoizdiv vysokoi kvalifikatsiyi. [Comparative analysis of central hemodynamic indicators in highly qualified judo athletes]. *Medychna informatyka ta inzheneriya* 2011;3:63-70. [Ukrainian]

UDC 57.016:[796.422.12:796.015.3

Functional Indicators of Qualified Runners in Sprint Events at the Special Preparatory Stage of the Annual Macrocycle
Svyshch Ya. S., Dukh T. I.

Abstract. *The purpose of the study was to analyze the indicators of functional readiness of qualified runners in sprint events at the special preparatory stage of the annual training cycle.*

Materials and methods. *The methods of theoretical analysis and generalization of data from scientific and methodological literature and Internet resources, pedagogical experiment, instrumental methods such as anthropometric measurements, research of indicators of the cardiovascular and respiratory systems and methods of mathematical statistics were used in the study. 28 sprint-distance track and field athletes between the ages of 18 and 24 with sports qualifications, candidates for masters of sports and masters of sports, with experience in athletics from 4 to 9 years took part in the study. Surveys were conducted at the special preparatory stage of the annual macrocycle. The functional state was assessed by the method of indices (Robinson index, Skibinski index, hypoxia index, Quetelet index, cardiac index, vital index).*

Results and discussion. *The most informative indicators have been established that characterize the level of functional fitness in sprint events runners. The Quetelet index of our studied athletes is 22.13 ± 0.56 units, which indicates their optimal body weight and corresponds to age norms. The indicators of the cardiovascular and respiratory systems correspond to the appropriate norms, and some of them exceed the limits of norms for untrained individuals. According to our results, the indicator of the proper vital capacity of the lungs is 4.97 ± 0.13 l, and the deviation of the vital capacity of the lungs is 8.0%, which corresponds to the limits of the physiological norm. Almost all indicators are characterized by a low coefficient of variation, except for the Skibinski index (14%) and the hypoxia index (10%). The indicators of the functional tests of Shtange (74.73 ± 4.65 s), Genchi (48.47 ± 4.23 s), Skibinsky (52.54 ± 6.98 c.u.) are above the average level.*

Conclusion. *It has been established that the eukinetic type of blood circulation is characteristic of qualified sprint events runners. According to the Robinson index, the average level of functioning of the cardiovascular system in sprint events runners was found to be 82.61 ± 3.51 units. According to the hypoxia index, a high level of the body's resistance to oxygen deficiency (0.73 ± 0.08 c.u.) was established in qualified sprint events runners. Analysis of the functional fitness of track and field athletes will allow to adjust and optimize the construction of the training process in order to achieve maximum sports results.*

Keywords: hemodynamic indicators, respiratory system, indices, training process, sprint events runners.

ORCID and contributionship:

Yaroslav S. Svyshch : 0000-0002-1573-8599 ^{A-F}

Tetiana I. Dukh : 0000-0002-2401-9203 ^{A-F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Tetiana Dukh

Ivan Bobersky Lviv State University of Physical Culture,

Department of Athletics

11, Kosciuszko St., Lviv 79007, Ukraine

tel: +380966434683, e-mail: tatianadukh88@gmail.com

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

Стаття надійшла 29.08.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування

ТЕОРЕТИКО-МЕТОДИЧНІ АСПЕКТИ ФІЗИЧНОГО ВИХОВАННЯ І СПОРТУ

DOI: 10.26693/jmbs07.06.220

УДК 796.412-055.2

Федоров С. І., Чернозуб А. А.

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ У СПОРТСМЕНІВ В ПРОЦЕСІ СИЛОВОЇ ПІДГОТОВКИ НА СПЕЦІАЛІЗОВАНО БАЗОВОМУ ЕТАПІ В ХОРТИНГУ

Волинський національний університет імені Лесі Українки,
Луцьк, Україна

Мета. Дослідження впливу різних за структурою, навантаженнями, засобами моделей тренувальних занять в процесі силової підготовки в хортингу на розвиток силових можливостей та зміни показників складу тіла спортсменів.

Методи. В дослідженнях приймали участь 60 чоловіків віком 19-21 років, які займаються хортингом протягом останніх 3,5-4 років. Для практичної реалізації мети було сформовано три дослідні групи. Тривалість дослідження становила 3 місяці. Запропоновані три варіанти моделей тренувальних занять з силової підготовки. Основною відмінністю запропонованих моделей є поєднання комплексів вправи на тренажерах чи з вільною вагою обтяжень з різною послідовністю використання базових та ізолюючих вправ в умовах анаеробних алактатних чи лактатних режимах енергозабезпечення на тлі режимів навантаження різної інтенсивності. Контроль за змінами досліджуваних показників відбування за допомогою методів тестування та біоімпедансометрії.

Результати. Виявлено, що найбільший розвиток максимальної м'язової сили (1 ПМ) на 63% за три місяці досліджень спостерігався під час виконання базових вправ у спортсменів 3 групи. Спортсмени даної групи також демонструють найбільшу динаміку зростання досліджуваного показника на 47,6% під час контрольного тестування розвитку сили в ізолюючих вправах. Найменшу серед обстеженого контингенту динаміка розвитку досліджуваних показників сили, за аналогічний період часу, виявлено у спортсменів 2 групи. В середньому на 8% динаміка розвитку максимальної сили у спортсменів 2 групи нижча порівняно з учасниками 3 групи. Контроль за характером зміни показників складу тіла учасників виявив наступне, що лише у спортсменів 1 та 3 груп за період дослідження,

спостерігається достовірне зменшення рівня жирової маси в середньому на 2,6% порівняно з вихідними даними. У представників 1 та 3 груп показники безжирової маси тіла демонструють позитивну динаміку до зростання в середньому на 4,8% за три місяці досліджень.

Висновки. На етапі спеціальної базової підготовки використання в тренувальному занятті вправ на тренажерах на тлі передчасного стомлення працюючих м'язових груп в серії ізолюючих вправ в умовах анаеробно-гліколітичного режиму енергозабезпечення з подальшим застосуванням серії базових вправ в анаеробно-алактатному режимі з навантаженнями високої інтенсивності сприяє найбільш вираженим темпам розвитку силових можливостей та позитивним змінам показників складу тіла спортсменів.

Ключові слова: хортинг, силові можливості, показники складу тіла, енергозабезпечення, тренувальне заняття, базові та ізолюючі вправи.

Вступ. Однією з основних проблем, які постають перед спортсменами, тренерами та науковцями на етапі спеціалізованої базової підготовки в змішаних єдиноборствах (ММА, рукопашний бій, крав-мага, хортинг та інші) є пошук ефективного поєднання тренувальних засобів, методів, принципів з урахуванням індивідуальних можливостей організму спортсменів [1-5].

Тривалий час фахівці зі змішаних єдиноборств для оптимізації тренувальних навантажень з метою підвищення функціональних можливостей організму активно в своїх дослідженнях використовували системи з фізичної підготовки, які переважно застосовуються в боксі, кікбоксингу, карате та інших ударних видах [6-9]. Пріоритетним завданням подібних систем підвищення

адаптаційних резервів організму, в більшості випадків було удосконалення силової витривалості та спроможності спортсменів бути максимально активними та використовувати свій максимальний ударний потенціал протягом усіх раундів бою [10-12]. Водночас, враховуючи фізіологічні особливості зростання показників вибухової сили, необхідної для виконання серії з декількох потужних ударів, та силової витривалості, стає зрозумілим про доцільність використовувати паралельно зовсім різні за обсягом, інтенсивності, енергозабезпеченням, класифікацією засобів тренувальні заняття [9, 13, 14]. Насамперед це є одним із важливих питань на етапі спеціалізованої базової підготовки в змішаних єдиноборствах.

Сучасні реалії активного розвитку хортингу, як одного із різновидів змішаних єдиноборств в Україні, вимагає пошуку ефективних шляхів удосконалення тренувального процесу та підвищення рівня тренуваності спортсменів в найкоротший термін часу [1, 5, 12, 14]. Розробки ефективних комбінацій використання в тренувальних заняттях з хортингу найбільш оптимальних, за результатами досліджень в інших видах змішаних єдиноборств [5, 9, 13, 15], режимів тренувальних навантажень, різновидів енергозабезпечення м'язової діяльності, різних за структурою комплексів фізичних вправ та їх співвідношення з компонентами навантаження, дозволить максимального удосконалити процес силової підготовки.

Мета дослідження. Дослідження впливу різних за структурою, навантаженнями, засобами моделей тренувальних занять в процесі силової підготовки в хортингу на розвиток силових можливостей та зміни показників складу тіла спортсменів.

Матеріал та методи дослідження. В дослідженні приймали участь 60 чоловіків віком 19-21 років, які займаються хортингом протягом останніх 3,5-4 років. Для практичної реалізації мети було сформовано три дослідні групи.

Тривалість дослідження становила 3 місяці. Запропоновані три моделі тренувальних занять з силової підготовки (табл. 1). Тренувальні моделі занять відрізнялись за такими показниками: режим енергозабезпечення м'язової діяльності, фізичні вправи на тренажерах чи з вільною вагою обтяження, робоча вага обтяження, тривалість сету та відпочинку між серіями, послідовність використання базових та ізолюючих вправ. Контроль за змінами досліджуваних показників відбування за допомогою методів тестування максимальної м'язової сили та біоімпедансометрії.

Проведення дослідження не суперечить нормам українського законодавства та відповідає вимогам Закону України «Про наукову і науково-технічну діяльність» від 26 листопада 2015 року № 848-VIII. Кожен учасник підписував інформовану згоду на участь у дослідженні, і вжиті всі заходи для забезпечення анонімності учасників.

Таблиця 1 – Моделі тренувальних занять з силової підготовки в хортингу, які використовують спортсмени 3 обстежених груп в процесі дослідження, n=60

Моделі	Особливості тренувальних занять з силової підготовки
1	Тренувальні навантаження виконуються в анаеробно-гліколітичному режимі енергозабезпечення. Використовується комплекс вправ на тренажерах. В окремому тренувальному занятті навантажують 2-3 м'язових групи. Під час тренування м'язова група навантажується спочатку в процесі виконання базової, а потім 2 ізолюваних вправ. Тривалість ексцентричної фази руху становить 6 с, а концентричної – 3 с. В окремому сеті виконують 8-10 повторень. Робоча маса снаряду становить 70 % від 1RM. Загальна тривалість заняття становить 30 хв., а відпочинку між сетами – 45 с.
2	Тренувальні навантаження виконуються в анаеробно-алактатному режимі енергозабезпечення. Використовується комплекс вправ зі штангою та гантелями. В окремому тренувальному занятті навантажують 2-3 м'язових групи. Під час тренування м'язова група навантажується спочатку в процесі виконання базової, а потім 2 ізолюваних вправ. Тривалість ексцентричної фази руху становить 2 с, а концентричної – 1 с. В окремому сеті виконують 10-12 повторень. Робоча маса снаряду становить 85 % від 1RM. Загальна тривалість заняття становить 30-32 хв., а відпочинку між сетами складає 60-70 с.
3	Використовується принцип передчасного стомлення (на окрему м'язову групу спочатку виконують 2 вправами ізолюваного характеру, а потім базову). Ізолювані вправи виконуються в анаеробно-гліколітичному режимі енергозабезпечення. Тривалість ексцентричної фази руху становить 6 с, а ексцентричної 3 с. В окремому сеті виконують 8-10 повторень. Базові вправи виконуються в анаеробно-алактатному режимі енергозабезпечення. Тривалість ексцентричної фази руху становить 6 с, а концентричної 3 с. В окремому сеті виконують 4-6 повторень. Робоча маса снаряду становить 75 % від 1ПМ. В окремому занятті навантажують 2-3 м'язових групи. Загальна тривалість заняття становить 30 хв, а відпочинку між сетами – 45 с. Використовується комплекс вправ на тренажерах

Тестування максимальної м'язової сили

Контроль за розвитком максимальної сили (1 RM) досліджуваних груп м'язів (грудних та ніг) у обстеженого контингенту відбувався з використання вправ на тренажерах в чотири етапи: на початку дослідження та через кожних 30 діб. Визначення максимальної сили грудних м'язів спортсменів відбувалось під час виконання базової вправи «Жим лежачи в тренажері Сміта» та ізолюваної «Зведення рук у тренажері метелик». Визначення максимальної сили м'язів ніг учасників відбувалось під час виконання базової вправи «Жим ногами в блоці» та ізолюваної «Зведення ніг в тренажері сидячи». Учасники дослідження виконували три спроби, з дотриманням загальноновизнаної в силових видах спорту техніки виконання, і зараховувався найкращий результат.

Біоімпедансометрія

Контроль за динамікою показників складу тіла відбувався з використанням неінвазивного методу біоімпедансометрії. Досліджувані параметри складу тіла фіксувались на початку та протягом наступних 3 місяців з періодичністю в 30 діб. Використовуючи метод біоімпедансометрії контролювали показники вмісту безжирової маси (БЖМ, кг), жирової маси тіла (ЖМ, %), активної клітинної маси тіла (АКМ, %) та сухої клітинної маси тіла спортсменів. Використовували діагностичний комп'ютеризований апаратно-програмний комплекс КМ-АР-01 комплектації «Діамант – АСТ» (ВЮСК. 941118.001 РЕ).

Організація дослідження

Дослідження відбувались в декілька етапів:

На першому етапі були розроблені три моделі тренувальних занять з силової підготовки в хортингу з урахування особливостей етапу спеціалізованої базової підготовки, рівня тренуваності спортсменів, використовуваних під час тренувань комплексів силових вправ та величини компонентів навантаження (табл. 1). Для розробки представлених в табл. 1 моделей тренувальних занять з силової підготовки використовували результати досліджень провідних фахівців бодібілдингу, силового фітнесу, ММА [1, 13]. Представники 1 групи використовували протягом трьох місяців досліджень 1 модель тренувальних занять з силової підготовки, учасники 2 групи – 2 модель, а спортсмени 3 групи – відповідно 3 модель.

На другому етапі досліджували характер змін контрольованих показників розвитку максимальної м'язової сили (1ПМ) представників всіх трьох груп залежно від використовуваних протягом трьох місяців досліджень моделей тренувальних занять з силової підготовки. Одночасно, протягом даного періоду визначали особливості тенденції до змін досліджуваних показників складу тіла. Порівнювали

результати динаміки досліджуваних показників між групами для визначення найбільш ефективної моделі тренувального заняття з силової підготовки для спортсменів даного рівня тренуваності на етапі спеціалізованої базової підготовки в хортингу.

Статистичний аналіз

Статистичний аналіз результатів дослідження виконували з використанням пакету програм IBM *SPSS*Statistics 26 (StatSoftInc., США). Застосовували методи дескриптивної статистики для розрахунку середнього арифметичного та похибки середнього. Непараметричний критерій Н-Краскела-Уолліса використовували для оцінювання відмінностей між вибірками за рівнем прояву ознаки. Двох факторний ранговий дисперсійний аналіз Фрідмана для зв'язаних вибірок використовували для порівняння показників в часових відрізках контролю на одній і тій же вибірці досліджуваних. Критерій Колмогорова-Смірнова використовували для визначення нормального розподілу [9].

Результати дослідження. Результати динаміки досліджуваних показників розвитку максимальної м'язової сили спортсменів всіх трьох груп та даних щодо змін параметрів біоімпедансометрії під час використання запропонованих моделей тренувальних занять з силової підготовки, представлено в таблиці 2 та на рисунках 1-4.

В табл. 2 представлено результати контрольних показників розвитку максимальної сили досліджуваних груп м'язів (грудних та ніг) учасників всіх трьох груп в процесі виконання базових та ізолюваних вправ протягом 3 місяців дослідження.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що під час виконання базових вправ найбільше зростання силових можливостей на 71,6% ($p < 0,05$), за даний період проведення досліджень порівняно з вихідними даними, спостерігається у спортсменів 3 групи під час контролю за розвитком м'язів ніг. Найменшу, але одночасно достовірну позитивну динаміку підвищення досліджуваного показника розвитку сили (1ПМ) під час виконання базових вправ на 49,8% ($p < 0,05$) за 3 місяці тренувань, виявили у спортсменів 1 групи під час виконання контрольних вправ на грудні м'язи.

Результати контролю за розвитком максимальної м'язової сили у спортсменів обстежених груп під час виконання ізолюючих вправ демонструють майже ідентичний розподіл переваги використання учасниками тої чи іншої моделі тренувальних занять. Так, найбільше зростання силових можливостей на 51,7% ($p < 0,05$) протягом всього періоду досліджень спостерігається у спортсменів 3 групи під час виконання ізолюваної вправи на м'язи ніг. Найменшу серед учасників всіх груп позитивну, але одночасно суттєву динаміку підвищення показника максимальної сили на 49,8%

Таблиця 2 – Зміна показників максимальної сили (1RM) учасників обстежених груп під час виконання контрольних вправах протягом 3 місяців дослідження, n=60

Силові вправи, кг	Групи осіб	Термін спостереження, міс.				χ ² , p df=3
		Вихідні дані	1	2	3	
Контрольні вправи на грудні м'язи						
Жим лежачи в тренажері Сміта (базова вправа)	1	66,60± 1,11	79,22 ±0,91 ¹ Z=-3,9*	92,05±1,53 ¹ Z=-3,9*	99,80±1,64 ^{1,2} Z=-3,7*;Z=-3,9*	χ ² =59,4 p<0,000
	2	62,45± 1,63	72,77±1,59 ¹ Z=-4,0*	84,57±1,47 ¹ Z=-3,9*	94,57±1,35 ^{1,2} Z=-3,9*;Z=-3,9*	χ ² =60,0 p<0,000
	3	61,35±1,73	73,92±1,68 ¹ Z=-3,9*	85,50±1,69 ¹ Z=-3,9*	94,80±1,86 ^{1,2} Z=-3,9*;Z=-3,9*	χ ² =60,0 p<0,000
Зведення рук у тренажері метелик (ізольована вправа)	1	63,50±1,14	72,80±0,98 ¹ Z=-3,9*	79,42±1,25 ¹ Z=-3,9*	84,12±1,38 ^{1,2} Z=-3,9*;Z=-3,9*	χ ² =60,0 p<0,000
	2	61,90±1,62	70,50±1,24 ¹ Z=-3,9*	78,60±1,11 ¹ Z=-3,9*	82,72±1,13 ^{1,2} Z=-3,8*;Z=-3,9*	χ ² =59,7 p<0,000
	3	61,55±1,50	71,97±1,07 ¹ Z=-3,9*	82,22±0,89 ¹ Z=-3,9*	88,32±0,67 ^{1,2} Z=-3,8*;Z=-3,9*	χ ² =59,7 p<0,000
Контрольні вправи на м'язи ніг						
Жим ногами в блоці (базова вправа)	1	102,50± 2,25	132,82±2,26 ¹ Z=-3,9*	157,17 ±2,21 ¹ Z=-3,9*	169,97±2,22 ^{1,2} Z=-3,9*;Z=-3,9*	χ ² =60,0 p<0,000
	2	106,75± 2,06	133,02±2,11 ¹ Z=-3,9*	156,62±2,43 ¹ Z=-3,9*	169,95±2,82 ^{1,2} Z=-3,9*;Z=-3,9*	χ ² =60,0 p<0,000
	3	103,87± 2,44	137,40± 2,16 Z=-3,9*	162,82± 2,39 ¹ Z=-3,9*	178,22± 2,79 ^{1,2} Z=-3,9*;Z=-3,9*	χ ² =60,0 p<0,000
Зведення ніг в тренажері сидячи (ізольована вправа)	1	40,67±0,62	47,22±0,66 ¹ Z=-3,9*	54,50±0,72 ¹ Z=-3,9*	57,35±0,50 ^{1,2} Z=-3,5*;Z=-3,9*	χ ² =58,2 p<0,000
	2	44,05±0,73	50,20±0,82 ¹ Z=-3,9*	56,30±0,67 ¹ Z=-3,8*	59,95±0,72 ^{1,2} Z=-3,5*;Z=-3,9*	χ ² =57,1 p<0,000
	3	41,00±0,63	48,27±0,79 Z=-3,9*	55,47±0,69 ¹ Z=-3,9*	62,22±0,63 ^{1,2} Z=-3,9*;Z=-3,9*	χ ² =58,8 p<0,000

Примітки: 1 – різниця в порівнянні з попередніми результатами; 2 – різниця в порівнянні з вихідними значеннями; Z – показник ефекту між періодами контролю; df – число ступенів свободи; χ^2 – критерій Фрідмана; * – p<0,05

(p<0,05) встановлено під час виконання ізолюваної вправ на грудні м'язи у спортсменів 1 групи за аналогічний період часу.

На **рис. 1** представлено результати зміни показників жирової маси тіла учасників обстежених груп протягом 3 місяців дослідження в умовах використання різних моделей тренувальних занять в хортингу з силової підготовки.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що найбільш виражене зниження рівня жирової маси тіла на 2,9% (p<0,05) протягом всього періоду дослідження спостерігається у спортсменів 1 групи. У спортсменів 2 групи за аналогічний проміжок часу, даний досліджувані показник демонструє лише тенденцію до зниження на 0,9%.

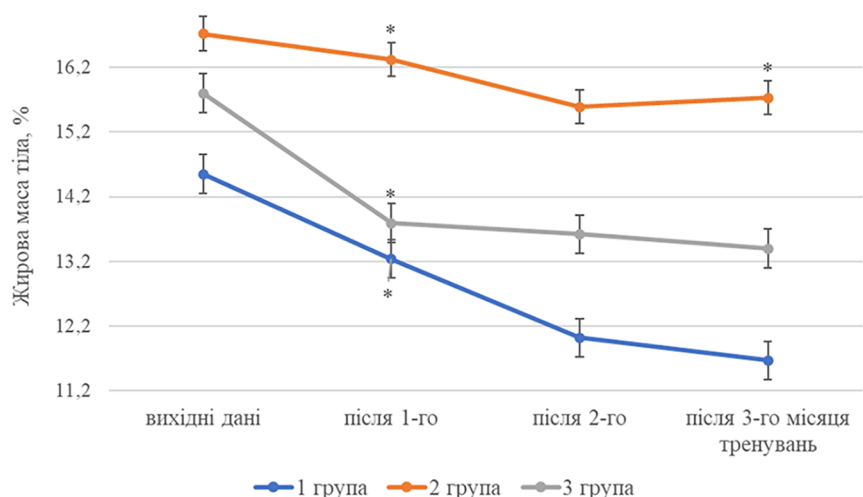


Рис. 1 – Результати зміни показника жирової маси тіла у спортсменів обстежених груп протягом 3 місяців дослідження, n=60

Результати зміни показників безжирової маси тіла виявлені на всіх етапах контролю у представників досліджуваних груп в заданих умовах силових тренувань представлено на **рис. 2**.

Отримані в процесі використання різних моделей тренувальних занять під час силової підготовки результати показників безжирової маси тіла демонструють достовірні зміни лише у групах спортсменів, які використовували комплекси вправ на тренажерах. В учасників 1 групи протягом 3 місяців тренувань параметри досліджуваного показника зросли на 5,1% ($p < 0,05$) порівняно з вихідними даними. У спортсменів 3 групи показник БЖМ тіла продемонстрував майже аналогічну тенденцію до зростання (на 4,5%) за ідентичний період часу.

На **рис. 3** представлено результати зміни показників сухої клітинної маси тіла учасників обстежених груп протягом 3 місяців дослідження в умовах використання різних моделей тренувальних занять з силової підготовки.

Аналіз отриманих результатів свідчить про те, що лише у спортсменів 3 групи спостерігається позитивна динаміка зростання показника сухої клітинної маси тіла на 2,8% ($p < 0,05$) за 3 місяці дослідження. У спортсменів інших двох дослідних груп достовірних змін контрольованого показника складу тіла не виявлено.

На **рис. 4** представлено результати зміни показників сухої активної клітинної маси тіла у представників всіх 3 груп протягом дослідження в використовуючи в процесі силової підготовки в хортингу різні моделі тренувальних занять.

Аналіз отриманих в процесі використання різних моделей тренувальних занять результати показників активної клітинної маси тіла демонструють достатньо строкату тенденцію до змін у спортсменів 1 та 3 груп протягом всіх етапів дослідження. При цьому, тільки у спортсменів 2 групи спостерігається позитивна тенденція до змін протягом всіх етапів дослідження.

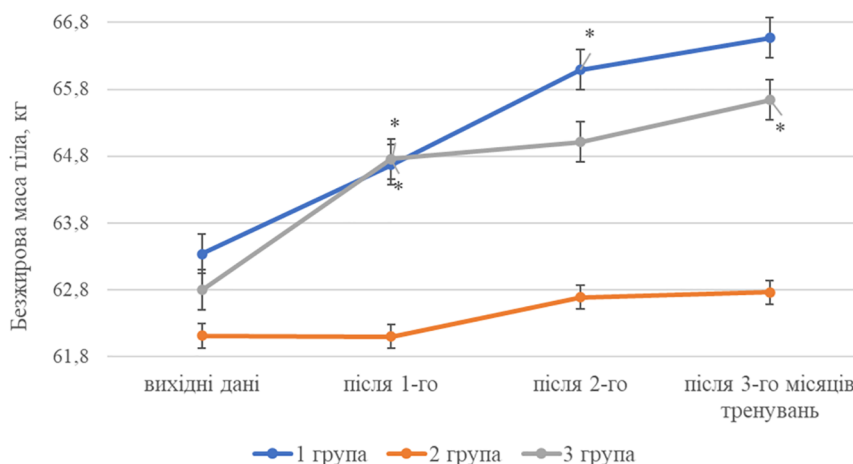


Рис. 2 – Результати зміни показника безжирової маси тіла у спортсменів обстежених груп протягом 3 місяців дослідження, $n=60$

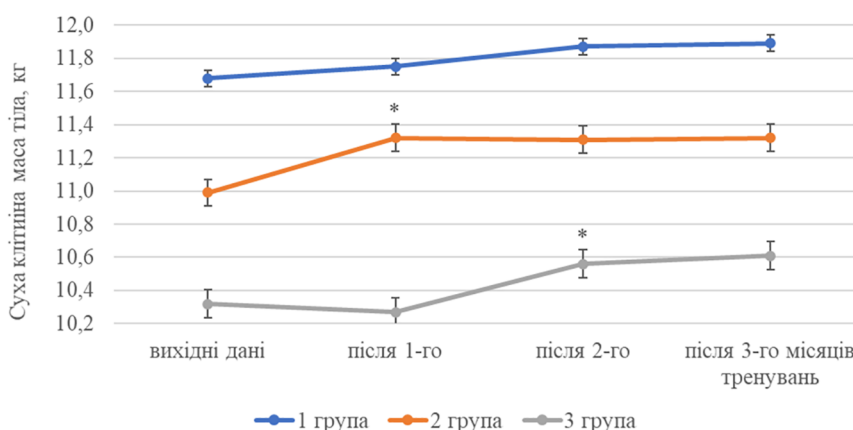


Рис. 3 – Результати зміни показника сухої клітинної маси тіла у спортсменів обстежених груп протягом 3 місяців дослідження, $n=60$

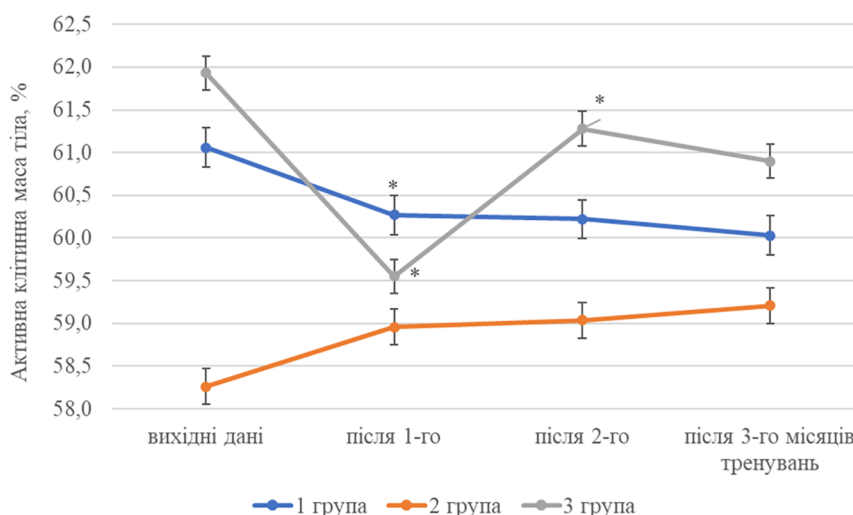


Рис. 4 – Результати зміни показника активної клітинної маси тіла у спортсменів обстежених груп протягом 3 місяців дослідження, $n=60$

Обговорення результатів дослідження. В даному дослідженні вивчали вплив різних моделей тренувальних занять з силової підготовки в хортингу на морфофункціональні показники спортсменів. Основною відмінністю запропонованих

моделей є поєднання комплексів вправи на тренажерах чи з вільною вагою обтяжень з різною послідовністю використання базових та ізолюючих вправ в умовах анаеробних алактатних чи лактатних видах енергозабезпечення на тлі режимів навантаження різної інтенсивності.

Представлене дослідження є одним із перших досліджень в хортингу, в яких вивчається перебіг адаптаційних змін в організмі спортсменів на спеціалізованому базовому етапі в хортингу в процесі силової підготовки використовуючи подібні моделі тренувальних занять. Результати вказують на те, що саме використання комплексу тренажерів в поєднанні з тренувальним принципом «передчасного стомлення м'язів» (спочатку виконуються ізолюючі, а потім базові вправи на працюючу групу м'язів) сприяють найбільш прискореному зростанню максимальної сили спортсменів [1, 4, 7, 10, 14]. Разом з цим, послідовне використання різних анаеробних режимів енергозабезпечення м'язової діяльності на тлі навантажень високої інтенсивності є одним із ключових факторів, які впливають на виражені процеси адаптації в умовах даної моделі тренувального заняття [3, 5, 6, 11].

Результати даного дослідження сприятимуть удосконаленню тренувального процесу з силової

підготовки спортсменів з хортингу. Допоможуть краще зрозуміти механізми розробки та корекції моделей тренувальних занять з силової підготовки за рахунок обґрунтованого співвідношення комплексів вправ, режимів навантаження та енергозабезпечення, послідовності та варіативності їх використання.

Висновок. На етапі спеціальної базової підготовки використання в тренувальному занятті вправ на тренажерах на тлі передчасного стомлення працюючих м'язових груп в серії ізолюючих вправ в умовах анаеробно-гліколітичного режиму енергозабезпечення з подальшим застосуванням серії базових вправ в анаеробно-алактатному режимі з навантаженнями високої інтенсивності сприяє найбільш вираженим темпам розвитку силових можливостей та позитивним змінам показників складу тіла спортсменів.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується проведення досліджень для визначення особливостей перебігу процесів адаптації спортсменів в умовах різних моделей тренувальних занять в процесі силової підготовки використовуючи комплекс фізіологічних та біохімічних методів діагностики систем організму.

References

1. Chernozub A, Danylchenko S, Imas Y, Kochina M, Ieremenko N, Korobeynikov G, Korobeynikova L, Potop V, Cynarski WJ, Gorashchenko A. Peculiarities of correcting load parameters in power training of mixed martial arts athletes. *J Physical Educ Sport*. 2019;19(Suppl. 2):481-488. doi: 10.7752/jpes.2019.s2070
2. Clarkson PM, Kearns AK, Rouzier P, Rubin R, Thompson PD. Serum creatine kinase levels and renal function measures in exertional muscle damage. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38(4):623-627. PMID: 16679975. doi: 10.1249/01.mss.0000210192.49210.fc
3. Crewther BT, Obmiński Z, Cook CJ. Serum cortisol as a moderator of the relationship between serum testosterone and Olympic weightlifting performance in real and simulated competitions. *Biol Sport*. 2018;35(3):215-221. PMID: 30449938. PMID: PMC6224847. doi: 10.5114/biolsport.2018.74632
4. James LP, Haff GG, Kelly VG, Beckman EM. Towards a Determination of the Physiological Characteristics Distinguishing Successful Mixed Martial Arts Athletes: A Systematic Review of Combat Sport Literature. *Sports Med*. 2016 Oct;46(10):1525-51. PMID: 26993133. doi: 10.1007/s40279-016-0493-1
5. Loturco I, Suchomel T, Kobal R, Arruda AS, Guerriero A, Pereira LA, et al. Force-Velocity Relationship in three Different Variations of Prone Row Exercises. *J Strength Cond Res*. 2021 Feb 1;35(2):300-309. PMID: 29489715. doi: 10.1519/JSC.0000000000002543
6. Kirk C, Langan-Evans C, Clark D, Morton J. Quantification of training load distribution in mixed martial arts athletes: A lack of periodisation and load management. *PLoS One*. 2021 May 10;16(5):e0251266. PMID: 33970947 PMID: PMC8109772. doi: 10.1371/journal.pone.0251266
7. Costa RR, Buttelli ACK, Vieira AF, Coconcelli L, Magalhães RL, Delevatti RS, et al. Effect of Strength Training on Lipid and Inflammatory Outcomes: Systematic Review With Meta-Analysis and Meta-Regression. *J Phys Act Health*. 2019;16(6):477-491. PMID: 31023184. doi: 10.1123/jpah.2018-0317
8. Del Vecchio FB, Franchini E. Specificity of high-intensity intermittent action remains important to MMA athletes' physical conditioning: response to Paillard (2011). *Percept Mot Skills*. 2013 Feb;116(1):233-4. PMID: 23829149. doi: 10.2466/25.05.PMS.116.1.233-234
9. Nasledov AD. *IBM SPSS statistics 20 and AMOS: professional statistical data analysis*. 2013. 416 p.
10. Futorniy SM, Osadchaya OI, Shmatova EA, Maslova EV. Informational significance of calculated hematological indices in prediction of overtraining development in professional athletes. *Sports Med Physical Rehab*. 2016;2:13-19. doi: 10.32652/spmed.2016.2.13-19

11. James LP, Beckman EM, Kelly VG, Haff GG. The Neuromuscular Qualities of Higher- and Lower-Level Mixed-Martial-Arts Competitors. *Int J Sports Physiol Perform*. 2017 May;12(5):612-620. PMID: 27632577. doi: 10.1123/ijspp.2016-0373
12. Kılıc Y, Cetin HN, Sumlu E, Pektas MB, Koca HB, Akar F. Effects of boxing matches on metabolic, hormonal, and inflammatory parameters in male elite boxers. *Medicina (Kaunas)*. 2019 Jun 18;55(6):288. PMID: 31216765. PMCID: PMC6630693. doi: 10.3390/medicina55060288
13. Korobeynikov G, Korobeinikova L, Mytskan B, Chernozub A, Cynarski WJ. Information processing and emotional response in elite athletes. *Ido Movement for Culture. J Martial Arts Anthropol*. 2017;17(2):41-50. doi: 10.14589/ido.17.2.5
14. Tota LM, Wiecha SS. Biochemical profile in mixed martial arts athletes. *PeerJ*. 2022 Jan 11;10:e12708. PMID: 35047233. PMCID: PMC8759358. doi: 10.7717/peerj.12708
15. Marques L, Franchini E, Drago G, Aoki M, Moreira A. Physiological and performance changes in national and international judo athletes during block periodization training. *Biol Sport*. 2017 Dec;34(4):371-378. PMID: 29472740. PMCID: PMC5819464. doi: 10.5114/biolsport.2017.69825

UDC 796.412-055.2

Morphofunctional Changes in Athletes in the Process of Strength Training at a Specialized Basic Stage in Horting

Fedorov S. I., Chernozub A. A.

Abstract. *The purpose of the work* was to study the influence of training session models different in structure, loads, and means in the process of strength training in horting on the development of strength capabilities and changes in the indicators of the body composition of athletes.

Materials and methods. The study involved 60 men aged 19–21, who have been engaged in horting for the past 3.5–4 years. For the practical implementation of the purpose, three experimental groups were formed. The duration of the study was 3 months. Three variants of strength training models were offered. The main difference between the proposed models is the combination of exercise complexes on simulators or with free weight loads with different sequences of using basic and isolating exercises in the conditions of anaerobic alactate or lactate modes of energy supply against the background of load modes of different intensity. Control of changes in the studied indicators occurred with the help of testing methods and bioimpedancemetry.

Results and discussion. It was revealed that the greatest development of maximum muscle strength by 63% over three months of research is observed when performing basic exercises in the athletes of the 3rd group. The athletes of this group also demonstrate the greatest growth dynamics of the investigated indicator by 47.6% during the control testing of strength development in isolating exercises. At the same time, the smallest dynamics of development of the investigated strength indicators among the examined contingent over the same period of time, was found in the athletes of the 2nd group. On average, the dynamics of maximum strength development in athletes of the 2nd group is 8% lower compared to the participants of the 3rd group. Control of the nature of changes in the body composition indicators of the participants revealed that only in the athletes of groups 1 and 3 during the study period, we observed a significant decrease in the level of fat mass by an average of 2.6% compared to the initial data. At the same time, only in the representatives of groups 1 and 3, the indicators of lean body mass show positive dynamics to the increase by an average of 4.8% over three months of research.

Conclusion. At the stage of special basic training, the use of exercises on simulators in the training session against the background of premature fatigue of the working muscle groups in a series of isolating exercises in the conditions of the anaerobic-glycolytic mode of energy supply, followed by the use of a series of basic exercises in the anaerobic-lactate mode with high-intensity loads contributes to the most pronounced rate of development of strength capabilities and positive changes in the indicators of body composition of athletes.

Keywords: horting, strength capabilities, indicators of body composition, energy supply, training session, basic and isolating exercises.

ORCID and contributionship:

Stanislav Fedorov : 0000-0002-4897-1231 ^{A,B,D}

Andrii A. Chernozub : 0000-0001-6293-8422 ^{C,E,F}

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

CORRESPONDING AUTHOR

Stanislav Fedorov

Lesya Ukrainka Volyn National University,
30, Vinnichenko Str., Lutsk 43025, Ukraine
tel: +380 63 962 20 29, e-mail: fedorov.komitet@gmail.com

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

Стаття надійшла 17.10.2022 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування