



**Kujawska Szkoła Wyższa we Włocławku  
(Cuiavian University in Włocławek)**

**CHALLENGES OF MEDICAL SCIENCE  
AND EDUCATION: AN EXPERIENCE  
OF EU COUNTRIES AND PRACTICAL  
INTRODUCTION IN UKRAINE**

**Collective monograph**

Włocławek,  
Poland  
2020

*Recommended for publication  
by the Cuiavian University in Wloclawek*

**Editorial board:**

dr **Jolanta Kloc**, Cuiavian University in Wloclawek;  
dr **Justyna Nowak**, Cuiavian University in Wloclawek.

**Challenges of medical science and education: an experience of EU countries and practical introduction in Ukraine** : Collective monograph. Riga : Izdevnieciba "Baltija Publishing", 2020. 344 p.

## CONTENTS

Гігієнічне обґрунтування вдосконалення критеріїв відбору для проведення моніторингу хімічних речовин, що можуть впливати на функціонування щитоподібної залози (на прикладі пестицидів) <b>Антоненко А. М., Вавірівич О. П.</b> .....	5
Проблемні питання психокорекції та профілактики кіберадикцій у молодого покоління <b>Ассєва Ю. О.</b> .....	26
Features of X-ray diagnosis of the temporomandibular joint at anomalies of the ratio of dental arches and position of the teeth <b>Babkina T. M., Storozhchuk Yu. O.</b> .....	44
The clinico-morphological characteristics of anomalies in the large intestine in children <b>Bodnar G. B., Bodnar B. M.</b> .....	61
Аналіз деяких післяопераційних ускладнень у хворих з недиференційованою дисплазією сполучної тканини <b>Войтів Я. Ю.</b> .....	74
Вплив холекальциферолу на імуногенність вакцини проти грипу та цитокіновий статус в осіб похилого віку <b>Грішина О. І., Менкус О. В.</b> .....	92
The new model of diagnostics, treatment and prevention of purulent-septic complications in patients with burn injury <b>Zaporozhan S. Y., Savchyn V. S., Ostapiuk L. R., Tuziuk N. V.</b> .....	107
Professor Witold Nowicki – the prominent pathologist of the first half of the XX century <b>Zerbino D. D., Volos L. I.</b> .....	141
Minimum inhibitory and bactericidal concentrations of antibacterial drugs separately and together with metabolic complexes of <i>Lactobacillus Rhamnosus GG</i> and <i>Saccharomyces Boulardii</i> <b>Isayenko O. Yu., Kotsar O. V.</b> .....	157
Modern aspects of development of anti-staphylococcal drugs of a new generation based on <i>S. Aureus</i> adhesins and probiotic strains of lactobacilli <b>Kalinichenko S. V.</b> .....	175

Characteristics of specialized medical care personnel provision in Transcarpathian region, Ukraine <b>Keretsman A. O., Melnichuk N. I.</b> .....	193
Визначення морфологічних особливостей придатків матки у разі їх перекруту в експериментальному дослідженні <b>Коробко Ю. Є., Коноплицький В. С.</b> .....	209
Основні аспекти реабілітації студентської молоді зі сколіотичною поставою <b>Куц-Бурдейна О. О.</b> .....	224
Structural manifestations of ER-stress, apoptosis and necrosis in endotheliocytes of nephron hemocapillaries in experimental burn disease in rats under conditions of infusion of different detoxication solutions <b>Lakhtadyr T. V.</b> .....	244
Інвазивний рак неспецифічного типу молочної залози: гістологічні та імуногістохімічні особливості <b>Линдін М. С., Романюк А. М.</b> .....	264
Сучасний клініко-діагностичний профіль дитячої інфекції, зумовленої асоціаціями HSV (вірусу простого герпесу) з мікоплазмою <b>Попова Н. Г., Торяник І. І.</b> .....	282
Features of organization of regional monitoring of reproductive health in Ukraine and its results <b>Stovban I. V., Marusyn O. V.</b> .....	299
Health: system components and concept <b>Tarallo V. L.</b> .....	310
Діагностична та прогностична цінність запальних паттернів крові для вибору індивідуалізованого лікування бронхіальної астми в дітей <b>Тарнавська С. І., Шахова О. О.</b> .....	325



## **ГІГІЄНИЧНЕ ОБҐРУНТУВАННЯ ВДОСКОНАЛЕННЯ КРИТЕРІЇВ ВІДБОРУ ДЛЯ ПРОВЕДЕННЯ МОНІТОРИНГУ ХІМІЧНИХ РЕЧОВИН, ЩО МОЖУТЬ ВПЛИВАТИ НА ФУНКЦІОНУВАННЯ ЩИТОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ (НА ПРИКЛАДІ ПЕСТИЦИДІВ)**

**Антоненко А. М., Вавірневич О. П.**

### **ВСТУП**

Як відомо, серед усіх факторів, що впливають на стан здоров'я населення, чинники навколишнього середовища становлять 20%. Але, враховуючи сучасний рівень денатурації біосфери, негативний вплив її забруднення стає все більш відчутним. Захист і зміцнення здоров'я населення можна забезпечити, з одного боку, заходами захисту навколишнього середовища, а з іншого, за допомогою контролю його стану (моніторингу). Своєю чергою в структурі негативних факторів навколишнього середовища чи не найбільша питома вага належить хімічним речовинам<sup>1</sup>.

Останніми роками виявлення й моніторинг забруднення довкілля у Сполучених Штатах Америки проводиться за допомогою підходів, що стосуються біосистем. Для цього використовуються кілька груп рослин, тварин і мікроорганізмів. Агенція з охорони навколишнього середовища (EPA) розглядає біомоніторинг як корисний пристрій для моніторингу забруднення навколишнього середовища з точки зору діагностичних, профілактичних і корективних заходів<sup>2</sup>.

За даними Європейської економічної комісії Організації Об'єднаних Націй UNECE (далі – ЄЕК ООН) за останнє десятиліття лише деякі країни Європи та Центральної Азії змогли підтримувати моніторингові дії<sup>3</sup>. У багатьох містах субрегіону моніторинг забруднення атмосферного повітря поганий. Моніторинг твердих і небезпечних відходів є слабким, а виробничі викиди також недостатньо контролюються, що знижує ефективність таких інструментів політики, як витрати на викиди й штрафи. Моніторинг транскордонного забруднення повітря

---

<sup>1</sup> Pradyot Patnaik. Handbook of Environmental Analysis: Chemical Pollutants in Air, Water, Soil, and Solid Wastes, Third Edition. Taylor and Francis Group, New York, 2018. 628 p.

<sup>2</sup> EPA Monitoring Programs. URL: <https://www.epa.gov/measurements-modeling/monitoring-programs>.

<sup>3</sup> UNECE AND UNFPA. “UNECE monitoring framework for the icpd programme of action beyond 2014”. UNECE and UNFPA, Geneva and Istanbul, 2018.

також потребує посилення. Крім того, багатьом європейським і центральноазіатським країнам бракує єдиних національних методологій у різних галузях моніторингу, а їхні класифікаційні системи часто несумісні з міжнародними стандартами.

На П'ятій конференції з питань довкілля для Європи (Київ, 2003 р.)<sup>4</sup> Міністри ЄЕК ООН (UNECE) схвалили рекомендації щодо посилення екологічного моніторингу й інформаційних систем у країнах Європи та Центральної Азії, підготовлені Робочою групою ЄЕК ООН з моніторингу навколишнього середовища.

Відомо також, що одним із провідних факторів ризику негативного впливу антропогенних чинників на стан здоров'я населення й працівників є застосування пестицидів, особливо тих, які використовують з великими нормами витрат<sup>5</sup>. Відомо, що неконтрольоване використання пестицидів для захисту сільськогосподарських культур може призвести до порушень стану здоров'я працівників і споживачів<sup>6</sup>. Саме тому ми обрали пестициди як показові хімічні сполуки для розроблення нашої методики.

Моделі моніторингу довкілля, які є на сьогодні, передбачають проведення спостережень за станом навколишнього природного середовища (повітря, вод суші, прибережних вод, ґрунтів), рівнем його забруднення. Однак у них не закладено специфічні критерії для моніторингу хімічних сполук, які впливають на щитоподібну залозу, що є надзвичайно актуальним для багатьох країн світу<sup>7</sup>.

Саме тому метою нашої роботи було гігієнічне обґрунтування критеріїв відбору для проведення моніторингу й оцінки ризику впливу на здоров'я людини хімічних речовин, що можуть впливати на щитоподібну залозу (на прикладі пестицидів).

## **1. Гігієнічне обґрунтування критеріїв відбору для проведення моніторингу пестицидів, що впливають на функціонування щитоподібної залози**

У 2017 році О. П. Вавріневич зі співавторами було розроблено й обґрунтовано механізм удосконалення та розроблено схему

---

<sup>4</sup> Fifth Ministerial Conference “Environment for Europe”. URL: <https://www.unece.org/fileadmin/DAM/env/efe/Kiev/proceedings/welcome.html>.

<sup>5</sup> Acute occupational pesticide-related illness and injury – United States, 2007–2011. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) / G. M. Calvert et al. URL: <https://www2a.cdc.gov/nioshtic-2/BuildQyr.asp>.

<sup>6</sup> Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the agricultural health study. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) / M. R. Bonner et al. URL: <https://www2a.cdc.gov/nioshtic-2/BuildQyr.as>.

<sup>7</sup> State of the Scientific of Endocrine Disrupting chemicals – 2012. URL: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.

функціонування системи державного соціально-гігієнічного моніторингу фунгіцидів в об'єктах навколишнього середовища<sup>8</sup>.

Автори пропонували використовувати критерії, які враховували:

- 1) регіональне пестицидне навантаження ( $> 0,3$  кг/га);
- 2) фізико-хімічні властивості (тиск пари  $> 1 \times 10^{-4}$  мПа, розчинність у воді,  $> 100$  мг/л; коефіцієнт сорбції в ґрунті ( $K_{oc}$ )  $< 75 / > 500$ );
- 3) токсикологічну небезпечність (клас небезпечності 1-2; величина допустимої добової дози  $< 0,01$  мг/кг; коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння (КМІО)  $> 2,0$ ; коефіцієнт вибіркової дії (КВД)  $< 99$ ; професійний ризик  $> 1$ );
- 4) стійкість в об'єктах довкілля й екоотоксикологічну небезпечність (період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) у ґрунті  $> 30$  діб; індекс персистентності пестицидів (ІПП)  $> 20$ ; екоотоксикологічну небезпеку (Екотокс)  $> 0,4$ ;  $\tau_{95}$  у воді  $> 10$  діб; індекс потенційного вимивання (GUS)  $> 1,8$ ;  $\tau_{50}$  у сільськогосподарській сировині  $> 14$  діб).

Нашою ж метою було вдосконалення запропонованої раніше моделі й доповнення її новими специфічними критеріями відбору для проведення моніторингу хімічних речовин (на прикладі пестицидів), що можуть впливати на щитоподібну залозу.

На сьогодні є багато факторів навколишнього середовища, що негативно впливають на щитоподібну залозу за різними механізмами дії. Пестициди в списку таких факторів посідають одне з провідних місць. Хоча слід зазначити, що більшість із них не впливають на щитоподібну залозу безпосередньо й на синтез нею гормонів, а в більшості випадків індукують метаболізм і виведення тиреоїдних гормонів.

Результати проведеної нами токсиколого-гігієнічної оцінки й вивчення механізмів дії пестицидів<sup>9,10</sup> дали змогу виділити, крім раніше обґрунтованих токсикологічних критеріїв відбору для проведення моніторингу (класу небезпечності й величини допустимої добової дози), ще два специфічних показники: вплив на щитоподібну залозу як орган-мішень і вираженість тирозинемії, індукованої пестицидом (рівень тирозину в плазмі крові, нмоль/мл).

За результатами багаторічних досліджень і розрахунків встановлено, що в ґрунтово-кліматичних умовах центральної та

---

<sup>8</sup> Вавріневич О. П. Гігієнічне обґрунтування критеріїв відбору для проведення моніторингу в агропромисловому комплексі України. *Довкілля і здоров'я*. 2019. № 1. С. 4–9. doi.org/10.32402/dovkil2019.01.004.

<sup>9</sup> Mechanism of action of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor herbicide on homoterm animals and humans / A. M. Antonenko et al. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2015. Vol. 9. № 2. P. 148–153.

<sup>10</sup> Antonenko A. M., Коршун М. М., Мілохов Д. С. Особливості механізму дії інгібіторів сукцинатдегідрогенази на організм теплокровних тварин та людини. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. № 4 (72). С. 23–29.

південної Європи (на прикладі умов України) ризик забруднення ґрунтових вод сучасними найпоширенішими фунгіцидами (наприклад, ізопіразамом, пентіопірадом, седаксаном, флуксапіроксадом) і більшістю гербіцидів (наприклад, ацетохлором, диметахлором, пропизохлором, S-метолахлором, тіенкарбазон-метилом, ізоксафлютолом, мезотріоном, гліфосатом) низький, а максимально можливі їхні концентрації в ґрунтових водах незначні й набагато нижчі за допустимі, що пов'язано з низькими нормами витрат гербіцидів і незначним відсотком діючих речовин у формуляціях фунгіцидів і свідчить про відносну безпечність для здоров'я людини при вживанні води, в яку могли потрапити досліджувані сполуки<sup>11,12</sup>. На основі отриманих даних було запропоновано додатковий критерій оцінки небезпечності для об'єктів навколишнього середовища для системи моніторингу пестицидів – індекс потенційного забруднення ґрунтових і поверхневих вод (далі – LEACH)<sup>13</sup>.

LEACH, на нашу думку, є найбільш оптимальним індексом потенційного вимивання. На відміну від широко використовуваного показника GUS (Ground Ubiquity Score), який не враховує всі значущі параметри, що можуть впливати на поведінку пестициду в системі «ґрунт – вода», запропонований показник визначає можливість забруднення не лише ґрунтових вод, але й річок, куди пестициди можуть вимиватися з поверхневим стоком; він враховує максимальну кількість параметрів, що можуть впливати на перехід пестицидів із ґрунту в інші середовища.

Для оцінки безпеки для здоров'я людини при вживанні контамінованих шкідливими хімічними речовинами (в тому числі й пестицидами) води та харчових продуктів (так звані непрофесійні контингенти або bystanders, а також професійні контингенти в неробочий час) у світі є декілька методик оцінки ризику<sup>14,15,16</sup>. Усі вони ґрунтуються

---

<sup>11</sup> Prediction of soil and ground water contamination with fungicides of different classes according to soil and climate conditions in Ukraine and other European countries / O. P. Vavrinevych et al. *Georgian Medical News*. 2015. № 5 (242). С. 73–84.

<sup>12</sup> Comparative hygienic risk assessment of groundwater contamination by herbicides of different chemical classes and hazard prediction for human after consumption of contaminated water / A. M. Antonenko et al. *Journal of Education, Health and Sport*. Poland. 2016. № 9. P. 873–882.

<sup>13</sup> Claudia A. Spadotto Screening method for assessing pesticide leaching potential. *Pesticidas : R. Ecotoxicol.* Curitiba. 2002. Vol. 12. P. 69–78.

<sup>14</sup> European Food Safety Authority. Exposure to pesticides data for residents and bystanders, and for environmental risk assessment. URL: <https://data.europa.eu/euodp/data/dataset/exposure-to-pesticides-data-for-residents-and-bystanders-and-for-environmental-risk-assessment>.

переважно на простому порівнянні величин можливого споживання пестициду з продуктом (MRL (maximum residue level, або максимальний рівень залишків) × максимальне або середнє по регіону споживання продукту) та його допустимого добового надходження (ADI).

Однак жодна з цих моделей не є досконалою й не враховує всі можливості й умови споживання питної води чи харчових продуктів, контамінованих небезпечними хімічними сполуками. Тому нами було запропоновано алгоритми оцінювання ризику для здоров'я людини в разі потрапляння пестицидів різними шляхами в її організм у повсякденному житті (непрофесійний контакт з пестицидами) (рис. 1 і рис. 2).

Запропонований алгоритм оцінювання небезпечності для людини під час вживання контамінованої небезпечними хімічними речовинами (наприкладі пестицидів) води<sup>17</sup> полягає у бальній оцінці таких чинників:

1) показника можливості міграції (LEACH) у поверхневій й підземній воді, що можуть бути джерелами господарсько-питного водопостачання. Ризик потрапляння речовин у водойми є завжди, але необхідно оцінити його величину, яка буде залежати від фізико-хімічних властивостей сполуки в першу чергу; меншою мірою – від умов навколишнього середовища;

2) періоду напівруйнування сполуки у воді. Яка б кількість речовини не потрапила у водний резервуар, важливо, як довго вона там може зберігатися для реалізації можливості споживання такої води людиною;

3) допустимої добової дози, від якої залежить можливість реалізації токсичних ефектів за постійного надходження хімічних речовин в організм людини.

Після додавання всіх присвоєних балів за кожен критерій отримуємо інтегральний показник небезпечності за вживання контамінованої води (далі – ІПНВВ), який оцінюється таким чином: 3 і 4 бали – речовини малонебезпечні для людини (4 клас), 5 і 6 – помірно небезпечні (3 клас), 7 і 8 – небезпечні (2 клас), 9 і 10 – високонебезпечні (1Б клас), 11 і 12 – надзвичайно небезпечні (1А клас).

---

<sup>15</sup> GUIDANCE OF EFSA: Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. *European Food Safety Authority (EFSA) Journal*. 2014. № 12 (10). P. 3874–3924.

<sup>16</sup> Report of the Joint working group on bystander risk assessment (BRAWG). Advisory Committee on Pesticides Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, US EPA. 2013. 70 p.

<sup>17</sup> Prediction of pesticide risks to human health by drinking water extracted from underground sources / A. M. Antonenko et al. *Georgian Medical News*. 2015. № 7–8 (244–245). P. 99–106.

Показники		
$LEACH_{mod.} = \frac{S_w \times \tau_{50 field}}{K_{oc}}$ , де $S_w$ – розчинність у воді, мг/л; $\tau_{50 field}$ – період напівруйнування речовини в ґрунті в натурних умовах, доба; $K_{oc}$ – коефіцієнт сорбції органічним вуглецем, мл/г о.в.	$\tau_{50}$ у воді, діб	Допустима добова доза (ДДД), мг/кг

Присвоєння балів залежно від значення показника			
Бали	LEACH	$\tau_{50}$	ДДД
1	< 0,01	< 5	> 0,02
2	0,01–0,1	5–10	0,0051–0,02
3	0,11–1,0	11–30	0,0021–0,005
4	> 1,0	> 30	≤ 0,002

Інтегральний показник небезпечності за потрапляння у воду  
 $ПНВВ = LEACH + \tau_{50} + ДДД$  (балів)

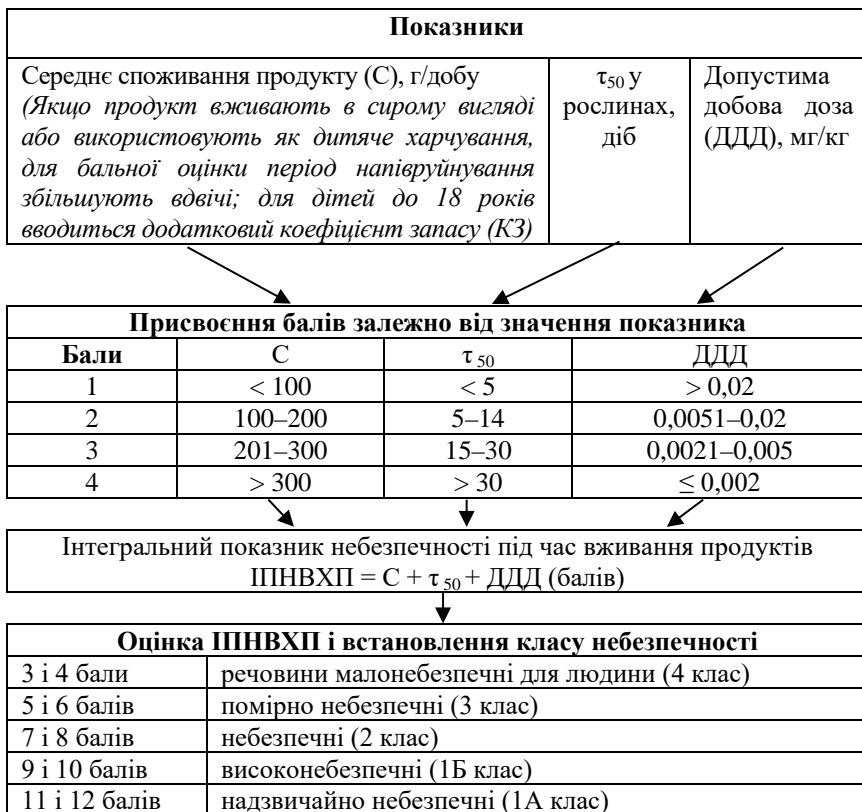
Оцінка ПНВВ і встановлення класу небезпечності	
3 і 4 бали	речовини мало небезпечні для людини (4 клас)
5 і 6 балів	помірно небезпечні (3 клас)
7 і 8 балів	небезпечні (2 клас)
9 і 10 балів	високо небезпечні (1Б клас)
11 і 12 балів	надзвичайно небезпечні (1А клас)

Рис. 1. Схема оцінки та прогнозування небезпеки в разі потрапляння пестицидів в організм людини з водою<sup>18</sup>

Також запропоновано алгоритм оцінки небезпечності для людини за вживання контамінованих небезпечними хімічними речовинами (на прикладі пестицидів) харчових продуктів<sup>19</sup>, який полягає у бальній оцінці:

<sup>18</sup> Спосіб прогнозування негативного впливу на здоров'я населення пестицидів при їх потрапленні в організм з водою : патент на корисну модель 105428; заявл. 03.07.2015; опубл. 25.03.2016, Бюл. № 6. 4 с.

<sup>19</sup> Гігієнічне обґрунтування моделі прогнозування небезпеки для людини при вживанні сільськогосподарських продуктів контамінованих пестицидами (на прикладі фунгіцидів класу піразолкарбоксамідів) / А. М. Антоненко та ін. *The unity of science*. Vienna, Austria. August 2018. P. 46–48.



**Рис. 2. Схема оцінювання ризику й прогнозування небезпеки в разі потрапляння пестицидів в організм людини з харчовими продуктами**<sup>20</sup>

1) середнього споживання продукту в г/добу, що буде визначати можливість надходження певного продукту в організм людини взагалі та його орієнтовну кількість. Має відмінності в різних країнах і навіть регіонах однієї країни. Можна використовувати офіційні нормативні документи та рекомендації або експериментально (опитування, меню-розкладка, ваговий або інші методи оцінки харчування). При оцінці середньодобового споживання продуктів для дітей від 1 до 18 років цей показник множать на коефіцієнт запасу, який розраховують шляхом

<sup>20</sup> Гігієнічне обґрунтування моделі прогнозування небезпеки для людини при вживанні сільськогосподарських продуктів контамінованих пестицидами (на прикладі фунгіцидів класу піразолкарбоксамідів). Інформаційний лист на нововведення у сфері охорони здоров'я. Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Вип. 1 «Гігієна харчування». 2018. № 28. 5 с.

поділу середньої маси тіла дорослої людини (непрофесійні контингенти) 60 кг (М) на середню масу тіла дитини певного віку (м)<sup>21</sup>:  $KZ=M/m$ . Таким чином, коефіцієнт запасу для дітей до 1 року становить 6,0; для дітей від 1 до 5 років – 3,0; 6–10 років – 2,0; 11–14 років – 1,5; 15–18 років – 1,2. Якщо досліджуваний пестицид застосовують на різних сільськогосподарських культурах, величини їхнього середньодобового споживання додаються й оцінюються в балах сумарне середньодобове споживання;

2) періоду напівруйнування сполуки в рослині. Яка кількість речовини не потрапила б на/в рослину, важливо, як довго вона там може зберігатись і наскільки вона є стійкою до різних видів оброблення. Якщо препарати на основі досліджуваної сполуки застосовують на різних культурах або в різних ґрунтово-кліматичних умовах, то для оцінювання беруть найбільше значення періоду напівруйнування;

3) і аналогічно попередньому алгоритму – допустимій добовій дозі, від якої залежить можливість реалізації токсичних ефектів у разі постійного надходження хімічних речовин в організм людини.

Після додавання всіх присвоєних відповідних показникам балів інтегральний показник небезпечності в разі вживання контамінованих харчових продуктів (далі – ПНВХП) оцінюють таким чином: за величини 3–5 балів – речовини малонебезпечні для людини (4 клас), 6–8 – помірно небезпечні (3 клас), 9–11 – небезпечні (2 клас), 11–12 – надзвичайно небезпечні (1 клас).

Таким чином, нами було запропоновано додаткову групу критеріїв для проведення моніторингових досліджень – показники небезпечності в разі потрапляння в організм людини (інтегральний показник небезпечності за вживання контамінованої води (ПНВВ) й інтегральний показник небезпечності в разі вживання контамінованих продуктів (ПНВХП)).

Проведений аналіз токсичності, механізмів дії, ризику для навколишнього середовища й організму людини досліджуваних пестицидів, що впливають на щитоподібну залозу, дав змогу обґрунтувати схему функціонування системи моніторингу небезпечних хімічних речовин (на прикладі пестицидів), які можуть негативно впливати на функціонування щитоподібної залози<sup>22</sup>.

Під час вирішення питання про необхідність проведення моніторингу пестициду або іншої небезпечної хімічної сполуки, що впливає на щитоподібну залозу, оцінюють кожен із запропонованих критеріїв у балах (табл. 1) і знаходять їхню загальну суму.

---

<sup>21</sup> WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: methods and development. World Health Organization. France. 2006. 336 p.

<sup>22</sup> Improvement of the monitoring system in the environment of pesticides affecting thyroid gland / A. M. Antonenko et al. *Довкілля і здоров'я*. 2019. № 4 (93). С. 12–18.



Таблиця 1

Критерії відбору для проведення гігієнічного моніторингу хімічних речовин, що можуть впливати на функціонування шитокопійної залози (на прикладі пестицидів)

Оцінка в балах залежно від значення показника	Токсикологічні критерії						Критерії						Небезпечність для організму людини	
	Допустима добова доза (ДДД), мг/кг	Клас небезпечності	Вплив на шитокопійну залозу як орган-мішень	Рівень тирозину в плазмі крові, нмоль/мл	$\tau_{50}$ в ґрунті, доба	$\tau_{50}$ у воді, доба	$\tau_{50}$ у рослинах, доба	LEACH, у. о.	SCI-CROW, мг/л	ПНВВ, балн	ПНВХП, балн			
1	> 0,02	4	Не впливає	< 300	< 11	< 5	< 0,01	< $1,0 \times 10^{-3}$	$\leq 4$	$\leq 4$				
2	0,0051–0,02	3	Слабкий ефект на тваринах	300–1000	11–30	5–10	0,01–0,1	$1,0 \times 10^{-3} - 1,0 \times 10^{-2}$	5–6	5–6				
3	0,0021–0,005	2	Виразний ефект в на тваринах, імовірний для людини	1001–1500	31–120	11–30	0,11–1,0	$1,1 \times 10^{-2} - 1,0 \times 10^{-1}$	7–8	7–8				
4	$\leq 0,002$	1	Доведено, що реалізується в людині	> 1500	> 120	> 30	> 1,0	> $1,0 \times 10^{-1}$	$\geq 9$	$\geq 9$				

Примітки: LEACH – індекс потенційного забруднення ґрунтових і поверхневих вод; SCI-CROW – скринінг максимальної концентрації пестицидів у ґрунтових водах;  $\tau_{50}$  – період напорушування; ПНВВ – інтегральний показник небезпечності під час вживання контамінованої води; ПНВХП – інтегральний показник небезпечності в разі вживання контамінованих харчових продуктів

Після додавання всіх отриманих балів необхідність проведення моніторингу оцінюють таким чином: при загальній сумі 11–16 балів – проводити моніторинг необов'язково; 17–27 балів – моніторинг проводити бажано; 28–38 – моніторинг проводити обов'язково; 39–44 – використання сполуки (препарату на її основі) необхідно заборонити.

Слід зазначити, що проведення гігієнічного моніторингу пестицидів й агрохімікатів, що можуть впливати на функціонування щитоподібної залози, потребують в першу чергу області з інтенсивним агропромисловим виробництвом. Однак в інших областях проведення такого моніторингу є бажаним, оскільки хімічні засоби захисту рослин активно впроваджуються в сільськогосподарське виробництво світу, в тому числі в приватні підсобні господарства, які практично не контролюються, що ускладнює визначення обсягів застосування в них пестицидів.

Відбір сполук і проведення моніторингу рекомендовано здійснювати в декілька етапів.

На першому етапі потрібно провести територіальний відбір (по можливості) й вибір сполук для моніторингу. Для вибору території необхідно оцінити обсяги застосування (виробництва) хімічних сполук, що впливають на функціонування щитоподібної залози й рівні загальної та первинної захворюваності на хвороби щитоподібної залози. Під час відбору сполуки необхідно оцінити запропоновані в таблиці 1 критерії.

Власне оцінювання повинно включати моніторинг як хімічних сполук в об'єктах довкілля, так і рівнів захворюваності населення на хвороби щитоподібної залози.

Наступним етапом ми пропонуємо обов'язково проводити оцінювання ризику й прогнозування небезпечного впливу пестицидів на організм людини. Оцінювання потрібно проводити у двох аспектах: для професійних контингентів (оцінити комбінований комплексний ризик у разі застосування пестицидів, коефіцієнт можливості інгаляційного отруєння, коефіцієнт вибірковості дії) та для непрофесійних контингентів (оцінка реального ризику у випадку потрапляння в організм пестицидів).

Завершальним етапом, звісно, є створення рекомендацій щодо профілактики негативного впливу сполук, які підлягали моніторинговим дослідженням. Залежно від отриманих результатів можливе обмеження й заборона застосування речовини/препаратів на її основі; корекція нормативів і регламентів безпечного застосування. Незалежно від отриманих результатів, але з корекцією програми відповідно до них, необхідно провести навчання й санітарно-просвітницьку роботу серед професійних і непрофесійних контингентів.

## **2. Гігієнічне обґрунтування необхідності моніторингу фунгіцидів, враховуючи їхній можливий вплив на здоров'я населення, в тому числі на щитоподібну залозу**

Сполуки, які можуть впливати на функціонування щитоподібної залози, наявні в усіх класах пестицидів: гербіцидах, фунгіцидах й інсектицидах. Ці речовини мають різні механізми дії та рівні впливу на залозу.

Найбільша кількість речовин з вивченим і доведеним механізмом впливу на щитоподібну залозу – серед гербіцидів і фунгіцидів.

Найбільш вивчені й тривало застосовувані – гербіциди інгібітори 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази (4-ГФПД). До цього класу гербіцидів належать 12 сполук, які представляють 4 хімічні класи: бензоїл-циклогександіони або трикетони, бензоїлпіразоли, оксазоли та біциклооктенони<sup>23</sup>. Однак доведено, що реалізація їхнього ефекту можлива на тваринах, але практично не відбувається в людей за рекомендованих норм витрат і режимах застосування препаратів на їхній основі.

Менш вивчені фунгіциди-піразолкарбоксаміди (інгібітори сукцинатдегідрогенази за механізмом дії), до яких належать 8 сполук: флукаспіроксад, пентіпірад, ізопіразам, седаксан, пенфлуфен, фураметпір, біксафен, бензовіндифлупір<sup>24</sup>.

На сьогодні інсектицидні формуляції на основі діючих речовин, що можуть впливати на щитоподібну залозу, тільки почали з'являтися на міжнародному ринку. Це новий хімічний клас похідних тетрамової й тетронової кислот – спіромезифен, спіродиклофен і спіротетрамат, які поєднують у собі два механізми дії: індукцію мікосомальних ферментів печінки та пригнічення 4-гідроксифенілпіруватдіоксигенази<sup>25</sup>. Хоча обидва ефекти менш виражені, ніж у відповідних фунгіцидів і гербіцидів.

Фунгіциди-піразолкарбоксаміди – одні з найбільш популярних і перспективних представників свого класу, але не єдині, що можуть негативно впливати на функціонування щитоподібної залози. Аналогічний, можливо менш виражений або менш вивчений, ефект виявлено і в тріазолів, стробілуринів тощо. Ризик негативного впливу фунгіцидних препаратів на організм людини більший, як порівняти з інсектицидами й гербіцидами, що пов'язано з особливостями (по вегетації тощо) їхнього застосування й видами сільськогосподарських культур (овочі, фрукти).

---

<sup>23</sup> World of Herbicides Poster: HRAC Herbicide Resistance Action Committee. URL: <http://www.hracglobal.com>.

<sup>24</sup> Mode of action of fungicides: FRAC classification on mode of action 2014. URL: <http://www.frac.info/>.

<sup>25</sup> Mode of action of insecticide. IRAC classification on mode of action 2014. URL: <http://www.irac.info>.

Враховуючи вищевикладене, саме фунгіциди ми обрали для апробації нашої методики відбору хімічних речовин для проведення моніторингових досліджень.

Для обґрунтування необхідності проведення моніторингових досліджень ми використали запропоновану в попередньому розділі бальну систему врахування комплексу показників: токсикологічних, фізико-хімічних, параметрів стійкості в об'єктах довкілля й показників ризику небезпечного впливу на населення в разі споживання контамінованих пестицидами води й харчових продуктів.

Аналіз параметрів токсикометрії показав, що більшість досліджуваних фунгіцидів є небезпечними, за винятком сполук класу анілідів (беналаксилу-М та боскаліду). За величиною допустимої добової дози (ДДД) більшість сполук є помірно небезпечними, а дифенконазол, пенконазол, манкоцеб, беналаксил-М, валіфенал є небезпечними сполуками. Для обрахування балів для цього критерію обрали величину допустимої добової дози, затвердженої в Україні, виходячи з принципів агравації. За даними<sup>26</sup> та інших авторів у 62% випадків величини ДДД, встановлені в Україні, більш жорсткі (менші значення), як порівняти з аналогічними гігієнічними регламентами ВООЗ й ЕРА; у 30% випадків вони на одному рівні. Хоча останніми роками українські нормативи всі більше наближаються до європейських величин, що пояснюється активними процесами імплементації європейського законодавства та його гармонізації з вітчизняними нормативними документами.

Основною відмінністю в цьому випадку є можливість введення більшої кількості коефіцієнтів запасу для європейських нормативів. Для екстраполяції на людину результатів токсикологічних досліджень, проведених на тваринах, по всьому світі використовують коефіцієнт запасу, який враховує міжвидові розбіжності в чутливості (10), індивідуальну резистентність (10) і ймовірність віддалених наслідків дії (від 2 до 10), залежно від вираженості змін в організмі піддослідних тварин у вищезазначених дослідках. Європейські експерти використовують додатково ще такі варіанти коефіцієнтів запасу: 10 або менше – за наявності лише короткочасних експериментів; 10 – за неповноти бази даних; 10 – якщо використовується не NOAEL (no adverse effect level), а LOAEL (lowest observed effect level) та ін.

Аналіз впливу досліджуваних груп фунгіцидів на щитоподібну залозу й оцінка вираженості тирозинемії, індукованої пестицидом, показав відсутність доведених наукових даних щодо цього ефекту.

---

<sup>26</sup> Проданчук Н. Г., Спыну Е. И. Алгоритмы оценки опасности пестицидов (классификация и управление). *Современные проблемы токсикологии*. 2009. № 3–4. С. 21–24.

Однак в 1 бал за шкалою закладено можливість такого ефекту за інших умов експозиції.

Для оцінювання групи показників стійкості в навколишньому середовищі брали середні показники для ґрунтово-кліматичних умов центральної та південної Європи як найбільш сільськогосподарських регіонів (на прикладі умов України).

Дослідження стійкості пестицидів у різних об'єктах навколишнього середовища показало, що найбільш стійкими в ґрунті були фунгіциди класу тріазолів. За критерієм «стійкість у вегетуючих сільськогосподарських культурах» фунгіциди класу тріазолів й анілідів є стійкими; стробілурини, етилен-біс-дитіокарбамати, ціанопірроли, анілінопіримідини – помірно стійкі. Аналіз стабільності фунгіцидів у воді свідчить про високу стійкість тебуконазолу, беналаксилу-М у воді; ципродиніл, піриметаніл є стійкими сполуками у воді; решта фунгіцидів – помірно або нестійкі сполуки у водній фазі.

Аналіз небезпеки забруднення ґрунтових вод в обраних для дослідження ґрунтово-кліматичних умовах, а також ризику для населення від споживання контамінованої досліджуваними фунгіцидами води показали, що його величини низькі, а максимально можливі концентрації всіх досліджуваних хімічних речовин у ґрунтових водах незначні й набагато нижчі за допустимі.

Оцінювання ризику в разі вживання сільськогосподарської сировини, контамінованої пестицидами, показало, що в більшості випадків аналізовані фунгіциди є помірно небезпечними; тебуконазол, дифенокназол, манкоцеб, беналаксил-М, валіфенал є небезпечними сполуками.

Кожен критерій було оцінено за шкалою в балах і пораховано їхню суму (табл. 2, 3, 4).

Таблиця 2

**Відбір досліджуваних фунгіцидів  
для проведення гігієнічного моніторингу**

Критерії	Значення показника (оцінка в балах)		
	тріазоли		
	дифенокназол	тебуконазол	пенконазол
1	2	3	4
Допустима добова доза (ДДД), мг/кг	0,002 (4)	0,03 (1)	0,007 (2)
Клас небезпечності	2 (3)	2 (3)	2 (3)
Вплив на щитоподібну залозу як орган-мішень	не впливає (1)	не впливає (1)	не впливає (1)
Рівень тирозину в плазмі крові, нмоль/мл	< 300 (1)	< 300 (1)	< 300 (1)

Закінчення таблиці 2

1	2	3	4
Період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) в ґрунті, доба	31,3 (3)	31,3 (3)	31,6 (3)
Період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) у воді, доба	3,0 (1)	42,6 (4)	2,0 (1)
Період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) в рослинах, доба	9,6 (2)	15,5 (3)	17,5 (3)
Індекс потенційного забруднення ґрунтових та поверхневих вод (LEACH), у. о.	$1,249 \times 10^{-1}$ (3)	$1,3441 \times 10^{+0}$ (4)	$1,0462 \times 10^{+0}$ (4)
Скринінг максимальної концентрації пестицидів у ґрунтових водах (SCI-GROW), мкг/л	$1,00 \times 10^{-2}$ (2)	$1,89 \times 10^{-2}$ (3)	$3,41 \times 10^{-3}$ (1)
Інтегральний показник небезпечності в разі вживання води (ПНВ), бали	6 (2)	9 (4)	6 (2)
Інтегральний показник небезпечності за вживання продуктів (ПНВП), бали	10 (4)	9 (4)	8 (2)
<b>Сума балів</b>	<b>26</b>	<b>31</b>	<b>23</b>

Таблиці 3

**Відбір досліджуваних фунгіцидів  
для проведення гігієнічного моніторингу**

Критерії	Значення показника (оцінка в балах)				
	стробілурини			дитіокарбамати	
	трифлостробін	піраклостробін	азоксистробін	метирам	манкоцеб
1	2	3	4	5	6
Допустима добова доза (ДДД), мг/кг	0,02 (2)	0,03 (1)	0,03 (1)	0,02 (2)	0,005 (3)
Клас небезпечності	2 (3)	2 (3)	2 (3)	2 (3)	2 (3)
Вплив на щитоподібну залозу як орган-мішень	не впливає (1)	не впливає (1)	не впливає (1)	не впливає (1)	не впливає (1)

Закінчення таблиці 3

1	2	3	4	5	6
Рівень тирозину в плазмі крові, нмоль/мл	< 300 (1)	< 300 (1)	< 300 (1)	< 300 (1)	< 300 (1)
Період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) в ґрунті, доба	13,8 (2)	10,7 (1)	10,5 (1)	7,1 (1)	7,5 (1)
Період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) у воді, доба	1,1 (1)	2 (1)	6,1 (2)	0,2 (1)	0,7 (1)
Період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) в рослинах, доба	7,9 (3)	8,4 (3)	5,4 (3)	6,7 (3)	6,8 (3)
Індекс потенційного забруднення ґрунтових і поверхневих вод (LEACH), у. о.	$3,500 \times 10^{-3}$ (1)	$2,200 \times 10^{-3}$ (1)	$1,194 \times 10^{-1}$ (3)	$1,420 \times 10^{-2}$ (1)	$1,000 \times 10^{-4}$ (1)
Скринінг максимальної концентрації пестицидів у ґрунтових водах (SCI-GROW), мкг/л	$2,30 \times 10^{-3}$ (2)	$1,78 \times 10^{-3}$ (2)	$1,23 \times 10^{-2}$ (3)	$4,74 \times 10^{-2}$ (3)	$3,90 \times 10^{-2}$ (3)
Інтегральний показник небезпечності в разі вживання води (ПНВ), бали	3 (1)	3 (1)	3 (1)	4 (1)	3 (1)
Інтегральний показник небезпечності в разі вживання продуктів (ПНВП), бали	8 (3)	7 (3)	7 (3)	8 (3)	9 (4)
<b>Сума балів</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>22</b>	<b>20</b>	<b>22</b>

**Відбір досліджуваних фунгіцидів  
для проведення гігієнічного моніторингу**

Критерії	Значення показника (оцінка в балах)				
	аніліди		анілінопіримідини		
	бенал-аксил-М	боскалід	ципродиніл	піри-метаніл	валі-фенал
1	2	3	4	5	6
Допустима добова доза (ДДД), мг/кг	0,005 (3)	0,04 (1)	0,03 (1)	0,02 (2)	0,005 (3)
Клас небезпечності	3 (2)	3 (2)	2 (3)	2 (3)	2 (3)
Вплив на щито-подібну залозу як орган-мішень	не впливає (1)	не впливає (1)	не впливає (1)	не впливає (1)	не впливає (1)
Рівень тирозину в плазмі крові, нмоль/мл	< 300 (1)	< 300 (1)	< 300 (1)	< 300 (1)	< 300 (1)
Період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) в ґрунті, доба	10,6 (1)	13,8 (2)	12,3 (2)	11,0 (2)	7,8 (1)
Період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) у воді, доба	38 (4)	9,0 (2)	12,5 (3)	16,5 (3)	5 (2)
Період напівруйнування ( $\tau_{50}$ ) в рослинах, доба	14,3 (3)	17,8 (3)	8,2 (2)	7,7 (2)	7,3 (2)
Індекс потенційного забруднення ґрунтових і поверхневих вод (LEACH), у. о.	$4,880 \times 10^{-2}$ (1)	$8,220 \times 10^{-2}$ (1)	$7,020 \times 10^{-2}$ (1)	$4,400 \times 10^{-3}$ (1)	$1,115 \times 10^{-1}$ (1)
Скринінг максимальної концентрації пестицидів у ґрунтових водах (SCI-GROW), мкг/л	$2,67 \times 10^{-3}$ (2)	$1,67 \times 10^{-2}$ (3)	$9,38 \times 10^{-3}$ (2)	$4,33 \times 10^{-2}$ (3)	$2,85 \times 10^{-3}$ (2)



Закінчення таблиці 4

1	2	3	4	5	6
Інтегральний показник небезпечності в разі вживання води (ІПНВ), бали	7 (3)	5 (2)	6 (2)	5 (2)	6 (2)
Інтегральний показник небезпечності в разі вживання продуктів (ІПНВП), бали	9 (4)	7 (3)	7 (3)	8 (3)	9 (4)
<b>Сума балів</b>	<b>25</b>	<b>21</b>	<b>21</b>	<b>23</b>	<b>22</b>

Оцінювання небезпечності за бальною шкалою та підсумовування балів показало, що моніторинг фунгіцидів класу тріазолів (дифеноконазолу, пенконазолу) проводити бажано, тебуконазолу – обов'язково. Моніторингові дослідження фунгіцидів класу стробілуринів, дитіокарбаматів, анілідів й анілінопіримідинів проводити бажано.

## ВИСНОВКИ

Запропоновано способи комплексного оцінювання потенційного негативного впливу на організм людини хімічних речовин у випадку вживання контамінованої води й сільськогосподарської продукції (на прикладі пестицидів). Перший спосіб ґрунтується на бальній оцінці інтегрального показника небезпечності у випадку споживання контамінованої пестицидами води, величину якого отримують в результаті додавання балів, що надаються основним критеріям, які характеризують безпеку для людини в разі потрапляння хімічної речовини у воду: індексу потенційного вимивання в ґрунті й поверхневій воді (LEACH), періоду напівруйнування у воді й допустимій добовій дозі. Інтегральний показник небезпечності у випадку вживання харчових продуктів другим способом отримують додаванням балів, присвоєних основним критеріям, що характеризують безпеку для людини під час вживання контамінованої хімічними речовинами продукції: допустимій добовій дозі, періоду напівруйнування в рослинах і середньодобовому споживанню продукту.

Проведений аналіз токсичності, механізмів дії, ризику для навколишнього середовища й організму людини пестицидів, що можуть впливати на щитоподібну залозу, дав змогу вдосконалити методіку проведення моніторингу небезпечних хімічних речовин, які

можуть впливати на функціонування щитоподібної залози (на прикладі фунгіцидів). Було обґрунтовано специфічні токсикологічні критерії (вплив на щитоподібну залозу й рівень тирозинемії), додаткові критерії оцінки небезпечності для навколишнього середовища (індекс потенційного вимивання в ґрунтові й поверхневі води (LEACH) і скринінг максимальної концентрації пестицидів у ґрунтових водах (SCI-GROW)) й організму людини (інтегральний показник небезпечності в разі вживання контамінованої води (ППНВВ) й інтегральний показник небезпечності за вживання контамінованих харчових продуктів (ПНВХП)) та бальну оцінку критеріїв вибору сполук-тиреотоксикантів для цілей моніторингу.

Виходячи з отриманих результатів апробації запропонованої методики на фунгіцидах більшість досліджуваних сполук віднесено до другої групи пестицидів, гігієнічний моніторинг яких бажаний, але не обов'язковий. Це пов'язано, з одного боку, з їхньою невисокою токсичністю (досить високі значення величин допустимих добових доз, відсутність доведеного впливу на щитоподібну залозу), а з іншого, малою стійкістю в об'єктах навколишнього середовища. Виключення становив тебуконазол, моніторинг якого обов'язковий через його високу стійкість у воді та значний ризик у випадку споживання її людиною.

## **АНОТАЦІЯ**

Моделі моніторингу доквілля, які існують на сьогодні, не містять специфічні критерії відбору хімічних сполук, що можуть впливати на функціонування щитоподібної залози. Однак це питання є надзвичайно актуальним для багатьох країн світу. Тому було обґрунтовано специфічні токсикологічні критерії (вплив на щитоподібну залозу й рівень тирозинемії), додаткові критерії оцінювання небезпечності для навколишнього середовища (індекс потенційного вимивання в ґрунтові й поверхневі води та скринінг максимальної концентрації пестицидів в ґрунтових водах) й організму людини (інтегральний показник небезпечності в разі вживання контамінованої води й інтегральний показник небезпечності за вживання контамінованих харчових продуктів). Запропоновано бальну оцінку критеріїв вибору сполук-тиреотоксикантів для моніторингу. Методику апробовано на найбільш широко використовуваних фунгіцидах і встановлено, що моніторинг фунгіцидів класу триазолів (дифеноконазолу, пенконазолу), стробілуринів, дитіокарбаматів, анілідів і анілінопіримідинів проводити бажано, триазолу тебуконазолу – обов'язково.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Pradyot Patnaik. Handbook of Environmental Analysis: Chemical Pollutants in Air, Water, Soil, and Solid Wastes, Third Edition. New York : Taylor and Francis Group, 2018. 628 p.
2. EPA Monitoring Programs. URL: <https://www.epa.gov/measurements-modeling/monitoring-programs>.
3. UNECE AND UNFPA. “UNECE monitoring framework for the icpd programme of action beyond 2014”. Geneva and Istanbul : UNECE and UNFPA, 2018.
4. Fifth Ministerial Conference “Environment for Europe”. URL: <http://www.unece.org/fileadmin//DAM/env/efe/Kiev/proceedings/welcome.html>.
5. Acute occupational pesticide-related illness and injury / G.M. Calvert et al. United States, 2007–2011. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH). URL: <https://www2a.cdc.gov/nioshtic-2/BuildQyr.asp>.
6. Occupational exposure to pesticides and the incidence of lung cancer in the agricultural health study. The National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) / M.R. Bonneret al. URL: <https://www2a.cdc.gov/nioshtic-2/BuildQyr.as>.
7. State of the Scientific of Endocrine Disrupting chemicals – 2012. URL: <http://www.who.int/ceh/publications/endocrine/en/>.
8. Вавріневич О. П. Гігієнічне обґрунтування критеріїв відбору для проведення моніторингу в агропромисловому комплексі України. *Довкілля і здоров'я*. 2019. № 1. С. 4–9. doi.org/10.32402/dovkil2019.01.004.
9. Mechanism of action of 4-hydroxyphenylpyruvate dioxygenase inhibitor herbicide on homoterm animals and humans / A. M. Antonenko et al. *Journal of Pre-Clinical and Clinical Research*. 2015. Vol. 9. № 2. P. 148–153. DOI: <https://doi.org/10.5604/18982395.1186496>.
10. Антоненко А.М., Коршун М.М., Мілохов Д.С. Особливості механізму дії інгібіторів сукцинатдегідрогенази на організм теплокровних тварин та людини. *Сучасні проблеми токсикології, харчової та хімічної безпеки*. 2015. № 4(72). С. 23–29.
11. Prediction of soil and ground water contamination with fungicides of different classes according to soil and climate conditions in Ukraine and other European countries / O.P. Vavrinevych et al. *Georgian Medical News*. 2015. № 5(242). С. 73–84.
12. Comparative hygienic risk assessment of groundwater contamination by herbicides of different chemical classes and hazard prediction for human after consumption of contaminated water / A.M. Antonenko et al. *Journal of Education, Health and Sport*. Poland. 2016. № 9. P. 873–882. DOI: <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.161844>.

13. Claudia A. Spadotto Screening method for assessing pesticide leaching potential. *Pesticidas : R. Ecotoxicol.* Curitiba. 2002. Vol. 12. P. 69–78.

14. European Food Safety Authority. Exposure to pesticides data for residents and bystanders, and for environmental risk assessment. URL: <https://data.europa.eu/euodp/data/dataset/exposure-to-pesticides-data-for-residents-and-bystanders-and-for-environmental-risk-assessment>.

15. GUIDANCE OF EFSA: Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment for plant protection products. *European Food Safety Authority (EFSA) Journal*. 2014. № 12(10). P. 3874–3924.

16. Report of the Joint working group on bystander risk assessment (BRAWG). Advisory Committee on Pesticides Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, US EPA. 2013. 70 p.

17. Prediction of pesticide risks to human health by drinking water extracted from underground sources / A.M. Antonenko et al. *Georgian Medical News*. 2015. № 7–8(244–245). P. 99–106.

18. Спосіб прогнозування негативного впливу на здоров'я населення пестицидів при їх потраплянні в організм з водою : пат. на корисну модель № 105428; заявл. 03.07.2015; опубл. 25.03.2016, Бюл. № 6. 4 с.

19. Гігієнічне обґрунтування моделі прогнозування небезпеки для людини при вживанні сільськогосподарських продуктів контамінованих пестицидами (на прикладі фунгіцидів класу піразолкарбоксамідів) / А.М. Антоненко та ін. *The unity of science*. Vienna, Austria. August, 2018. P. 46–48.

20. WHO child growth standards : length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-forheight and body mass index-for-age: methods and development. World Health Organization. France. 2006. 336 p.

21. Гігієнічне обґрунтування моделі прогнозування небезпеки для людини при вживанні сільськогосподарських продуктів контамінованих пестицидами (на прикладі фунгіцидів класу піразолкарбоксамідів). Інформаційний лист на нововведення у сфері охорони здоров'я. Міністерство охорони здоров'я України, Український центр наукової медичної інформації та патентно-ліцензійної роботи. Вип. 1 «Гігієна харчування». 2018. № 28. 5 с.

22. Improvement of the monitoring system in the environment of pesticides affecting thyroid gland / А.М. Antonenko et al. *Довкілля і здоров'я*. 2019. № 4(93). С. 12–18.

23. World of Herbicides Poster: HRAC Herbicide Resistance Action Committee. URL: <http://www.hracglobal.com> (дата звертання 25.05.2020).

24. Mode of action of fungicides: FRAC classification on mode of action 2014. URL: <http://www.frac.info/>.

25. Mode of action of insecticide. IRAC classification on mode of action 2014. URL: <http://www.ircac.info>

26. Проданчук Н.Г., Спыну Е.И. Алгоритмы оценки опасности пестицидов (классификация и управление). *Современные проблемы токсикологии*. 2009. № 3–4. С. 21–24.

**Information about authors:**

**Antonenko A. M.,**

Doctor of Medicine,

Professor of Hygiene and Ecology Department № 1

Bogomolets National Medical University

13, Shevchenka blvd, Kyiv, 01004, Ukraine

**Vavrinevych O. P.,**

Doctor of Medicine,

Professor of Hygiene and Ecology Department № 1

Bogomolets National Medical University

13, Shevchenka blvd, Kyiv, 01004, Ukraine

## ПРОБЛЕМНІ ПИТАННЯ ПСИХОКОРЕКЦІЇ ТА ПРОФІЛАКТИКИ КІБЕРАДИКЦІЙ У МОЛОДОГО ПОКОЛІННЯ

Асєєва Ю. О.

### ВСТУП

Інформаційно-комунікативні технології (далі – ІКТ), комп'ютерні технології, світова мережа, ігрова індустрія, гаджети й інші сучасні електронні девайси порушують перед психіатрією, педагогікою, соціологією та психологією безліч питань про те, як вони впливають на людину й особливо на розвиток дитини й взагалі молодого покоління. Останнім часом дослідники все частіше звертаються до цієї проблеми у зв'язку з різким стрибком розвитку ІКТ й електронних девайсів, що якісно змінили життя людей. Стрімкий розвиток ігрової індустрії й соціальних мереж сприяють збільшенню кількості осіб, які мають патологічну схильність до кіберпростору й ігор.

Усе частіше дослідження підтверджують, що частина сучасної молоді, замість активно включатися в соціальні інститути, організовувати сімейні союзи й орієнтуватися на творчу діяльність, регулярно занурюється у віртуальну реальність. З точки зору виявлення факторів, що загрожують здоров'ю користувача, і способів захисту від небажаних впливів особливої важливості набуває проведення досліджень, що допомагають виявити дію Інтернету, комп'ютера, гаджетів й інших електронних девайсів на здоров'я молодого користувача як на фізичному, так і на психічному рівні.

Інтернет, витісняючи звичні інструменти комунікації, замінює їх новими, що призводить до виникнення абсолютно нових форм взаємодії людини з зовнішнім світом. Інтернет-комунікація не виключає, не підміняє й не скасовує традиційні види спілкування, проте вона специфічна за формою, має свої цілі, прийоми й засоби. Незважаючи на отримання безцінного досвіду міжособистісного спілкування з новими людьми, підтримка чи ведення інтернет-комунікації з кількома одержувачами призводить до поверхневих зв'язків із комунікаторами. Негативними наслідками необмеженої доступності контактів є також інформаційні перевантаження й психоемоційне напруження. У людей, які тривалий час регулярно перебувають під впливом віртуального світу комп'ютерних чи мережевих ігор, інтернет-комунікації, гаджетів й інших електронних

девайсів, відчувають до них патологічний потяг, розвивається психосоціальна депривація, яка може спричинити напади панічного страху, загальну депресію та навіть спроби суїциду. Дослідження показують, що кіберадикція є підставою для деструктивного розвитку особистості, що виражається у віддаленні людини від близьких, втраті інтересу до живого спілкування й реальності. На жаль, інтегративних комплексних програм щодо профілактики, лікування й реабілітації осіб із кіберадикціями ще досі не розроблено, є поодинокі програми, розроблені для лікування чи профілактики, однак затвердженого на міжнародному рівні комплексного підходу поки що не вироблено.

### **1. Статистично-динамічний розвиток інформаційно-комунікативних технологій (ІКТ), соціальних мереж і розповсюдженість кіберадикції**

Середина ХХ – початок ХХІ ст. ст. характеризуються стрімким розвитком науково-технічного прогресу в галузі інтерактивних технологій і різноманітних девайсів. Інформаційно-технологічна революція, на думку багатьох аналітиків, полягала в появі комп'ютерів й екстенсивному розвитку комп'ютерних мереж, стрімкому розвитку й розповсюдженості використання комп'ютерних баз даних, інформаційних, комунікаційних, електронних, цифрових та інтернет-технологій, за допомогою яких оперативно накопичувалася, зберігалася й передавалася інформація практично будь-якого обсягу, що значно спрощувало обмін інформацією. Динамічний розвиток і впровадження сучасних комп'ютерних та інформаційно-комунікаційних технологій практично в усі сфери життєдіяльності сучасної людини зачіпає гострі питання трансформації та функціонування соціальних, економічних і політичних структур суспільства, а також формування нових механізмів культурного розвитку людства; сучасне покоління фактично переходить на мережевий рівень еволюції й діяльності; набирає обертів новий етап становлення людства – кіберсоціалізація.

Кіберсоціалізація безпосередньо пов'язана з інтерактивними, комп'ютерними й цифровими технологіями, у тому числі з усевітньою глобальною мережею Інтернет, і визначає процес індивідуальної соціалізації в кіберпросторі, вказуючи на сучасні зміни морально-етичних принципів, системи потреб і ціннісно-мотиваційної системи людства у зв'язку з усебічним використанням ІКТ, комп'ютера, Інтернету й різноманітних електронних девайсів.

Можливо допустити, що процес кіберсоціалізації людства розпочато з появи соціальних мереж. Уперше термін «соціальна мережа» використано Джеймсом Барнсом у 1954 році в роботі «Класи й зібрання в

норвезькому острівному приході»<sup>1</sup>. Соціальна мережа (англ. social network) – це соціальна структура, що складається з групи вузлів, якими є соціальні об'єкти (люди або організації), і зв'язків між ними<sup>2</sup>. Передумовами виникнення соціальних мереж стали «гостьові книги» (web-сторінки, що складаються зі списку повідомлень, показаних від останніх до перших, які може залишити кожен відвідувач); «форуми» (повідомлення групуються тематично, кожен відвідувач може залишити повідомлення на задану тему у відповідь на попереднє); «блоги» (кожен учасник веде журнал, аналогічний особистому щоденнику, його повідомлення сортуються в хронологічному порядку, а інші відвідувачі можуть залишати коментарі до повідомлень, водночас користувач може створювати списки «друзів» або обмежити доступ до свого журналу).

Першими користувачами social network стали військові в мережі ARPANet. 2 жовтня 1971 року було відправлено перше повідомлення, яке було доставлено на віддалений комп'ютер. Це стало першим кроком до створення інтернет-мережі за допомогою телефонного кабелю. У 1988 році було створено IRC (англ. Internet Relay Chat – ретрансльований інтернет-чат) – сервісна система для спілкування в режимі реального часу. Хоча IRC була вже більш адаптована для спілкування в мережі, все одно вона мала безліч недоліків і була далека від сучасних програм-меседжерів.

Народженням мережі Інтернет є 7 серпня 1991 року, коли британський учений Тім Бернерс-Лі опублікував перші інтернет-сторінки й зробив тим самим наступний крок до сучасних соціальних мереж.

Ренді Конрад, власник компанії Classmates Online Inc у 1995 році створив наближену до сучасних соціальну мережу Classmates.com. На цьому сайті можливо було зареєструватись і знаходити друзів (однокласників, однокурсників, інших знайомих), також сайт давав змогу здійснювати віртуальну комунікацію. Він і досі функціонує, має понад 40 мільйонів користувачів, переважно зі США й Канади. У 1997 році Ендрю Вейнрейха організував сайт SixDegrees.com, що дає змогу користувачам створювати особисті сторінки та списки своїх друзів. Linked In створив Рід Гарретт Хоффман у грудні 2002 року, а запущено цю соціальну мережу лише в травні 2003-го. Призначалася вона для пошуку й встановлення ділових контактів. Концепція таких програм виявилася досить успішною, на її базі від 2003 року створено такі світові мережі, як My Space, Bebo, Linked In та інші.

---

<sup>1</sup> Barnes J.A. Classand Committeesin a Norwegian Island Paris. URL: <http://pierremerckle.fr/wp-content/uploads/2012/03/Barnes.pdf>.

<sup>2</sup> Ушакова І.О., Панасенко С.О. Моделювання інформаційного впливу соціальних мереж на лояльність клієнтів засобами пакету ANYLOGIC. *Системи обробки інформації*. 2012, В. 4(102). Т. 1 С. 76–80.



У 2001 році появилася Ryze, перша соціальна мережа, спрямована на професійний розвиток (зараз налічує 500 тисяч користувачів); у 2003-му – Linked In (тепер понад 20 мільйонів користувачів), Hi5 (80 мільйонів користувачів); у 2004 році – Orkut (понад 16 мільйонів користувачів на кінець 2006 року), Facebook (80 мільйонів користувачів), Friendster (50 мільйонів користувачів), My Space (з'явився у 2005 році, за два роки аудиторія цієї мережі зросла до 47,3 млн осіб), Instagram (працює з 6 жовтня 2010 року, у січні 2019-го мав понад 500 мільйонів користувачів). Такі мережі швидко розростаються й стають популярними серед користувачів. Також Google пропонує вебсайт з можливостями роботи з соціальними мережами orkut, який було запущено у 2004 році; у березні 2005 року Yahoo запустила Yahoo! 360°, а в липні 2005-го News Corpotaion відкрила My Space<sup>3</sup>.

В Україні у 2005–2006 роках заснувався ряд локальних проєктів: «Дерево друзів», Atlas Kit, Tuse, а 2007 рік став піковим – розпочали діяльність соціальні молодіжні мережі «Стрелка», Friends.ua, Connect, «На Встрече» та «Фолк»<sup>4</sup>.

Слід зазначити, що, згідно зі світовими соціальними опитуваннями, у 2007 році перебування в соціальній мережі займало у користувачів лише 6% часу, а у 2018 році на соціальні мережі люди витрачали від 53% (в Китаї) до 98% (у США) часу, який вони проводили в Інтернеті. У 41 країні зі 43 досліджених цей рівень вищий 85%, тобто кіберпростір і кіберкомунікація охоплюють усе більшу частину життя особистості.

Сучасні тенденції поступово формують глобальний кіберпростір який дає змогу мати доступ до будь-якої інформації 24 години на добу 7 днів на тиждень, розширюються межі доступу до більшості культур і народів, народжується нова кіберсоціальна культура, яка поступово формує свої правила й норми, тобто поступово ми рухаємося до уніфікації й перенесення реальності буття в кіберпростір. На сучасному етапі становлення в більшості країн ведеться пошук компромісного вирішення між формами модернізації та специфікою етносів, диференціацією та інтеграцією.

Таким чином, можливо зазначити, що сучасні соціальні мережі являють собою простір як для неформальної комунікації, так і для пошуку нової інформації. Для деякого вони стають платформою для

---

<sup>3</sup> Крайнікова Т.С. Профіль українського інтернет-користувача (аналіз вторинних соціологічних досліджень) / Т. С. Крайнікова // Вісник книжкової палати. 2014. № 2.С.1–4.

<sup>4</sup> Барабаш А. Каждый п'ятий украинец уже в Интернете /А. Барабаш //«Дело». 2008. № 691(177). С.12–13.

створення бізнесу та пошуку співробітників, для інших це платформа для професійної реалізації, а для когось соціальні мережі є місцем самореалізації й самоідентифікації. В технічному розумінні соціальна мережа є інтерактивним, розрахованим на багато користувачів вебсайтом, контент якого має свої специфічні ознаки й наповнюється самими учасниками мережі. Серед основних якостей соціальних мереж можливо виокремити такі: а) зміст (контент) сайту створюють самостійно його розробники чи користувачі; б) сайт є автоматизованим середовищем, у межах якого користувачі мають можливість створювати зв'язки з іншими користувачами (соціальні зв'язки) або соціальні об'єкти (тематичні групи); в) користувачі мають можливість отримувати статичну й динамічну інформацію про об'єкти, які є в цьому соціальному середовищі, і соціальні зв'язки між ними; г) користувачам доступні функції комунікації з іншими користувачами й соціальними об'єктами.

На думку деяких науковців, можливо ще виокремити такі властивості соціальних мереж, як формулювання користувачами власних думок і їхня зміна під впливом інших членів соціальної мережі; різний ступінь впливу соціальної мережі на різних користувачів; наявність непрямого впливу в ланцюжку соціальних контактів; існування «лідерів думок»; наявність порога чутливості до зміни думки навколишніх; локалізація груп («за інтересами», з близькими думками); урахування чинників «соціальної кореляції»; одночасний вплив зовнішніх чинників (реклама, маркетингові акції, засоби масової інформації тощо); вплив структурних властивостей соціальних мереж на динаміку думок; виникнення лавиноподібних ефектів; можливість утворення коаліцій; ігрова взаємодія користувачів; інформаційне управління в соціальних мережах<sup>5,6,7,8</sup>.

Усі ці характеристики соціальних мереж дають змогу порівняно легко знайти людей зі схожими інтересами й поглядами на світ. Ці причини зумовлюють створення й активний розвиток вебспільнот, тобто груп людей, що мають спільні інтереси й спілкуються переважно через Інтернет.

---

<sup>5</sup> Воронкин А.С. Социальные сети: эволюция, структура, анализ. *Образовательные технологии и общество: международный электронный журнал*. 2014. 17(1). С. 650–675.

<sup>6</sup> Бульчева О.С., Сютнюрено О.В. Национальная информационная инфраструктура: точки роста. *Научные и технические библиотеки*. 2016. № 1. С. 26–33. URL: [http://www.gpntb.ru/ntb/ntb/2016/1/ntb\\_1\\_2\\_2016.pdf](http://www.gpntb.ru/ntb/ntb/2016/1/ntb_1_2_2016.pdf).

<sup>7</sup> Стрельников А.Н. Социальные сети: механизмы работы и пути развития. URL: <http://www.rae.ru/forum2011/153/1796>.

<sup>8</sup> Гаврілова Л. ІКТ-підтримка наукових досліджень: використання соціальних мереж для впровадження результатів педагогічного експерименту. Професіоналізм педагога: теоретичні й методичні аспекти. Вип. 7. Слов'янськ, 2018. С. 5–22.

Подібні інтернет-спільноти поступово починають відігравати відчутну роль в житті всього суспільства, а віртуальна реальність з усіма її практично безмежними інформаційними ресурсами все частіше розглядається як поле для самовираження. Для несформованої особистості легко потрапити в залежність від комунікації в таких інтернет-спільнотах, найбільш уразливою групою є підлітки, оскільки така кіберкомунікація надає їм нові, в порівнянні з реальним життям, можливості належності до певних соціальних спільнот. Оскільки можливість анонімності, невидимості, ілюзорної безпеки породжують унікальну можливість експериментування з власною ідентичністю, управління враженням про себе, створення віртуальної самопрезентації.

Отже, можна констатувати, що соціальні мережі володіють неймовірною популярністю саме серед молодого покоління, оскільки можливість різноманітних трансформацій власної ідентичності не має меж. Під трансформацією власної ідентичності мається на увазі як часткова зміна (скажімо, приховування або заперечення) відомостей про себе, що лежать в основі самопрезентації, так і конструювання мережевої інтернет-ідентичності, за більшістю параметрів відмінної від реальної, – аж до вибору іншого імені, статі, біографії, професії тощо, використання чужих, у тому числі випадково вибраних фотографій. Тобто створюються альтернативні інтернет-образи «я». Така презентація фальшивих персон, які не існують у реальності, по суті, є брехнею, проте користувачі соціальних мереж схильні вважати таку брехню дозволеною. Інтернет надає можливість бути не лише пасивними глядачами, які отримують інформацію з деякою затримкою, але й учасником «подій».

«Подія» – це інформація, а інформація, що одержана в реальному часі, тобто одночасно з часом події, означає, що подія відбувається всюди одночасно. А якщо всюди одночасно відбувається одна подія, значить, у цей же час інші події не відбуваються (в крайньому разі, у колі досвіду реципієнтів інформації). Інформація в реальному часі означає випадіння одержувачів інформації з кола нормальної повсякденності й перехід у віртуальну інформаційну реальність – кіберпростір. Саме тому з великого списку «друзів» користувача цікавлять лише ті особи, які є он-лайн, тут і зараз, у просторі мережі, решти нібито не існує, вони випадають з поля зору, становлять якусь потенційну групу.

Оскільки однією з важливих потреб, які мають бути задоволені хоча б частково, є потреба у визнанні, повазі, коханні, а для підлітків ще на перший план виходить пошук і реалізація в референтних групах, вони потребують визнання у спільноті, потрібності серед оточення, а в реальному житті досягти задоволення такої потреби достатньо важко.

Відбувається перенесення в кіберпростір, який компенсує цей недолік, пропонуючи масу знайомств, захоплень, виникає прагнення задовольнити цю тягу до самовираження в кіберпросторі, що є зручним місцем для презентації свого «я», яке не залежить від добробуту, соціального статусу, статі, віку суб'єкта. Формуванням свого «ідеалізованого образу» у віртуальному середовищі займаються практично всі, причому цей процес перманентний, тому що в сучасній культурі ідеальні зразки й моделі, що виступають для індивіда як орієнтири, безперервно руйнуються, не можуть бути скільки-небудь стійкими. Унікальна можливість позбутися численних реальних соціальних ролей, бути ким завгодно й коли завгодно, що надана кіберпростором, не викликає ускладнень до того моменту, поки не починають з'являтися протилежні образи «я» одного й то ж самого користувача.

ІТ-технології – одна з головних причин цього явища. В результаті активного взаємопроникнення культур, безперестанного обміну культурними цінностями, моментального поширення інформації людина, хоче вона того чи ні, стає «громадянином світу»<sup>9</sup>. Перебуваючи у своєму культурному середовищі, вона постійно відчуває чужорідний соціокультурний вплив на свою «самість», яка не може більше залишатися стабільною. Похвала, лестощі, позитивні відгуки, лайки – все це у величезних кількостях обрушується на індивіда, який з часом починає неадекватно сприймати будь-яку критику на свою адресу або незгоду з його думкою. Така глобальна мережева комунікація поступово змінює устрій світу, не має територіальної прив'язки до співрозмовника й перебування його в режимі он-лайн. «Життя» в кіберпросторі – це свого роду ескапізм, але нерідко тимчасове заміщення реального світу перетворюється на самостійну реальність, яка поглинає людину, формуючи кіберадикцію.

Постійне перебування он-лайн поступово заважає реальному життю (здоров'ю, роботі, навчанню, стосункам тощо), виникає побоювання опинитися в інформаційному вакуумі (оф-лайн), формуються нові види адикцій. Задоволення потреб самореалізації, самоідентифікації, визнання, пошук нових видів розваг за допомогою мережі веде до формування залежності не лише від мережі, а й від нових видів ігор, пов'язаних із кіберпростором. З 25 травня 2019 року ВООЗ включила «ігровий розлад» в оновлену міжнародну класифікацію хвороб (далі – МКХ-11). Офіційне визнання ігрової залежності захворюванням говорить про те, що її наслідки настільки значущі, що вимагають медичного втручання. У класифікації ВООЗ їй присвоєно код 6C51,

---

<sup>9</sup> Мандель Б.Р. Технологические аддикции переходят в наступление / Б.О. Мандель. Мир психологии. 2014. № 4. С. 193–205.

тобто ігрова залежність потрапляє в категорію психічних, поведінкових розладів і порушень розвитку нервової системи. МКХ-11 включатиме 55 тисяч захворювань і значно розширить класифікацію факторів, що загрожують здоров'ю. Ця класифікація набере чинності у 2022 році в 194 країнах – учасницях ВООЗ. Проте ігрова залежність офіційно може розглядатися як захворювання не раніше 2026 року, оскільки для цього необхідно провести ще перегляд корейської класифікації хвороб і причин смерті (KCD), запланований на 2025 рік. За цей час необхідно здійснити низку досліджень і формальних процедур. Критеріями діагностування ігрових розладів, згідно з характеристиками ВООЗ, є втрата контролю над участю у грі й пріоритет ігор на шкоду іншим повсякденним заняттям. Для встановлення діагнозу ознаки такої поведінки повинні виявлятися не менше 12 місяців, але в разі особливої тяжкості симптомів цей термін може бути меншим.

Батьки школярів, педагоги й медики вітають і схвалюють нововведення. Водночас представники ігрової індустрії виступають проти рішення ВООЗ, називаючи його надмірним і таким, що перебільшує негативні наслідки захоплення комп'ютерними іграми, і мають намір оскаржити включення ігрового розладу до переліку захворювань. На їхню думку, таке рішення суперечить положенням статті 31 Конвенції ООН про права дитини, що передбачає право дітей на вільну участь у культурному й творчому житті, і є поспішним судженням без чітких наукових і медичних обґрунтувань. Органи охорони здоров'я планують сформувати консультативний орган з метою вироблення консенсусу. Представники влади стверджують, що уточнення діагностичних критеріїв, навпаки, може допомогти розвитку ігрової індустрії, усунувши труднощі, пов'язані з неоднозначним формулюванням стандартів. У будь-якому випадку в результаті офіційного включення ігрової залежності в перелік захворювань упродовж трьох років (з 2023 року) підприємства ігрової індустрії зазнають величезних збитків.

## **2. Проблеми розроблення програм профілактики кіберадикції серед молодого покоління**

Нова класифікація ВООЗ (МКХ-11) набере чинності з 1 січня 2022 року. Слід зазначити, що в ній виокремлюється ігрова залежність, яка вважається розладом, що має «серйозні відхилення в поведінці, які негативно позначаються на особистому, сімейному, громадському, освітньому, професійному або інших важливих аспектах життя». Одне з перших питань, яке досі є дискусійним, – визначення того, яке походження має комп'ютерна залежність (біологічне чи психологічне). В новому виданні МКХ-11 цю залежність віднесено до поведінкових і

нехімічних розладів. Вважається, що ризик її виникнення стосується лише невеликого відсотка людей (навіть серед дітей і підлітків)<sup>10</sup>. Це пов'язано не з характером ігрової діяльності, а з психологічними особливостями людей. З одного боку, з наявністю специфіки на рівні головного мозку, з іншого боку, з факторами розвитку, проблемами в сім'ї, з іншими людьми тощо.

У своєму дослідженні К.Ю. Зальмунін порівняв комп'ютерну залежність з іншими видами адикцій і виокремив загальну феноменологію адиктивних розладів, яку зведено до «чотирьох А»: анозогнозія, тобто небажання або нездатність розпізнавати розлад і поводитися відповідним чином; алекситимія, яка виявляється в зниженні здатності усвідомлювати, формулювати й висловлювати словами свої почуття; адиктивний потяг як синдром патологічного потягу, або тяга; афективні порушення, тобто нездатність управляти своїми афектами, підтримувати здорові стосунки з оточенням, адаптивно змінювати й контролювати свою поведінку. В результаті проведеного дослідження К. Ю. Зальмунін дійшов висновку про подібність патопсихологічної предиспозиції, психопатологічних проявів і єдності механізмів етіопатогенезу в людей з різними типами адиктивних розладів<sup>11</sup>.

Як б походження не мав цей розлад, постають питання не лише його виявлення, опису стадій формування й алгоритмів лікування. Загострюється питання профілактики як системи заходів, спрямованих на запобігання виникненню хвороб і збереження здоров'я, що можуть здійснюватися як в індивідуальній, так і в груповій (суспільній) формі.

ВООЗ виділяє первинну, вторинну й третинну профілактику. Первинна профілактика являє собою систему заходів, спрямовану на мінімізацію впливів факторів ризику й запобігання виникнення залежності. Вторинна профілактика є комплексом заходів, спрямованих на запобігання формуванню адикції й нівелювання виражених чинників ризику, що призводять до виникнення залежності. Третинна профілактика охоплює заходи, спрямовані на лікування й реабілітацію адикта, недопущення рецидивів і повторного виникнення захворювання. Така профілактика є особистісно орієнтованою, має на меті медичну, соціально-трудова й психологічну реабілітацію, яка дає змогу адикту

---

<sup>10</sup> Chaos and Confusion in Diagnosing the Gaming Disorder of Internet Games in DSM-5: Problems, Problems, and Recommendations for Clarity in this Field / D.J. Kuss et al. *Journal of Behavioral Dependencies*. 2017. № 6. С. 103–109.

<sup>11</sup> Зальмунін К.Ю. Сравнительная оценка психопатологических и патопсихологических феноменов и синдромов у пациентов с наркотической и игровой зависимостью / К.Ю. Зальмунін. *Практическая медицина*. 2015. № 5(90), С. 56–58.

сформувати впевненість у соціальній придатності, відновити функції пошкоджених систем організму, підвищити рівень поведінкової активності й трудових навичок, залежно від спрямованості профілактичної роботи щодо запобігання адиктивної поведінки.

Л.М. Юр'єва й Т.Ю. Больбот виділяють стратегії ефективної превентивної діяльності, що включають профілактику в освітніх установах, сім'ях, групах ризику й громадських молодіжних групах, підготовку кваліфікованих фахівців<sup>12</sup>.

Виділення факторів ризику є важливим аспектом профілактичної діяльності у сфері профілактики залежної поведінки. Традиційно фактори ризику як умови, які спонукають до виникнення залежної поведінки, поділяють на соціальні й психологічні.

До соціальних відносять мікро- й макросоціальні фактори. Фактори ризику на мікросоціальному рівні обумовлені сімейними стосунками, перебуванням дитини в навчальному закладі, групі однолітків. Макросоціальні чинники визначаються процесами, які відбуваються в суспільстві, соціально-економічною й політичною ситуацією в країні.

Психологічні чинники включають індивідуально-психологічні аномалії й моральну незрілість особистості, підвищену тривожність, імпульсивність, ще не сформовану Я-концепцію, відхід від відповідальності, переважання мотивації уникнення, малу стійкість до емоційних навантажень, вузьке коло й несталість інтересів, захопленість і духовних запитів, низьку стресостійкість і недостатню соціальну адаптацію, схильність до ризику тощо.

Фактори ризику нерідко специфічні для певного соціального середовища, вікових, етнічних груп і можуть залежати від виду й форми залежності. Наприклад, маючи специфічну коморбідність природи, вони можуть бути зумовлені проблемами фізичного й психічного здоров'я, ранньою сексуальною активністю, низьким рівнем інтелекту, груповою приналежністю. На противагу факторам ризику в профілактиці виділяються й фактори захисту від ризику виникнення залежності: адекватне виховання й сімейна згуртованість, фізичне та психічне благополуччя, високий рівень інтелекту й самооцінки, стійкість до тиску однолітків, уміння контролювати свою поведінку. Таким чином, фактори захисту можуть бути потужним превентивним засобом, що дає можливість знизити ризик виникнення залежності.

У профілактичній діяльності виділяють ряд принципів, що дають змогу ефективно використовувати її основні методи. До таких

---

<sup>12</sup> Юрьева Л.Н. Компьютерная зависимость: формирование, диагностика, коррекция и профилактика: Монография / Л.Н. Юрьева, Т.Ю. Больбот. // Днепропетровск: Пороги, 2006. 196 с.

принципів належать: універсальність, що виявляється в спрямованості профілактики на всю коморбідність природи залежності й загалом на різні форми девіацій; єдність профілактики й діагностики (тобто включення комплексного діагностичного обстеження й постійного контролю динаміки змін, емоційних станів, поведінки тощо) в процесі роботи; конструктивність як побудова установки раціональної поведінки й формування здорової особистості; випереджальний характер впливу, що виявляється у створенні стійких позитивних установок на раціональну поведінку; комплексність як вплив на різні рівні особистості й соціального простору адикта; особиста зацікавленість і відповідальність учасників.

Залежно від поставлених завдань і профілактичних цілей автори виділяють різні приватні принципи профілактичної роботи. Виділення принципів профілактичної діяльності дає змогу будувати різнобічні превентивні програми та стратегії.

Окрім принципів важливо наголосити й на основній моделі профілактики адиктивної поведінки. У міжнародній практиці виділяють три основні моделі профілактичної діяльності:

1) медична модель (орієнтована на наслідки залежності, інформаційну підтримку, фізичне і психічне здоров'я адикта);

2) освітня модель (спрямована на забезпечення інформаційної грамотності в питаннях негативного впливу наслідків залежності й забезпечення свободи вибору за максимальної інформованості. Проте повне утримання від адиктивної поведінки неможливе, якщо об'єкт залежності є необхідним компонентом життєдіяльності або сучасного способу життя (робота, спілкування, пошук інформації в Інтернеті, перегляд телепрограм, прослуховування музики, фізичні вправи тощо). До того ж, повне утримання від одного виду адиктивної поведінки особою, яка має стійку схильність до адикцій, може спричинити її звернення до ще більш небезпечних видів адиктивної реалізації, зокрема вживання психоактивних речовин. Постановка другого варіанту мети можлива у випадку соціально-прийнятних видів адиктивної поведінки за умови, що адикція не має системного характеру й не призвела до соціальної дезадаптації особи;

3) доцільнішим вважається третій варіант визначення мети, коли спільна діяльність фахівців і адикта спрямовується на запобігання або подолання його соціальної дезадаптації й може базуватись як на повній відмові клієнта від адиктивної активності, так і на досягненні ним певного контролю над нею або на заміщенні її безпечнішою.

У будь-якому випадку в ході соціальної реабілітації адиктів мають бути подолані чинники, що заважають його соціальній адаптації: неконтрольований потяг до об'єкта адикції; невизнання залежності;



фрустрація потреб; невирішені особистісні проблеми й міжособистісні конфлікти; відсутність необхідних соціальних зв'язків; втрата або недостатня сформованість життєвих навичок; брак мотивації подолання проблем і поліпшення життєвої ситуації; неадекватні дії соціального оточення щодо адикта. Головними завданнями соціальної адаптації повинні бути, по-перше, усвідомлення адиктом наявності своєї залежності й формування мотивації до роботи над нею й наслідками як від власної адикції, так і від інших видів адикцій; по-друге, формування в адикта здатності контролювати свої потяги; по-третє, відновлення чи формування системи ціннісних орієнтацій, установок, інтересів і патернів щодо здорового способу життєдіяльності; по-четверте, навчання адикта новим алгоритмам подолання проблем, стресових ситуацій чи конфліктів без втечі від реальності, формування нових патернів поведінки, необхідних для задоволення потреб і нормальної життєдіяльності; по-п'яте, нейтралізація чи взагалі усунення впливу негативного соціального оточення, створення навколо адикта підтримувального соціального середовища; по-шосте, відновлення соціального статусу адикта, формування позитивних взаємовідносин, всебічне сприяння реінтеграції адикта.

Соціальна робота з особами, яким властиві нехімічні адикції, може проводитися в умовах медичних закладів, спеціалізованих реабілітаційних центрів, а також здійснюватися в індивідуальній і груповій формах на базі неспеціалізованих соціальних служб, поєднуючись з соціальним супроводом залежної людини та її сім'ї. Для виконання завдань соціальної реабілітації адиктів соціальні працівники можуть скористатися методами психодіагностики, індивідуального й сімейного консультування, групової соціальної роботи. Консультування осіб, яким властиві нехімічні адикції, спрямовується на формування в них мотивації контролю залежної поведінки або звернення за фаховою допомогою щодо її подолання, визначення особистісних цінностей і пріоритетів, пошук шляхів вирішення їхніх особистісних і сімейних проблем, забезпечення зайнятості тощо.

Доцільним є застосування методики мотиваційного інтерв'ю, що передбачає поступове проходження разом з адиктом етапів усвідомлення ним ризикованості або шкідливих наслідків власної поведінки, формування загальних намірів щодо зміни ризикованої поведінки, прийняття конкретного рішення щодо зміни власної поведінки або способу життя та планування роботи над собою, виконання запланованих дій, адаптації до нового способу життя й запобігання рецидиву. В процесі консультування близьких адикта вивчаються ті аспекти їхньої взаємодії з ним, що закріплюють його адиктивну поведінку, та визначаються шляхи корекції таких стосунків.

Однією з найпоширеніших форм соціальної реабілітації осіб, яким властиві як хімічні, так і нехімічні залежності, є реабілітація в терапевтичних спільнотах (групах самопомоги) за моделлю «12 кроків», яка розповсюджена у Сполучених Штатах Америки та деяких країнах Євросоюзу.

Реабілітація за цією моделлю передбачає своєрідне когнітивне перепрограмування залежної особи – створення нової системи настанов щодо себе, залежності, поведінки та взаємовідносин – і здійснюється в ході систематичних зустрічей відкритої групи осіб, які мають подібні адикції. Участь у таких зустрічах допомагає адиктам усвідомити власну залежність, утримуватися від адиктивної поведінки та спрямувати свої зусилля на конструктивні цілі. Модель «12 кроків» підтвердила свою ефективність у реабілітації осіб, які страждають на хімічні залежності, проте її застосування в роботі з особами з нехімічними адикціями викликає певні застереження.

Під час роботи з залежними особами, які не перебувають у стані глибокої соціальної дезадаптації або яким властиві соціально-прийнятні види адиктивної поведінки, більш сприятливим й ефективним методом є застосування групової соціальної роботи, що передбачає наявність у групі професійного фасилітатора й поєднання взаємодопомоги учасників з елементами соціально-психологічного і просвітницького тренінгу.

Групова робота може мати на меті не стільки подолання залежності, скільки набуття здатності контролювати адиктивний потяг і поведінку та досягнути певного рівня соціальної адаптованості. Причому група, з одного боку, наснажує людину на зміну власної поведінки, заохочує утримання від небезпечних її форм, сприяє переоцінці цінностей, надає психологічну підтримку в процесі подолання проблем, а з іншого боку, виконує функції своєрідного соціального контролера. Участь у групі дає можливість залежній особі структурувати власне життя, звикнути до необхідності дотримуватися певних правил і самообмежень, обмінятися досвідом подолання проблем, розвинути необхідні для цього соціальні навички й таким чином подолати певне коло чинників своєї адиктивної поведінки.

Отже, поєднання професійної терапевтичної допомоги із соціальною роботою, спрямованою на реабілітацію осіб, які мають нехімічну залежність, допомагає залежним особам набутти здатності контролювати свою адикцію та створює умови для їхньої активної соціальної адаптації. Перспективи подальшого дослідження проблем соціальної роботи з особами, яким властиві нехімічні залежності, полягають в оцінці наявного досвіду й апробації інноваційних моделей

і методів реабілітації осіб, яким властиві конкретні види нехімічної адиктивної поведінки, у тому числі й кіберадикції.

Психосоціальна модель спрямована на вміння зробити правильний вибір, на подолання конфліктної ситуації, протидію груповому тиску, розвиток певних психологічних навичок. На основі аналізу наукової літератури А. М. Матусевич описав наявну класифікацію профілактичних підходів, яка включає такі моделі:

- модель зміцнення здоров'я;
- модель навчання життєвим навичкам;
- модель ризикованої поведінки;
- інформаційно-комунікативну модель;
- модель альтернативної діяльності;
- поведінкову (комбіновану) модель.

Теоретичний і практичний інтерес представляють різні підходи, що застосовуються в галузі профілактики залежної поведінки.

Сьогодні виділяють шість основних підходів профілактичної діяльності:

- інформаційний;
- емоційне навчання;
- формування нових життєвих навичок;
- формування й зміцнення здоров'я;
- а також підходи, що ґрунтуються на ролі соціальних впливів і на пошуку альтернативної залежної поведінки, яка є більш соціально-прийнятною.

Слід зауважити що останнім часом усе частіше застосовується інтеграційний підхід, який поєднує різні комбінації превентивних стратегій. Багатокомпонентні інтегративні програми дають об'єднаний позитивний ефект від застосування різних превентивних стратегій і дають змогу уникнути деяких недоліків окремо взятих підходів. Аналіз сучасних підходів профілактики залежностей показує їхню орієнтованість переважно на хімічні види адикцій і тим самим розкриває необхідність розроблення нових концептуальних стратегій профілактики залежностей, пов'язаних з ІКТ, Інтернетом, комп'ютером, гаджетами й іншими електронними девайсами.

Профілактична робота в галузі кіберадикції (комп'ютерної, ігрової й Інтернет-залежності) повинна включати комплексно інтегровану, системну роботу щодо запобігання виникнення адикцій, виявлення причин, формування інформаційної грамотності й безпечної моделі взаємодії людини з Інтернетом, комп'ютером, гаджетами й іншими електронними девайсами.

Відповідно до проведених досліджень актуальним періодом для ефективної профілактичної діяльності є підлітковий вік, оскільки

специфічна ситуація розвитку часто штовхає підлітків до адиктивних способів особистісної реалізації. Основні соціально-психологічні особливості виникнення кіберадикції в підлітковому віці зумовлені дитячо-батьківськими стосунками й характером взаємодії з однолітками.

Метою превентивної роботи в підлітковому віці є створення сприятливих умов для розвитку, здорового способу життя, ціннісних емоційних переживань, які відновлюють психічну енергію, адаптивних способів емоційної саморегуляції й самореалізації, вміння вирішувати конфліктні ситуації, створення адекватної самооцінки й стресостійких форм поведінки, корекції вже сформованих адиктивних патернів.

Профілактика підліткової залежності включає роботу з підлітками (тренінгові заняття, дискусії, ігри тощо), роботу з педагогами, спрямовану на інформування й уміння в галузі виявлення й запобігання кіберадикції серед учнів і роботу з батьками. Основною метою профілактичної роботи на початковому етапі є заповнення інформаційного вакууму шляхом розтину основних психічних і фізичних симптомів звикання, стадій, факторів і способів виявлення залежності ще в її зародку.

А. А. Закаблукова та Л. П. Капустіна вказують на те, що ефективна програма профілактики кіберадикції може мати кілька послідовних етапів. Першим етапом є діагностична робота, спрямована на виявлення підлітків, які перебувають у групі ризику, оскільки переважним напрямом є робота саме з групами ризику. Наступний етап містить інформаційно-просвітницьку роботу. З метою профілактики необхідно здійснювати постійне інформування підлітків, батьків і педагогів на індивідуальному й громадському рівнях шляхом проведення просвітницьких бесід, диспутів і дискусій, годин медіабезпеки. Третім етапом є посилення чинників особистісного захисту завдяки духовно-моральному, культурному й фізичному розвитку, формування ціннісних орієнтацій, установок на здоровий спосіб життя. На четвертому етапі здійснюється розвиток сильних сторін особистості, які забезпечують самоактуалізацію й самореалізацію в конструктивних формах діяльності й компенсацію психологічних характеристик, що сприяють розвитку кіберадикції. На п'ятому етапі відбувається вибудовування конструктивних контактів підлітка з найближчим оточенням, оскільки саме первинне середовище розглядається як основний фактор захисту від формування адикції. Шостий етап передбачає оптимізацію соціального середовища підлітка, допомагає компенсувати дефіцити соціалізації, мінімізувати вплив факторів, що викликають залежність, і запобігти виникненню залежності. Профілактична робота не обмежується перерахованими етапами. За реалізації превентивної стратегії повинна проводитися

регулярна психологічна діагностика для визначення адиктив і оцінки ефективності профілактичної діяльності<sup>13</sup>.

## **ВИСНОВКИ**

Таким чином, слід зауважити, що постійне перебування он-лайн поступово заважає реальному життю (здоров'ю, роботі, навчанню, стосункам тощо), однак з'являється побоювання опинитися в інформаційному вакуумі (оф-лайн), формуються нові види адикцій. Задоволення потреб самореалізації, самоідентифікації, визнання, пошук нових видів розваг за допомогою мережі веде до формування залежності не лише від мережі, а й від нових видів ігор, пов'язаних із кіберпростором. Проблема є вже майже півстоліття, накопичено достатню базу наукових досліджень зарубіжних і вітчизняних авторів, за цей час було виділено принципи, форми й моделі профілактики, розроблено й апробовано основні підходи превентивної діяльності щодо комп'ютерної й інтернет-залежності. Аналіз наявних підходів дав можливість прослідкувати тенденцію до того, що профілактика адикцій в підлітковому середовищі здебільшого будується на комплексно інтегрованому, системному підході, включає роботу з усіма учасниками освітнього процесу. Метою превентивної роботи в підлітковому віці стає створення сприятливих умов для розвитку здорового способу життя, ціннісних емоційних переживань, які відновлюють психічну енергію, адаптивних способів емоційної саморегуляції та самореалізації, вміння вирішувати конфліктні ситуації, побудова адекватної самооцінки, стресостійкі форми поведінки й корекції вже сформованих адиктивних патернів. Проте комплексної профілактики, лікування й реабілітації кіберадикцій досі ще не розроблено.

## **АНОТАЦІЯ**

Автором у роботі проведено аналіз наукової літератури щодо проблем розроблення та впровадження психокорекційних і профілактичних програм кіберадикцій у молодого покоління. Надано аналіз статистично-динамічного розвитку інформаційно-комунікативних технологій (КТ), соціальних мереж. Розглянуто статистичні дані щодо розповсюдженості кіберадикцій як в Україні, так і в більшості країн світу. Проаналізовано актуальні проблеми розроблення програм профілактики кіберадикцій серед молодого покоління.

---

<sup>13</sup> Закаблукова А. А., Капустина Л. П. Психологические и физиологические признаки киберадикции у подростков . Научный альманах. 2017. № 1–2 (27). С. 330–333.

Автор зазначає, що основною метою превентивної роботи в підлітково-му віці повинно стати створення сприятливих умов для розвитку здорового способу життя, ціннісних емоційних переживань, які відновлюють психічну енергію, а також вказано на необхідність створення програм, що формують адаптивні способи емоційної саморегуляції й самореалізації молоді, виробляти вміння долати конфліктні ситуації, формувати адекватну самооцінку й стресостійкість. Необхідно також спрямовувати комплексно інтегровані програми на корекцію вже сформованих адиктивних патернів.

### ЛІТЕРАТУРА:

1. J.A. Barnes. Classand Committeesin a Norwegian Island Paris. URL: <http://pierremerckle.fr/wp-content/uploads/2012/03/Barnes.pdf>.

2. Ушакова І.О., Панасенко С.О. Моделювання інформаційного впливу соціальних мереж на лояльність клієнтів засобами пакету ANYLOGIC. *Системи обробки інформації*. 2012. В. 4(102). Т. 1 С. 76–80.

3. Крайнікова Т.С. Профіль українського інтернет-користувача (аналіз вторинних соціологічних досліджень) / Т.С. Крайнікова. *Вісник книжкової палати*. 2014. № 2. С. 1–4.

4. Барабаш А. Каждый пятый украинец уже в Интернете / А. Барабаш. *Дело*. 2008. № 691(177). С. 12–13.

5. Воронкин А.С. Социальные сети: эволюция, структура, анализ. *Образовательные технологии и общество: международный электронный журнал*. 2014. № 17(1). С. 650–675.

6. Бульчева О.С., Сютюренко О.В. Национальная информационная инфраструктура: точки роста. *Научные и технические библиотеки*. 2016. № 1. С. 26–33. URL: [http://www.gpntb.ru/ntb/ntb/2016/1/ntb\\_1\\_2\\_2016.pdf](http://www.gpntb.ru/ntb/ntb/2016/1/ntb_1_2_2016.pdf).

7. Стрельников А.Н. Социальные сети: механизмы работы и пути развития. URL: <http://www.rae.ru/forum2011/153/1796>.

8. Л. Гаврілова. ІКТ-підтримка наукових досліджень: використання соціальних мереж для впровадження результатів педагогічного експерименту. *Професіоналізм педагога: теоретичні й методичні аспекти*. Вип. 7. Слов'янськ, 2018. С. 5–22.

9. Мандель Б.Р. Технологические аддикции переходят в наступление / Б.О. Мандель. *Мир психологии*. 2014. № 4. С. 193–205.

10. 2017). Chaosand Confusion in Diagnosing the Gaming Disorder of Internet Games in DSM-5: Problems, Problems, and Recommendations for Clarity in this Field / D.J. Kuss et al. *Journal of Behavioral Dependencies*. № 6. P. 103-109.

11. Зальмунин К.Ю. Сравнительная оценка психопатологических и патопсихологических феноменов и синдромов у пациентов с наркотической и игровой зависимостью / К.Ю. Зальмунин. *Практическая медицина*. 2015. № 5(90). С. 56–58.

12. Юрьева Л.Н. Компьютерная зависимость: формирование, диагностика, коррекция и профилактика : монография / Л.Н. Юрьева, Т.Ю. Больбот. Днепропетровск : Пороги, 2006. 196 с.

13. Закаблукова А.А., Капустина Л.П. Психологические и физиологические признаки кибераддикции у подростков. *Научный альманах*. 2017. № 1–2(27). С. 330–333.

**Information about author:**

**Asieieva Yu. O.,**

Candidate of Psychological Sciences,

Senior Lecturer of the Department of Psychiatry, Narcology and Psychology

Odessa National Medical University

22, pr-t Ak. Glushka, Odesa, 65000, Ukraine

## FEATURES OF X-RAY DIAGNOSIS OF THE TEMPOROMANDIBULAR JOINT AT ANOMALIES OF THE RATIO OF DENTAL ARCHES AND POSITION OF THE TEETH<sup>1</sup>

**Babkina T. M., Storozhchuk Yu. O.**

### INTRODUCTION

Today, pathological changes in the mandibular joint can be the cause or factor influencing the emergence of a number of dental diseases.

The World Health Organization has declared the first decade of the 21st century a “decade of bones and joints”. Diseases of the temporomandibular joints are often observed in clinics of surgical, therapeutic, orthopedic dentistry. In most cases, it is difficult to identify the causes and symptoms of these diseases, as well as to establish the causes.

Currently, 98% of dental patients, according to some authors, have a history of diseases of the temporomandibular joint<sup>2,3,4</sup>. Pathology of the temporomandibular joint ranks third in prevalence among dental problems, caries and periodontal disease – second place.

Questions of diagnosis of TMJ diseases, its structure and function in normal and pathological conditions have been attracting the attention of doctors of various specialties and scientists for many decades. The literature on these issues is extremely contradictory. This indicates a lack of consensus, especially on the pathology, anatomy and function of this joint.

Most authors associate the occurrence of pathological conditions of the temporomandibular joint with a change in occlusion, improperly made prostheses, stress, the presence of a chronic source of infection in the body, improper breathing, diseases of the spine<sup>5</sup>.

---

<sup>1</sup> The author declares no conflict of interest.

<sup>2</sup> Abakarov, S.I. Age characteristics of the structure of the dental system in patients with distal occlusion / S.I. Abakarov, Yu.M. Malygin, M.Yu. Malygin. *Dentistry*. 2008. № 1. P. 16–20. 2.

<sup>3</sup> Further significant effects of eldelcalcitol on bone resorption markers and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients having undergone long-term bisphosphonate treatment [Text] / K. Iba et al. *J Bone Miner Metab*. 2016. № (30). P. 13.

<sup>4</sup> Vlasenko A.Z., Strelkovsky K.M. Technology of making dentures using ceramic and composite materials. Kyiv : Health, 2005.

<sup>5</sup> The sequence of actions of an orthodontist in the correction of dental anomalies complicated by TMJ diseases and parafunctions of the masticatory muscles / R.A. Fadeev et al. *Institute of Dentistry*. 2015. № 1(66). P. 52–53.



The positive result of treatment of TMJ diseases largely depends on the knowledge of its anatomy and physiology. The normal structure of the TMJ is the starting point, which makes it possible to correctly assess the structural changes that occur in different types of diseases. Since the structure of the TMJ is widely covered in domestic and foreign literature, it is worth emphasizing only the important features of this joint.

The main teaching of general orthopedics is the interdependence of form and function. The redistribution of functional load on individual facial bones causes a restructuring of the macro- and microstructure, a change in shape. Thus, the preconditions for self-regulation of the mutual arrangement of dental arches and alveolar processes are created. It is a well-known fact that as a result of the habit of chewing food on one side the shape of the articular surfaces of the TMJ changes, a functional asymmetrical position of the lower jaw is established.

There is no doubt that muscle strength and tone change with age and other factors. In addition, there is an anatomical and physiological relationship between the skull, lower jaw, dentition, TMJ, muscles and spine. If one of these elements changes or its function is broken, this process leads to change of all anatomic elements of difficult system.

X-ray examination methods are widely used to identify the causes of joint pathology. Thanks to new radiological technologies, ideas about the morphology of the TMJ in normal and in pathology have expanded. These issues in domestic dentistry are reflected in the works of Professor NA Rabukhina, her colleagues and co-authors. But we are faced with the task of identifying early radiological signs of functional disorders of the TMJ, which in turn require the establishment of a clearer dependence on the condition of other organs of the dental-facial system<sup>6</sup>.

Retained teeth are most often wisdom teeth that have not completely erupted (complete retention) or erupted only partially (partial retention). Often they cause pericoronaritis – an inflammation in the crown of the tooth, which is accompanied by difficulty in opening the mouth and pain.

In cases where the erupted tooth or dental follicle is in an inappropriate place for them, they talk about dystopia, which is mainly observed in a permanent bite. Dystopian teeth can erupt in any part of the mouth, nasal cavity and in the infraorbital margin and orbit. Sometimes they are found in the corner of the lower jaw, the wall of the maxillary sinus. However, the most common anomalies in the location of the teeth in the dental arch.

---

<sup>6</sup> Clinical manifestations of pathology of the temporomandibular joints and masticatory muscles in patients with disorders of occlusion of teeth and dentition / A.V. Lepilin. *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2010. V. 6. № 2. P. 405–410.

## 1. Study goal

Study of features of X-ray diagnostics of the temporomandibular joint in case of anomalies of the ratio of dental arches and position of teeth.

**Materials and methods.** All X-ray examinations were performed on a cone-beam computed tomography Planmeca ProMax 3D MID with SmartPan system, which allows orthopantomography and teleradiography in the complex.

During 2019, 150 patients with anomalies in the ratio of dental arches and tooth position (distal, mesial occlusion, retained, dystopian teeth – clicks, premolars and 3rd molars) were examined. Patients were divided into 3 age groups.

Group 1: patients aged 9–18 years;

Group 2: patients aged 18–30 years;

Group 3: patients aged 30–45 years.

Healthy patients were not considered.

## 2. Results and discussion

At the initial diagnosis **of the 1st group** of patients, in the number of 50 (100%) persons aged 9–18 years, orthopantomography and teleradiography (in lateral projection) were performed. In the anamnesis of all patients were retained and dystopian teeth, medial, distal types of occlusion. 7 (14%) patients required additional examination to clarify the condition of the temporomandibular joint.

These patients underwent cone-beam computed tomography of the temporomandibular joint in two positions: in normal occlusion and with the widest possible opening of the oral cavity. KPKT-symptoms corresponded to the dysfunction of the temporomandibular joint.

**The 2nd group** included patients from 18 to 30 years, in the amount of 50 (100%) people. Of these, 28 (56%) performed orthopantomography and teleradiography (lateral projection); 22 (44%) individuals have cone-beam computed tomography of the dentition.

According to these methods of X-ray diagnosis in the examined persons revealed: retained and dystopian teeth, carious cavities, tooth rotation in the dentition, chronic periodontitis, inflammatory changes of the maxillary sinuses and orthopantomography revealed pathological changes in the temporomandibular region. Therefore, 15 (30%) persons additionally underwent cone-beam computed tomography of the right and left joints in the closed and open position.

**3rd group:** surveyed 50 (100%) people aged 30 to 45 years. Of these, 20 (40%) performed orthopantomography and teleradiography (lateral projection); 30 (60%) people have cone-beam computed tomography of the dentition. In addition to orthodontic pathology, these patients were diagnosed with inflammatory changes in the periodontium, maxillary sinuses.

18 (36%) persons additionally performed cone-beam computed tomography of the right and left joints in the closed and open position.

According to the results of the examination, bilateral hypermobility was detected in 9 (18%) patients, deforming osteoarthritis in 5 (10%), and temporomandibular joint dysfunction in 4 (8%).

More detailed patient data are given in the table below:

Table 1

**Types of TMJ pathology**

Number of patients	Healthy		With pathology	
	Absolute amount	Interest	Absolute amount	Interest
150	38	25%	112	75%

Articular fossae on the skulls and heads of the lower slit for the shape, stepped curvature, the position of their congratulatory axes, which are adapted to each other. There are significant individual indicators of crisis joint tubercle and heads<sup>7</sup>. The peculiar form of bending of the “articular path” of the shoe differs in the individual efficiency of the type of articular sliding. Continuing life with the change of the old dental system, the curvature of the “articular course” was achieved. Changes in the contents of the head in the depression to the front, dosage or back in the absence of anomation of the dental arches indicate pathological changes in the joints.

The TMJ is a closed kinematic circuit because movement in one joint causes movement in another. This joint belongs to the biaxial, as the movement in it occurs on two axes – horizontal and vertical. This joint is incongruent. Concave superficial-articular fossa – does not correspond in size to the convex surface of the mandibular head: the first is two to three times larger than the second. Its congruence is eliminated by a disk and partially by a capsule of a joint.

Maxillofacial anomalies must correspond to morphological substances, aesthetic, occlusal designations, which are observed in sagittal, vertical and transverse application, as well as functionally defined. The high reliability of this mark is studied, which remains the final plan. The scientific literature has indicated that in the present cases, soft tissues were made, which are recommended to create in the skull<sup>8</sup>.

At the same time, the works of some researchers are known<sup>9</sup>, in which on the basis of the X-ray cephalometric method of profile research it is stated

<sup>7</sup> Oral health-related quality of life after orthodontic treatment for anterior tooth alignment : Association with emotional state and sociodemographic factors [Text] / J. Kolenda et al. *J Orofac Orthop*. 2016. № 2(29). – P. 14.

<sup>8</sup> L.A. Determination of myofunctional disorders in children during the period of replacement bite / L.A. Ignatieva, H.X. Khamitova. *Clinical dentistry*. 2018. № 1(85). P. 61–63.

<sup>9</sup> X-ray anatomy of the temporomandibular joint in patients with dentoalveolar and gnatic forms of mesial occlusion at the stage of planning orthodontic treatment / M.A. Postnikov et al. *Modern problems of science and education*. 2017. № 6.

that the correspondence of soft tissue and bone contours is very relative. This allows us to talk about compensation for facial disorders due to the thickness of the soft tissues that cover it. The configuration of the face is largely determined not by the shape and size of its individual parts, but by their interdependent combination<sup>10</sup>.

This, combined with the uneven thickness of the soft tissues of the face, is an explanation for the fact that the anomalies equivalent to dental signs can have a variety of facial features. In her study, she noted a convex profile characteristic of the distal dentition ratio in four patients with mesial occlusion<sup>11</sup>.

Mesial occlusion is an occlusion anomaly characterized by the forward protrusion of the lower dentition relative to the upper with the jaws closed. External manifestations of mesial occlusion are massive, protruding chin, concave chin, concave face profile, sunken upper lip; oral signs include mesial occlusion of molars and canines, direct or reverse incisal occlusion; functional changes - disorders of chewing and speech<sup>12</sup>.

Diagnosis of mesial occlusion is aided by data from anthropometric measurements, telerradiography, orthopantomography, analysis of diagnostic models, and radiography of the TMJ. Among the first and second groups of patients were 26 people who wanted to use braces. In order for the treatment of malocclusion to be successful, we performed all OPTGs before and after the system was installed (see figure 1).

Before orthodontic treatment and after the end of its active period in patients with dental alveolar shortening it is necessary to conduct a comprehensive diagnosis, including anthropometric measurements of the patient's head, diagnostic models of jaws, study of orthopantomologists, head radiographs obtained in lateral projection, and in some cases computer tomograms, occlusiography data, laboratory and ultrasound examinations. This is necessary to obtain complete diagnostic data and establish the fact of completion of the active period of orthodontic treatment.

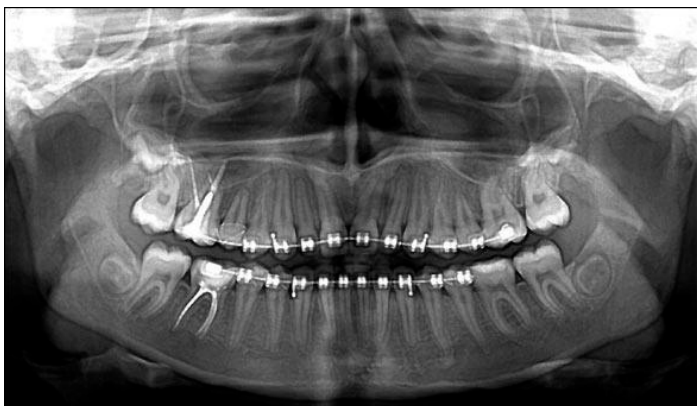
That is, the orthodontist needs to know the X-ray diagnosis of TMJ. Such a diagnosis is especially needed by a dentist-surgeon when it comes to removing a retained mandibular tooth, often called a wisdom tooth (see figure 2).

---

<sup>9</sup>Abzalova S.L. Orthodontic treatment of adult patients: analysis of quality aspects / S.L. <sup>9</sup>Abzalova, A.B. Anokhina. *Clinical dentistry*. 2018. № 4(88). P. 14–17.

<sup>11</sup>Konnov V.V. Planning the treatment of patients with distal occlusion depending on the anatomical and topographic features of the temporomandibular joints / V.V. Konnov et al. *Modern orthopedic dentistry*. 2013. № 19. P. 45–48.

<sup>12</sup>Orekhova L.Y. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalized dentistry / L.Y. Orekhova, A.A. Barmasheva. *EPMA J.* 4(1). 2013. P. 21.



**Fig. 1. Radiograph of the patient after installation of the bracket system  
Radiogram of the patient after installation of the bracket system**



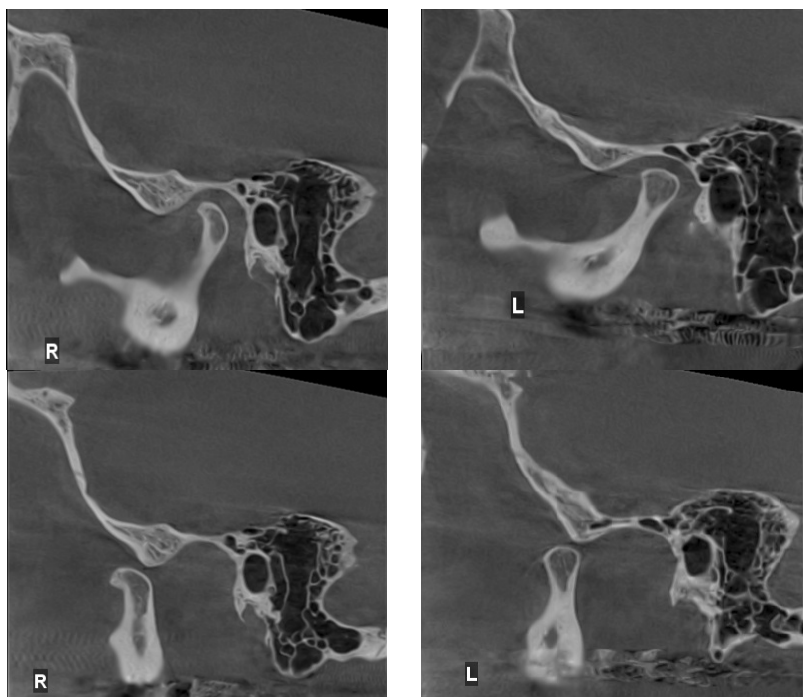
**Fig. 2. X-ray of OPTG retained, dystopian teeth (teeth 1.8, 2.8, 3.8, 4.8)**

Figure 3 shows a telerradiogram of an 18-year-old patient F, with signs of partial retention of the third molars of the mandible. The Ricketts cephalometric analysis was performed to determine the position of the chin in space, the localization of the upper jaw depending on the convexity of the face, the localization of dental arches in the facial area, the assessment of the soft tissue profile of the face.

At clinical examination, the patient had complaints in the area of the temporomandibular joint, such as pain when chewing, discomfort when opening the mouth. Therefore, the patient underwent cone-beam tomography of the temporomandibular joint in two positions. The results of the presentation in Figure 4.



**Fig. 3. Clinical case № 1**



**Fig. 4. Clinical case № 1**

Figure 4 shows the axial sections of the CPCT of the mandibular joint with a section thickness of 0.2 mm in occlusion and with a wide open oral cavity. Analyzing the CBCT data of the temporomandibular joint in occlusion, it was found that the heads of the condyles have an oval shape on the right, on the left – round, slightly flattened in the upper part. On the right, the radiological joint gap is compensatory narrowed in the anterior part, due to the displacement of the joint head to the front. On the left, the radiological joint gap is almost the same throughout, the head is placed centrally.

At the widest possible opening of the oral cavity, the asymmetric position of the condylar processes of the joint is determined: on the right, the head of the condylar process is shifted to the front relative to the articular tubercle by 8.00 mm, the distance between which is 2.20 mm; on the left, the head of the condylar process is shifted to the front relative to the articular tubercle by 6.60 mm, the distance between which is 1.40 mm. This CBCT-symptomatology corresponds to bilateral hypermobility of the temporomandibular joint.

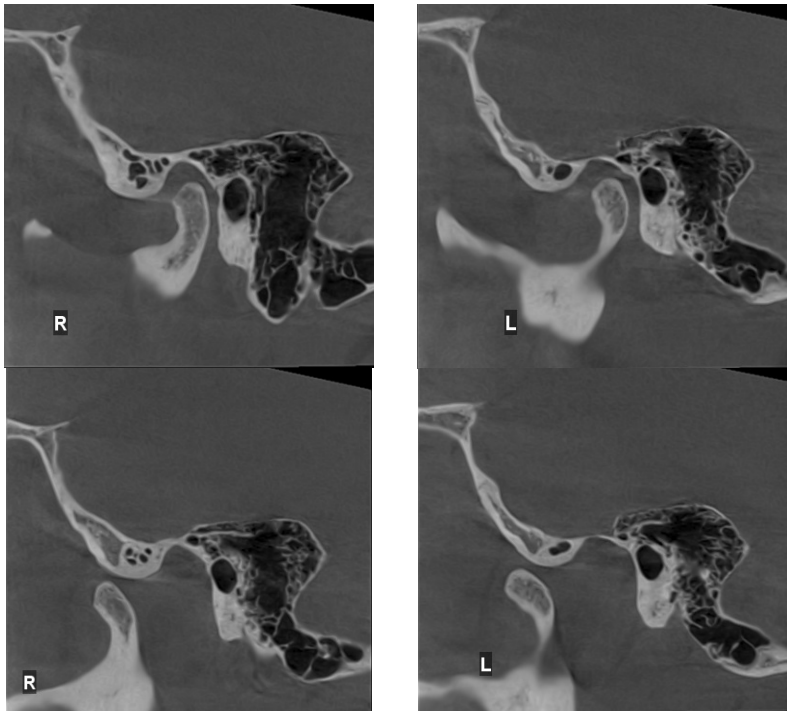


**Fig. 5. Clinical case № 2**

Figure 5 shows a telerradiography of patient P., 28 years old. According to the examination, partial retention of the third molar of the upper jaw and projection of the tips of the tooth roots into the cavity of the maxillary sinus were revealed; complete retention, dystopia of the third molar of the mandible. The cephalometric analysis was performed according to the

Ricketts method. Based on clinical data and patient complaints, cone-beam computed tomography of the temporomandibular joint was performed in the closed and open positions.

After CBCT (Figure 6), the following radiological symptoms were detected: occlusion of the head of the condyles has a rounded shape, slightly flattened on the anterior surface on the right, the integrity of the cortical plates of the heads is not violated, osteoporotic bone remodeling on both sides, heads displaced at the ankle buttocks, radiological joint gap is moderately enlarged in the upper part on both sides.



**Fig. 6. Clinical case № 2**

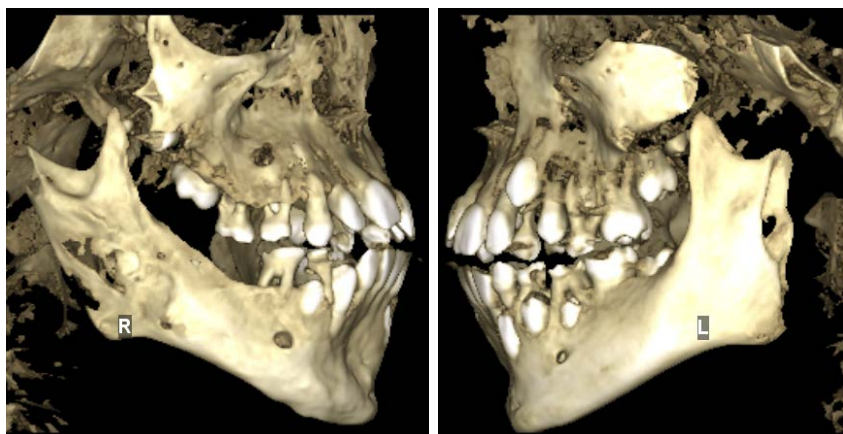
After CPCT (Figure 6), the following radiological symptoms were detected: occlusion of the head of the condyles has a rounded shape, slightly flattened on the anterior surface on the right, the integrity of the cortical plates of the heads is not violated, osteoporotic bone remodeling on both sides, heads displaced at the ankle buttocks, radiological joint gap is moderately enlarged in the upper part on both sides and initial signs of osteoarthritis.



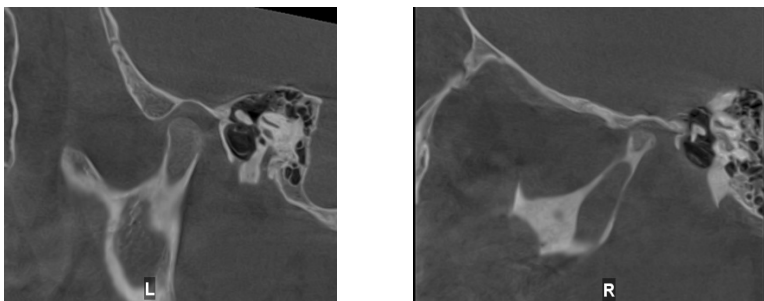
Figures 7, 8, 9 show the survey data of patient S. 9 years. The patient was examined on a cone-beam computed tomography scan of two jaws. Patient S. is at the stage of variable occlusion and impaired development of the maxillary area and temporomandibular joint on the right, asymmetry of the maxillofacial area, multiple carious cavities, delayed eruption of teeth. For detailed visualization and assessment of the anatomical structures of the temporomandibular joint, CPCT was performed in occlusion.



**Fig. 7. Clinical case № 3. Orthopantomogram-2d reformat from cone-beam computed tomography**

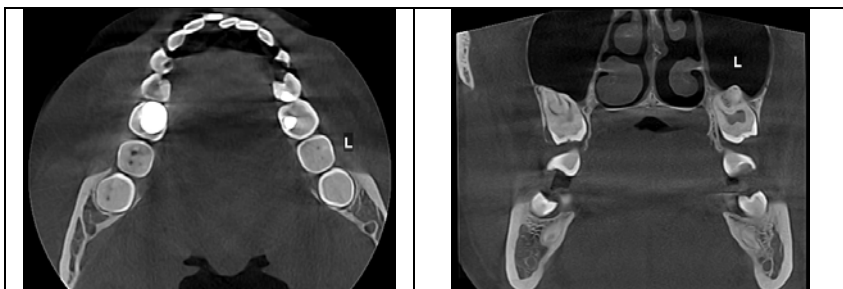


**Fig. 8. Clinical case № 3. 3D rendering of the upper and lower jaws**

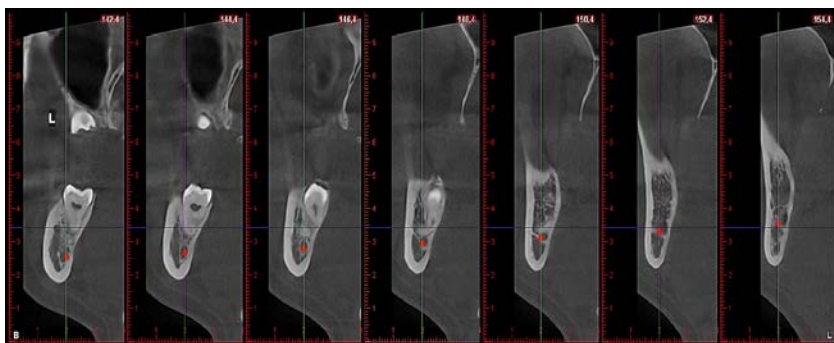


**Fig. 9. Clinical case №3. Sagittal sections of the temporomandibular joint**

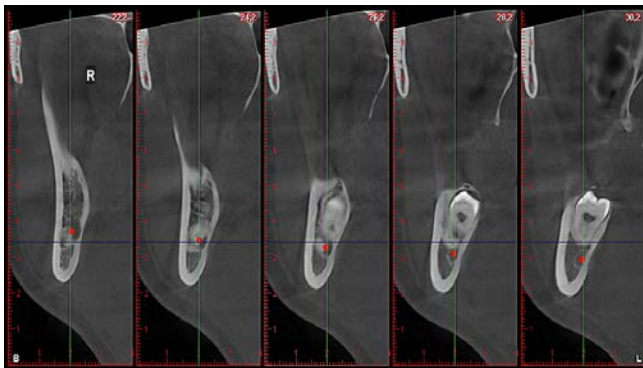
Figures 10, 11, 12, 13 show the results of the examination of the patient T. 32 years old. The patient underwent primary diagnosis of two jaws on cone-beam tomography and revealed complete retention, tooth dystopia 1.8, 2.8, 4.8, partial retention and dystopia of tooth 3.8., Congestion of the front group of mandibular teeth, deep carious cavity of tooth 3.4. On coronal and sagittal sections the projection of tops of roots of teeth 1.8, 2.8 in a cavity of maxillary sinuses is well visualized.



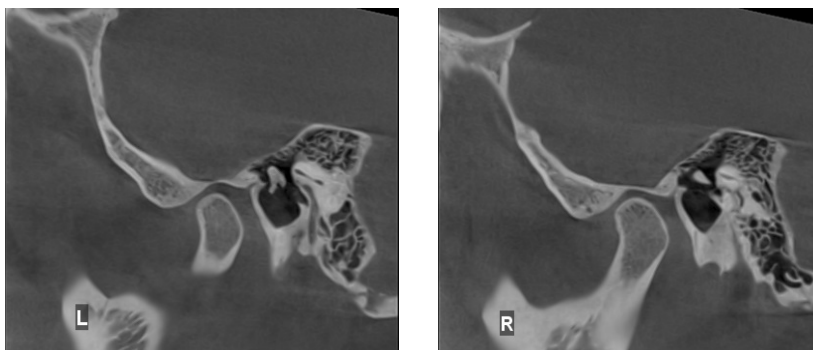
**Fig. 10. Clinical case № 4**



**Fig. 11. Clinical case № 4**



**Fig. 12. Clinical case № 4**



**Fig. 13. Clinical case № 4**

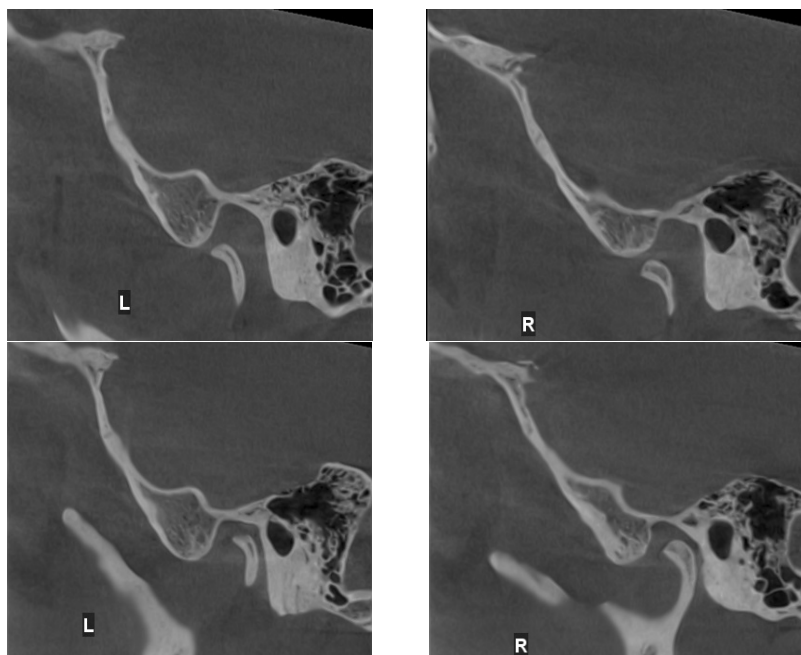
Figure 14 shows the cross sections of the CBCT on which the position and ratio of the tops of the roots of the retentiated, dystopian teeth 3.8, 4.8 to the mandibular canal are clearly determined. Only CBCT gives detailed information about such an important topographic correlation of the anatomical structures of the dentofacial system.

Figure 15 shows the sagittal sections of the CBCT of the temporomandibular joint, according to which a moderate decrease in the radiological joint space, bilateral displacement of the condylar process heads anteriorly in the articular cavities is determined, which may indicate joint dysfunction.

Figure 16 shows the teleentgenogram of patient K., 35 years old. After evaluating the initial study and the patient's clinical data, an additional study was conducted on a cone beam computed tomography scanner. The area of study of the temporomandibular joint in occlusion and with the widest possible open oral cavity.

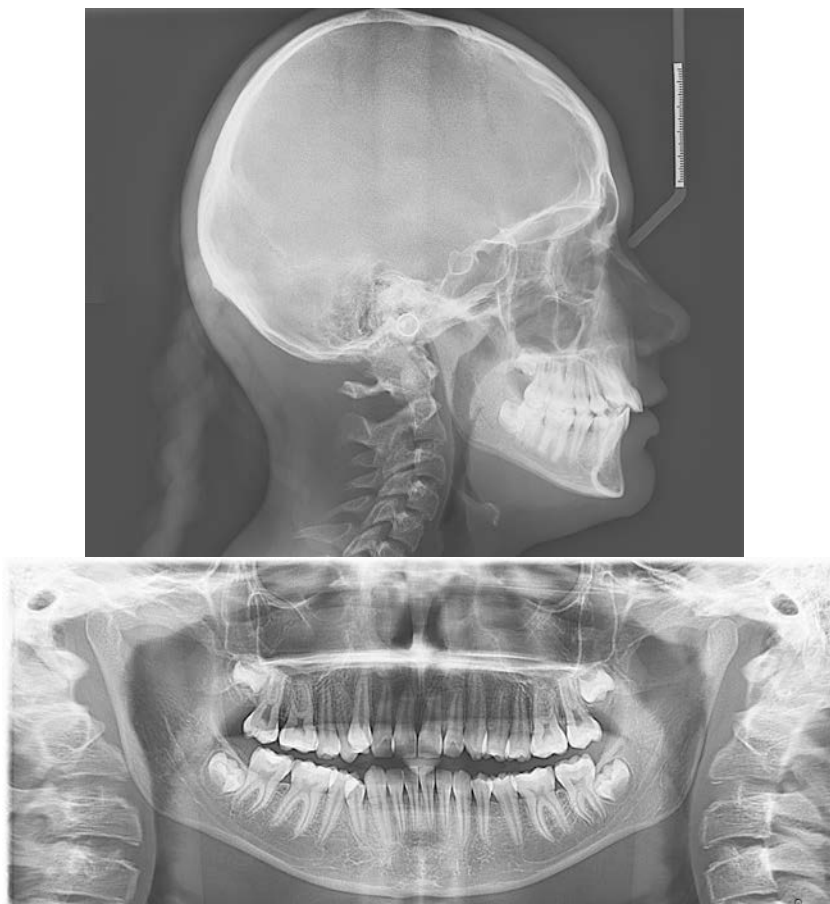


**Fig. 14. Clinical case № 5**



**Fig. 15. Clinical case № 6**

Figures 15 and 16 show sagittal sections with a thickness of 0.2 mm. When evaluating the TMJ in occlusion of the head of the condylar processes of the “hook-shaped” shape, which is flattened on the right on the front surface, on the left – in the upper section; osteosclerosis of the locking plates of the heads of the joint, osteoporotic bone remodeling, displacement of the heads in the articular cavity posteriorly and downward. With a wide opening of the oral cavity, the displacement of the heads of the condylar processes anteriorly in the articular cavities is determined (the heads of the condylar processes are in contact with the posterior slope of the articular tubercle). CBCT symptomatology corresponds to bilateral dysfunction of the temporomandibular joint, osteosclerosis.



**Fig. 16. Clinical case № 7**

Figure 16 shows the study of a patient At 19 years old. On the otropantogram, the rudiments of teeth 1.8, 2.8, 3.8, 4.8, in the alveolar processes of the upper and lower jaw, which are closely adjacent to the roots of the teeth 1.7, 2.7, 3.7, 4.7, are visualized. Tooth 1.4 is rotated distally and displaced vestibularly in the dentition, as a result of which “presses” on the coronal part of the tooth 1.3. Tooth 2.3 rotated distally in the dentition by 90 degrees. 4.4 the tooth is inclined distally, the crown part of which is closely adjacent to the vestibular surface of the tooth crown 4.5. Marked changes in the position of the above teeth are due to the presence and location of third molars of the upper and lower jaw.

## **CONCLUSIONS**

The frequency of dental anomalies, their prevalence varies according to various authors up to 80%. The presence of dentoalveolar anomalies leads to morphological, functional and aesthetic disorders of the maxillofacial area and are reflected in the activities of other organs and systems of the body.

The success of treatment of dental anomalies is largely determined by the accuracy of diagnosis. The three-dimensional reconstructions obtained during CPCT provide more accurate information about the anatomical structure of the temporomandibular joint, the position of the heads of the lower jaw in the articular cavity. These elements are important in the presence of morphological, functional disorders.

Cone-beam computed tomography of the temporomandibular joint has a higher accuracy in comparison with orthopantomography and tele-radiography. On sections, it is possible to accurately detect changes such as changes in the cortical plate (erosion), bone growths (osteophytes), which are manifestations of restructuring of the articular heads, cystic formations, degenerative changes in the anatomical elements of the joint, narrowing of the joint gap, ankylosis.

## **SUMMARY**

There are many dental-maxillary anomalies of development, but the most relevant is the violation of the ratio of dental arches. The question of choosing the most informative and safe radiation method for diagnosing this pathology remains debatable. In the work, known methods for diagnosing VRDA with abnormalities are considered, the ratio of dental arches and tooth position. The frequency of detection of these abnormalities in various age groups of patients is analyzed and recommendations on the plan of diagnostic measures for each of the age groups are given.

**Study goal.** To assess the specifics of the use of radiological methods of diagnosis of the temporomandibular joint among orthodontic patients and determine the correctness of the use of this technique.

**Materials and methods.** X-ray diagnosis was performed in 150 patients with anomalies of the ratio of dental arches and the position of the teeth in three age groups 9–18, 18–30, 30–45 years. Radiological methods of research were carried out on a Planmeca ProPax 3D MID cone-beam computed tomograph with SmartPan system.

**Results.** Assessing the obtained data, it was found that cone-beam computed tomography, in contrast to other methods of X-ray diagnostics, provides more diagnostic information that is necessary for making a diagnosis and the right treatment method.

**Conclusions.** The frequency of dental anomalies, their prevalence varies according to various authors up to 80%. The presence of ZAU leads to morphological, functional and aesthetic disorders of the maxillofacial area and are reflected in the activities of other organs and systems of the body.

The success of treatment of dental anomalies is largely determined by the accuracy of diagnosis.

## REFERENCES

1. Abakarov S.I. Age characteristics of the structure of the dental system in patients with distal occlusion / S.I. Abakarov et al. *Dentistry*. 2008. № 1. P. 16–20.
2. Further significant effects of eldelcalcitol on bone resorption markers and bone mineral density in postmenopausal osteoporosis patients having undergone long-term bisphosphonate treatment [Text] / K. Iba et al. *J Bone Miner Metab*. 2016. № (30). P. 13.
3. Vlasenko A.Z., Strelkovsky K.M. Technology of making dentures using ceramic and composite materials. Kyiv : Health, 2005.
4. The sequence of actions of an orthodontist in the correction of dental anomalies complicated by TMJ diseases and parafunctions of the masticatory muscles / R.A. Fadeev et al. *Institute of Dentistry*. 2015. № 1(66). P. 52–53.
5. Clinical manifestations of pathology of the temporomandibular joints and masticatory muscles in patients with disorders of occlusion of teeth and dentition / A.V. Lepilin et al. *Saratov Scientific and Medical Journal*. 2010. V. 6. № 2. P. 405–410.
6. Oral health-related quality of life after orthodontic treatment for anterior tooth alignment : Association with emotional state and sociodemographic factors [Text] / J. Kolenda et al. *J Orofac Orthop*. 2016. № 2(29). P. 14.
7. Ignatieva L.A. Determination of myofunctional disorders in children during the period of replacement bite / L.A. Ignatieva, H.X. Khamitova. *Clinical dentistry*. 2018. № 1(85). P. 61–63.

8. X-ray anatomy of the temporomandibular joint in patients with dentoalveolar and gnathic forms of mesial occlusion at the stage of planning orthodontic treatment / M.A. Postnikov et al. *Modern problems of science and education*. 2017. № 6.

9. Abzalova S.L. Orthodontic treatment of adult patients: analysis of quality aspects / S.L. Abzalova, A.B. Anokhina. *Clinical dentistry*. 2018. № 4(88). P. 14–17.

10. Konnov V.V. Planning the treatment of patients with distal occlusion depending on the anatomical and topographic features of the temporomandibular joints / V.V. Konnov et al. *Modern orthopedic dentistry*. 2013. № 19. P. 45–48.

11. Orekhova L.Y. Doppler flowmetry as a tool of predictive, preventive and personalized dentistry [Text] / L.Y. Orekhova, A.A. Barmasheva. *EPMA J*. 4(1). 2013. P. 21.

**Information about authors:**

**Babkina T. M.,**

Doctor of Medical Sciences, Professor,

Radiology Department of Radiology

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine

**Storozhchuk Yu. O.,**

Graduate Student,

Assistant of the Department of Radiology

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

9, Dorohozhytska str., Kyiv, 04112, Ukraine



## THE CLINICO-MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS OF ANOMALIES IN THE LARGE INTESTINE IN CHILDREN

**Bodnar G. B., Bodnar B. M.**

### INTRODUCTION

An increase of the case rate of congenital anomalies in the large intestine (CALI) has been marked among the pathology of the gastrointestinal tract in children in recent years. These particular anomalies, despite the differences in the localization of changes in the large intestine (LI), are united by a characteristic clinical sign – the presence of chronic constipation. Chronic constipation organic origin (CCOO) in children due to CALI: dolichosigmoid, dolichocolon, megadolichocolon and others remain one of the most serious problems in modern gastroenterology, since they are characterized by an undulating course, late diagnosis, the development of local and systemic complications, an unfavorable prognosis and invalidism.

Children suffering from this serious chronic pathology as a rule have a deficit of the body weight with a decrease of the subcutaneous fat and diminished tissue a stunt is often observed in them. Disturbances of the nutritive in case CALI are stipulated by a number of cases: the development of intestinal dysbacteriosis, reduction of the absorptive surface of the mucous membrane due to an inflammatory and/or atrophic process, absence of appetite or refusal of food intake view of arising pains in the abdomen after meals, meteorism; and increase energy consumption in connection with the development of the phenomena of intoxication.

Diseases of the large intestine (LI) occupy a significant place in the structure of chronic diseases of the digestive system<sup>1,2</sup>. Along with functional pathology, conditions caused by developmental abnormalities and the position of the LI cause concern, among which the most frequent one is dolichosigmoid (45–50%) that indirectly creates the basis for the development of chronic inflammatory and functional diseases not only of the LI, but of the entire digestive system<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> Белоусова О. Ю., Казарян Л. В. Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей раннього віку: лікувати, спостерігати чи корегувати? *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15. № 1. С. 24–25. DOI: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196754.

<sup>2</sup> Боднар Г.Б., Боднар Б.М. Принцип ФР в корекції дисинхронозу моторноевакуаторної функції кишечника в дітей. *Здоров'я дитини*. Т. 14, № 1. 2019. С. 48. DOI: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165519.

<sup>3</sup> Николаева С.В., Горелов А.В. Лечение и профилактика функциональных запоров у детей. *Трудный пациент*. 2019. Т. 17. № 1–2. С. 37.

A characteristic radiographic image of dolichosigmoid is an elongated sigmoid colon, which forms from 2 to 5 additional loops that occupy the entire hypogastric region<sup>4</sup>. In some children constipation occurs as early as the first month of life, usually after the introduction of baby food, rarely at a later age, but normally not later than starting school. According to some authors<sup>5</sup>, in 15% of cases dolichosigmoid can occur in perfectly healthy children and have no clinical symptoms, often being diagnosed accidentally, which allows considering elongation of the LI as a variation of a norm in such cases. However, in most children dolichosigmoid leads to functional and organic disorders of the lower LI<sup>6</sup>. It is accompanied by a complex of sufficiently expressed clinical symptoms, including intractable chronic constipation (CC), abdominal pain and signs of chronic intoxication.

Depending on the severity of clinical and radiological symptoms, we distinguish between compensated, subcompensated and decompensated stages of congenital elongation of the sigmoid colon. During the initial stage constipations occur sporadically. Once in a rare while the patient experiences short-term abdominal pains (primarily in the left iliac region) and tympanites. The child's condition improves after defecation. The subcompensated form of dolichosigmoid is characterized by a more intractable constipation. Children may not have an independent stool for 2–3 days. Abdominal pain and tympanites are very common. A hard-sigmoid colon filled with fecal matter is palpable in the left lower abdomen. The most intractable constipations develop at the stage of decompensation. In such cases, children have a very weak urge to defecate, bowel evacuation is only possible after the administration of a cleansing enema. Children suffer from a severe abdominal pain, vomiting. Many develop encopresis due to the decreased tone of the distended sigmoid colon and rectum.

Children with the decompensated course of CC demonstrate more pronounced signs of chronic intoxication: weakness, rapid fatigue, skin pallor, headache, periorbital cyanosis. At this stage of CC against the background of dolichosigmoid, there is a high risk of intestinal obstruction. That is, over time, compensatory mechanisms of LI decrease. Y.S. Zimmerman believes that dolichosigmoid causes constipation and constipation contributes to the development of dolichosigmoid, which creates a vicious circle as a result.

---

<sup>4</sup> Borowitz S.M., Cox D.J. Treatment of childhood constipation by primary care physicians: efficacy and predictors of outcome. *Pediatrics*. 2005. Vol.115, № 4. P:873. DOI: 10.1542/peds.2004-0537.

<sup>5</sup> Боднар Г.Б., Боднар Б.М. Принцип FP в корекції дисинхронозу моторноевакуаторної функції кишечника в дітей. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14. № 1. С. 48–49. DOI: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165519.

<sup>6</sup> Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample / N.J. Talley. *Am J Gastroenterol*. 2003. Vol. 98. № 5. P. 1107. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07465.x.

A.I. Lenyushkin (1999) calls dolichosigmoid a “progenitor of pathology”, a particular background for the development of clinical pathology. Therefore, CC against the background of dolichosigmoid disrupts the child’s adaptation, significantly affecting the quality of life, and having an adverse effect on the growth and development of the child’s body<sup>7</sup>.

### 1. Material and methods

The objective of the work is to study the specifics of tissue immunity and intestinal microbiocenosis, depending on the stages of CC due to the congenital elongation of the sigmoid colon (CESC) in children.

We examined 109 children with CC against the background of dolichosigmoid, who were taking in-patient treatment at pediatric surgery and gastroenterology departments of Chernivtsi City Clinical Children’s Hospital, alongside with 40 generally healthy children. CESC (dolichosigmoid) was diagnosed based on irrigographic examination, which was conducted for all children at admission in order to study anatomical and physiological condition of the LI.

Children with dolichosigmoid were divided into groups according to the stage of CC established on the basis of commonly-accepted criteria. Group 1 consisted of 39 children (35.8%) with the compensated stage of CC, their stool frequency was once every 2–3 days (average stool retention was  $2.5 \pm 0.5$  days); a characteristic clinical sign for patients in this group was the feeling of incomplete bowel evacuation (23 children (59.0%)). Most patients (56.2%) had tympanites and abdominal pain that would disappear in 7 (19.9%) patients or increase in 12 (30.8%) after defecation. Group 2 consisted of children with the subcompensated stage of CC against the background of dolichosigmoid (36 children (33.0%)). For children in the second group a 3–5-day stool retention (an average of  $4.3 \pm 0.6$  days) was common, at that the necessity to take laxatives or have a cleansing enema was registered in 47.2% of patients with this stage of CC. Patients in this group suffered from: abdominal pain (88.9%), tympanites (94.4%), painful defecation (41.7%), and extraintestinal signs of constipation (27.8%). The most intractable constipation was observed in children of group 3 with the decompensated stage of CC (34 children (31.2%)). Most patients from this group had a very weak urge to defecate, bowel evacuation occurred only after a cleansing enema in 91.2% of patients. Children suffered from a severe abdominal pain (88.2%), vomiting (61.8%), 18 children (52.9%) were diagnosed with encopresis, often showing signs of chronic intoxication (weakness, rapid fatigue, pallor, headache).

---

<sup>7</sup> Боднар Г.Б., Боднар Б.М. Принцип ФР в корекції дисинхронозу моторноєвакуаторної функції кишечника в дітей. *Здоров’я дитини*. 2019. Т. 14. № 1. С. 48–52. DOI: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165519.

The condition of microbiocenosis of the LI was determined as a result of microbiological examination of stool culture in differential diagnostic mediums under the certain incubation conditions with further microscopic evaluation. The quantitative composition LI microflora in 1g of faeces was determined based on the number of colonies, which had grown in the corresponding nutrient media, and expressed in colony-forming units (CFU). The severity of intestinal dysbiosis was determined using the classification suggested by I.B. Kuvaeva and K.S. Ladodo (1991). The received data were compared to the results of microbial landscape in the LI lumen of the control group.

Coprological examination of faeces that included finding the pH value in the LI environment was conducted upon admission to hospital pursuant to a standard procedure, with stool pH being determined using a pH meter. Also, the concentration of secretory immunoglobulin A (sIgA) in coprofiltrates was studied in all children to determine the condition of the LI tissue immunity by means of radial immunodiffusion in the gel using the method of Manchini.

Statistical processing of the received results was performed using the commonly-accepted methods of variation statistics. The standard PC "Statistica 5.0" software package for Windows XP was used for that. Mean value of each indicator was evaluated ( $M$ ), alongside with mean errors ( $m$ ). Student's t-test ( $t$ ) was used for making comparisons and finding the difference significance levels in samples with quantitative indicators. The difference between the compared values was considered significant at  $p < 0.05$ .

## **2. Results of research and their discussion**

Microbiological examination of faeces in all children with CC against the background of CESC showed that LI dysbiosis was characteristic of those patients. Thus, we were able to diagnose the normal composition of the LI microflora in only 6 ( $5.5 \pm 1.3\%$ ) children, however it should be noted that these patients had CESC with the compensated and subcompensated stages of CC.

Microbial composition disorder was found in the remaining patients – 103 children ( $94.5 \pm 3.3\%$ ), including all the children with the decompensated CC (34 (100%)) (Table 1).

The microflora of the LI contents in children with CESC (dolichosigmoid) was characterized by the elimination of enterococci from the biotope; contamination of LI lumen with pathogenic (enterotoxigenic *Escherichia*) and potentially pathogenic (bacteria of the *Enterobacter*, *Citrobacter*, *Proteus* geni) enterobacteria, hay bacillus and yeast-like *Candida* fungi.

We have found that children with dolichosigmoid have a significant deficiency of the most physiologically useful autochthonous obligate anaerobic bifidobacteria and lactobacteria in the lumen of the LI depending on the progression of the pathological process, increase in the population

level, coefficient of quantitative dominance and quantitative polydominance of the potentially pathogenic bacteria of the Bacteroides, Peptococcus, Staphylococcus geni.

The above microorganisms contaminating the lumen of LI in children with dolichosigmoid persist in a moderate and high population levels and have a moderate coefficient of quantitative dominance and quantitative polydominance.

Table 1

**Microbiological Examination of the Content of the Large Intestine Lumen in Children with Chronic Constipation Having Congenital Large Colon Abnormalities**

Microbiocenosis indicators	Children with compensated constipation (n = 39)		Children with subcompensated constipation (n = 36)		Children with decompensated constipation (n = 34)		Generally healthy children (n = 40)	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Normal flora	3	10.3	3	8.3	0	–	29	72.5
Stage 1 dysbacteriosis	18	46.2	12	33.3	8	23.5	7	17.5
Stage 2 dysbacteriosis	13	33.3	13	36.1	11	32.4	4	10.0
Stage 3 dysbacteriosis	5	12.8	7	19.4	12	35.3	0	–
Stage 4 dysbacteriosis	0	0	1	2.8	3	5.9	0	–

While studying tissue immunity indicators we have found a decrease in the level of secretory immunoglobulin A concentration in coprofiltrates of children with CESC (Table 2). The analysis of secretory immunoglobulin A levels in coprofiltrates of the examined children showed a significant decrease in the concentration of sIgA – 1.3 times lower in patients with CESC ( $p < 0.05$ ) as compared to children from the control group. The level of secretory immunoglobulin concentration in children with CC against the background of CESC was dependent on the stage. In children with the compensated stage of CC, the level of secretory immunoglobulin A was, on average, lower by 1.7% as compared to the children in the control group, but it was 8.5% higher than in children with the decompensated stage of CC.

Table 2

**Results of Secretory Immunoglobulin a Coprofiltrates Test  
in Patients with Chronic Constipation Having  
Congenital Large Colon Abnormalities**

<b>Indicator</b>	<b>Children with the compensated constipation (n = 39)</b>	<b>Children with the subcompensated constipation (n = 36)</b>	<b>Children with the decompensated constipation (n = 34)</b>	<b>Generally healthy children (n = 40)</b>
sIgA, mg/l	117,0 ± 12.8*	110.7 ± 10.9*	102.6 ± 50.0*	129.3 ± 10.7

Note: \* – difference from the control group is statistically significant ( $p < 0.05$ )

pH value of the LI environment is one of the main values in a coprological examination of faeces. The analysis of the pH value of coprofiltrates in children with CESC showed a significant shift in the alkaline direction (7.78) as compared to the values of children in the control group (Table 3) (6.21).

Table 3

**Faeces pH Level in Patients with Chronic Constipation  
Having Congenital Large Colon Abnormalities**

<b>Indicator</b>	<b>Children with compensated constipation (n = 39)</b>	<b>Children with subcompensated constipation (n = 36)</b>	<b>Children with decompensated constipation (n = 34)</b>	<b>Generally healthy children (n = 40)</b>
pH	7.2 ± 0,2	7.6 ± 0.2**	7.9 ± 0.6*	6.8 ± 1.1

Note: \* – difference from the control group is statistically significant ( $p < 0.05$ );  
\*\* – difference from the control group of children with the decompensated stage is significant ( $p < 0.05$ )

Faeces pH values of children from groups with the compensated, subcompensated, and decompensated stages of CC were significantly different from those of the control group ( $p < 0.05$ ). However, it should be noted that the average pH of faeces in children with the compensated stage was close to that of the control group ( $p > 0.05$ ).

Evaluation of the pH level of faeces, depending on the stage of CC, showed a shift in the pH level towards the alkaline direction in children with the sub- and decompensated stages by  $7.6 \pm 0.2$  and  $7.9 \pm 0.6$ , respectively, indicating a tendency to boost fermentation and putrefaction processes in the LI among patients of these groups.

In the course of correlation analysis, it was revealed that the sIg A value largely depends on the level of indigenous flora. Thus, the correlation coefficient

for bifidobacteria makes  $r = +0.53$ , for lactobacteria  $r = +0.67$  with  $p < 0.05$ , which showed direct dependence of sIg A levels on the level of indigenous flora. Furthermore, we have established a connection between the level of sIg A and the quantity of certain potentially pathogenic flora agents: for *Escherichia coli*  $r = -0.21$ , which presumes inverse dependence on the number of *Escherichia coli*. We have not found any correlation dependence on other microorganisms in our research. A decrease in bifidobacteria and lactobacteria causes the deficiency of secretory Ig A, which in turn causes an increase in the permeability of the epithelial barrier of the intestine, trophicity impairment of the LI wall tissues, significant changes in tissue immunity, the development of transient immunodeficiency, and launches the inflammatory process in the LI, which is one of the most significant risk factors for the development of CC decompensation against the background of CESC and the occurrence of complications. The revealed correlation relationship allowed assuming that the level of secretory immunoglobulin A in coprofiltrates of children can be indicative of dysbiotic changes in the bowels, i. e. this indicator may be an additional marker of dysbacteriosis and CC decompensation.

Therefore, finding stool pH and sIg A values in coprofiltrates using a non-invasive method of diagnosis makes it possible to assess the condition of tissue immunity and microbiocenosis of the bowels, and trace transformation of the compensated stage into the sub- and decompensated stages, which allows identifying the risk group as to the development of adverse effects of dolichosigmoid, taking measures to prevent the progression of the pathological process and the development of complications. These indicators can be used as additional diagnostic criteria with a detailed algorithm intended for doctors of different specialties to be subsequently developed for differential diagnostics of CC in children.

An important role in the complex chain of interconnected processes and numerous specialized systems to ensure the stability of the internal environment of the body belongs to the immune system, in close functional connection with which are the local non-specific body protection factors – lysozyme.

Lysozyme prevents free radical oxidation, participates in the regulation of immune and metabolic processes, alongside with antihistamine, anti-acid, antitoxic processes; it is a common element of the systems responsible for the membrane-stabilizing effect. In addition, lysozyme prevents penetration of foreign agents into the internal environment of the body by stimulating phagocytosis, it promotes antigen recognition, enhances the cooperative functions of T-lymphocytes populations, bacteriolytic and anti-adhesive properties of sIgA.

Finding lysozyme levels in various biological substrates belongs to the category of high sensitivity tests, reflecting the activity of inflammatory process and the status of the immunobiological response of the body, which

allows using them as an additional criterion in diagnosing and forecasting the development of various diseases. Taking into consideration high sensitivity of lysozyme to changes in the functional status of the large intestine, we have studied their levels in coprofiltrates as immunological markers.

The levels of lysozyme tended to decrease in 77 ( $70.64 \pm 4.36\%$ ) children, and to increase in 32 ( $29.36 \pm 4.36\%$ ); we have not found a single case, where this indicator would reach the values of healthy children. In general, children with dolichosigmoid would typically show a decrease in the levels of lysozyme in coprofiltrates by 1.24 times as compared to the generally healthy children (Table 4).

Table 4

**Mucosal Immunity Indicators (Lysozyme) in Children with Chronic Constipation Due to the Congenital Elongation of the Large Intestine**

Indicator	Main group	Reference group
Lysozyme, mcg/ml	$1.01 \pm 0.01^*$	$1.26 \pm 0.01$

Note: \* – probable difference,  $p < 0.001$

Such a level of local protective factors in the coprofiltrate obviously reflects an increase in the inflammatory response in the colon of children with CC due to dolichosigmoid.

An equally important section of the work was dedicated to the evaluation of results of examination of fecal immunological markers depending on the stage of clinical course in children from the main group.

Lysozyme levels tended to increase and were likely ( $p < 0.05$ ) to exceed the values of healthy children. Such a level of local protection factor in the coprofiltrate obviously reflects the absence or reduction of the inflammatory response in the colon (table 5).

Table 5

**Characteristics of The Immunological Marker of the Functional Status of the Colon in Children with the Compensated Stage of Chronic Constipation Due to the Congenital Elongation of the Sigmoid Colon**

Indicators	Children with the compensated Stage	Generally healthy children
Lysozyme, mcg/ml	$1.31 \pm 0.02^*$	$1.26 \pm 0.01$

Note: \* – probable difference,  $p < 0.05$

Findings of the examination of immunological markers of the functional status of the colon in children with the subcompensated course of dolichosigmoid are shown in Table 6.



Table 6

**Characteristics of Immunological Markers of the Functional Status of the Large Intestine in Children with the Subcompensated Stage of Chronic Constipation Due to the Congenital Elongation of the Sigmoid Colon**

<b>Indicators</b>	<b>Children with the sub-compensated course</b>	<b>Generally healthy children</b>
Lysozyme, mcg/ml	1.10 ± 0.02*	1.26 ± 0.01

Note: \* – probable difference,  $p < 0.001$

The presented findings of the examination testify to the obvious change in the nonspecific (lysozyme) factors of body resistance in children with CC caused by dolichosigmoid as the pathological process progresses.

All patients (100.0%) with the decompensated stage of dolichosigmoid have shown total decrease in immunological markers of the mucosal component status of the immune system (Table 7). Levels of coprofiltrate lysozyme were 1.3 times lower.

Table 7

**Characteristics of Immunological Markers of the Functional Status of the Large Intestine in Children with the Decompensated Stage of Chronic Constipation Due to the Congenital Elongation of the Sigmoid Colon**

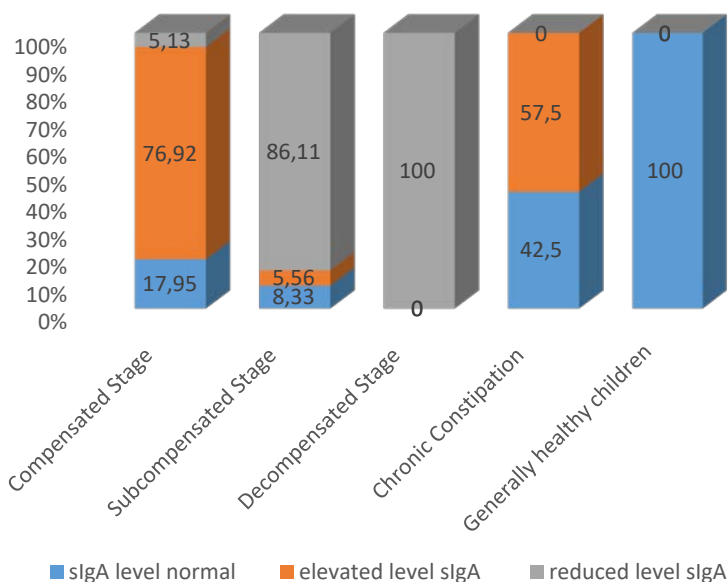
<b>Indicators</b>	<b>Children with the de-compensated course</b>	<b>Generally healthy children</b>
Lysozyme, mcg/ml	0.94 ± 0.01*	1.26 ± 0.01

Note: \* – probable difference,  $p < 0.001$

While analyzing the dynamics of immunological markers of the mucosal component status of the immune system in children with chronic organic constipation due to the congenital elongation of the sigmoid colon, we have found that the dynamics towards the reduction is typical of the sIgA levels as the pathological process progresses (Fig. 1).

Therefore, at the initial stages of chronic constipation caused by dolichosigmoid, with the preserved compensatory capacity of the body we can observe mobilization of the immune system, which is revealed through the increased levels of sIgA in coprofiltrates. As the pathological process progresses, the compensatory capacity decreases, and in that event, normalization of the sIgA levels, in our opinion, should be considered as a factor indicating the exhaustion of compensatory mechanisms. This is proven by further decline dynamics during the decompensated stage of the

course, when values become critical in most cases decreasing by 2.6 times as compared to the values of the generally healthy children.



**Fig. 1. The Dynamics of Levels of Secretory Immunoglobulin A in the Coprofiltrates of Children with the Progression of Chronic Constipation Due to the Congenital Elongation of the Sigmoid Colon**

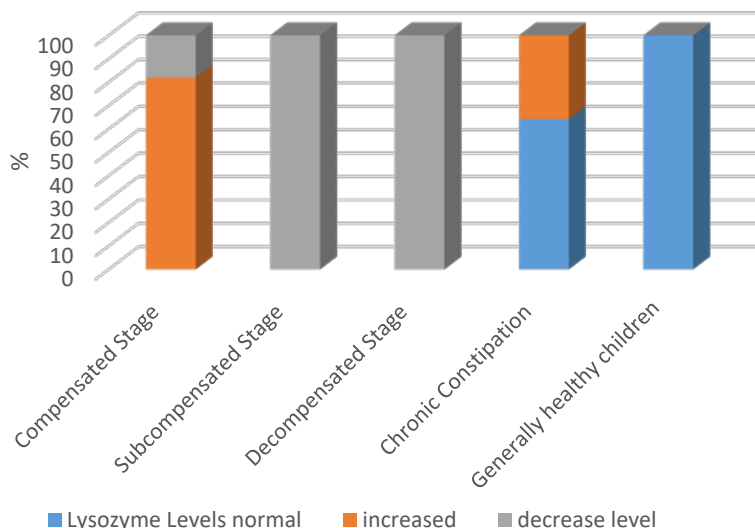
A similar trend can be observed in the dynamics of changes in lysozyme levels in coprofiltrates of children from the main group depending on the stage of the clinical course (Fig. 2).

While analyzing the findings, it's worth mentioning the fact that lysozyme levels, which would be close to the values of generally healthy children, have not been found in patients from the main group, which, in our opinion, may indicate that the line between compensatory and decompensatory capacity of the child's body is very subtle.

The findings testify to the development of secondary local immunity deficiency in children with CC due to dolichosigmoid as the pathological processes.

It can be assumed that insufficient formation of sIgA and lysozyme in the colon of children with CC due to the congenital elongation of the sigmoid colon, combined with the disruption of the parietal mucous layer, contributes to maintaining inflammatory changes in the colon, slowing down the

motility, which, in turn, deepens the impairment of the digestive, buffer, protective functions of the paraepithelial layer of the colon and causes organic disorders in all layers of the large intestine.



**Fig. 2. The Dynamics of Changes in Lysozyme Levels in Coprofiltrates of Children with the Progression of Chronic Constipation Due to the Congenital Elongation of the Sigmoid Colon**

As a result of analyzing the findings we have received excellent indicators of the levels of fecal immunological markers of the functional state of the large intestine, depending on the presence of signs of nonspecific ulcerative colitis in children (Table 7).

Table 7

**Indicators of the Mucosal Component of the Immune System in Children with Chronic Constipation Due to the Congenital Elongation of the Sigmoid Colon**

Indicators	Children with dolichosigmoid	
	with signs of colitis	without signs of colitis
sIgA, mg/l	101.9 ± 6,98*	180.4 ± 9.3
Lysozyme, mcg/ml	0.98 ± 0.04*	1.23 ± 0.02

None: \* – probable difference as compared to values of Subgroup V, p < 0.001

The findings show that the decline in non-specific and specific resistance factors in children with CC due to the congenital elongation of the sigmoid colon enhances the development of such a serious complication as nonspecific non-ulcerative colitis, which significantly complicates the underlying disease and causes decompensation.

Therefore, finding sIgA and lysozyme levels in coprofiltrates of patients with CC due to the congenital elongation of the sigmoid colon at early stages of the disease allows predicting the course of the disease and choosing optimal patient treatment tactics. Normalization of sIgA levels in the coprofiltrate during the subcompensated stage indicates the exhaustion of compensatory mechanisms of the child's body and this fact should be considered at stages as a marginal indicator of the onset of decompensation.

## **CONCLUSIONS**

Chronic constipation in children against the background of CESC, is accompanied by changes in the microbiocenosis of the large intestine lumen and tissue immunity, reflecting the stages in 94.5%.

The choice of efficient conservative therapy in children with dolichosigmoid should be based on the results of a comprehensive examination of patients, which must include microbiological, biochemical analysis of faeces, as well as finding the level of secretory immunoglobulin A in coprofiltrates.

Children with CESC show a decrease in sIgA levels in coprofiltrates by 1.3, decrease in Lysozyme levels in coprofiltrates by 1.24 times as compared to the generally healthy children, which indicates the deficiency of mucosal immunity and contributes to the persistence and development of dysbiotic disorders in the bowels, progression of decompensation, and is directly and closely connected with the severity of constipation in children with CESC.

## **SUMMARY**

CC for children on a background dolichosigmoid, in 94.5 % accompanied by the changes of microbiocenosis of colon and local immunity, that represent the stages of motion. To our opinion children have a choice of effective conservative therapy on a background dolichosigmoid, must be based on the results of complex inspection of patients, that must include the microbiological, biochemical analysis of excrement, and also determination of level of secretory immunoglobulin A and Lysozyme levels in coprofiltrats.

## **REFERENCES**

1. Белоусова О.Ю., Казарян Л.В. Функціональні гастроінтестинальні розлади в дітей раннього віку: лікувати, спостерігати чи корегувати? *Здоров'я дитини*. 2020. Т. 15, №. 1. С. 24–29. DOI: 10.22141/2224-0551.15.1.2020.196754.

2. Боднар Г.Б., Боднар Б.М. Принцип ФР в корекції дисинхронозу моторноевакуаторної функції кишечника в дітей. *Здоров'я дитини*. 2019. Т. 14. № 1. С. 48–52. DOI: 10.22141/2224-0551.14.0.2019.165519.

3. Николаева С.В., Горелов А.В. Лечение и профилактика функциональных запоров у детей. *Трудный пациент*. 2019. Т. 17. № 1–2. С. 37–41.

4. Borowitz S.M., Cox D.J. Treatment of childhood constipation by primary care physicians: efficacy and predictors of outcome. *Pediatrics*. 2005. Vol. 115. № 4. P:873–877. DOI: 10.1542/peds.2004-0537.

5. Risk factors for chronic constipation based on a general practice sample / N.J. Talley et al. *Am J Gastroenterol*. 2003. Vol. 98, № 5. P. 1107–1111. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2003.07465.x.

**Information about authors:**

**Bodnar G. B.,**

Professor, MD,

Professor of the Department of Pediatrics and Medical Genetics  
Higher State Educational Establishment of Ukraine

“Bukovinian State Medical University”

36/1, O. Gonchara str., Chernivtsi, 58001, Ukraine

**Bodnar B. M.,**

Professor, MD,

Professor of the Department of Pediatric Surgery and ENT Diseases  
Higher State Educational Establishment of Ukraine

“Bukovinian State Medical University”

36/1, O. Gonchara str., Chernivtsi, 58001, Ukraine

## АНАЛІЗ ДЕЯКИХ ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ХВОРИХ З НЕДИФЕРЕНЦІЙОВАНОЮ ДИСПЛАЗІЄЮ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ

Войтів Я. Ю.

### ВСТУП

Незважаючи на суттєвий прогрес у вивченні причин, патогенезу, постійне вдосконалення техніки операцій, методів діагностики й лікування, проблема післяопераційних ускладнень в абдомінальній хірургії залишаються далекими від остаточного вирішення.

Неспроможність швів анастомозів порожнистих органів травлення є одним з найважчих ускладнень в абдомінальній хірургії. Частота виникнення таких ускладнень, за даними різних авторів, досягає 2–8,1% при тонкокишкових анастомозах, 3,8–14,6% при операціях на товстій кишці<sup>1</sup>. Розвиток неспроможності анастомозів супроводжується летальністю 14–21,7%<sup>2</sup>, у випадку розвитку розповсюдженого перитоніту, абдомінального сепсису летальність зростає до 43–82,9%<sup>3</sup>. До цього часу в хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку неспроможності швів й алгоритм хірургічної тактики у випадку розвитку цих ускладнень.

Попри вдосконалення наявних методик і напрацювання нових хірургічних технологій, кишкові нориці є важким ускладненням, яке становить реальну загрозу для життя пацієнта. Відсутність єдиної класифікації, чіткого алгоритму хірургічного лікування й мультивекторність патологічного процесу створюють великі проблеми як для хірурга, так і для хворого. До цього часу в хірургічній спільноті немає єдиної точки зору на причини розвитку кишкових ускладнень і хірургічної тактики в таких випадках.

Частота виникнення кишкових нориць становить 1–2% від усіх абдомінальних операцій, але вони створюють багато проблем як із хірургічної точки зору, так і з точки зору лікування самого хворого<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Неспроможність кишкових анастомозів / В.В. Бойко та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2013. № 6(63). С. 5–8.

<sup>2</sup> Redo coloanal anastomosis: a retrospective study of 66 patients / S. Pitel et al. *Ann Surg*. 2012. № 256(5). С. 806–811.

<sup>3</sup> Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies / Z. de Sharonne et al. *Int. J. Colorectal Dis*. 2012. № 27. С. 843–853.

<sup>4</sup> Enterocutaneous fistula complicating trauma laparotomy: A major resource burden / P.G.R. Teixeira et al. *Am Surg*. 2009. № 75(1) С. 30–32.

Незважаючи на те що роль регенераційних процесів у формуванні міжкишкових анастомозів є безсумнівною<sup>5</sup>, наукових публікацій і досліджень на сучасному методичному рівні на цю тему недостатньо. Необхідне поглиблене вивчення механізмів репаративної регенерації в ділянці анастомозу й можливостей стимуляції регенераційних процесів, адекватного відновлення морфофункціональних характеристик анастомозованих органів травлення.

У вітчизняних і закордонних літературних джерелах практично відсутні публікації про роль патології обміну сполучної тканини в розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення й розвитку кишкових нориць.

Більшість із відомих порушень обміну сполучної тканини можна характеризувати як дисплазію, яка є вродженою особливістю конституції або патологією з різноманітними клінічними проявами. Дисплазію сполучної тканини класифікують на диференційовану (далі – ДСТ) і недиференційовану (НДСТ)<sup>6</sup>. Перша характеризується відомим типом успадкування, чітко окресленою клінічною картиною, а в ряді випадків – установленим і добре вивченим генним або біохімічним дефектом. Найбільш поширеними представниками цієї групи є синдроми Марфана, Елерса – Данло, Альпорта, недосконалий остеогенез. Ці хвороби належать до групи спадкових захворювань колагену – колагенопатій. Недиференційовані дисплазії сполучної тканини (далі – НДСТ) діагностують тоді, коли в пацієнта набір фенотипових ознак не вкладається в жодне диференційоване захворювання.

Дані про поширеність НДСТ суперечливі, що пов'язано з різними класифікаційними й діагностичними підходами. Низка авторів відзначає, що рівень поширеності дисплазії сполучної тканини співвідноситься з частотою основних соціально значущих неінфекційних захворювань і становить, за різними літературними даними, від 20 до 80%<sup>7</sup>.

Для діагностики НДСТ необхідний комплексний підхід із використанням клінічно-генеалогічних методів, ретельного збору анамнезу хвороби й життя пацієнта, обстеження пацієнта й членів його сім'ї з використанням лабораторно-інструментальних і молекулярно-генетичних методів діагностики. Проте на початковому етапі діагностики пацієнтів із патологією сполучної тканини можна виявити за зовнішніми фенотипічними ознаками.

---

<sup>5</sup> Nutrition and management of enterocutaneous fistula / D. Lloyd et al. Br J Surg. 2006. № 93(9). С. 1045–1055. DOI: 10.1002/bjs.5396.

<sup>6</sup> Кадурина Т.Ю., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Санкт-Петербург : ЭЛБИ, 2009. 714 с.

<sup>7</sup> Нечаева Г.Ю., Мартынов А.Ю. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к диагностике и лечению. Ставрополь : МИА, 2017. 399 с.

# 1. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку неспроможності швів анастомозів порожнистих органів травлення

Згідно з літературними даними серед факторів ризику розвитку неспроможності швів є порушення мікроциркуляції в ділянці анастомозу, порушення регенерації тканини, інфекція, підвищення внутрішньокишкового тиску, зміни реологічних властивостей крові, грубі порушення гомеостазу тощо<sup>8</sup>. Окремою групою факторів ризику є тактичні й технічні помилки у формуванні анастомозів. До тактичних помилок можна віднести формування анастомозів в умовах поширеного гнійного перитоніту, кишкової непрохідності, порушення мезентеріального кровообігу, за декомпенсованої супутньої патології, а також необґрунтовану відмову від методів захисту анастомозу. Технічними помилками слід вважати порушення в разі мобілізації, натяг в ділянці анастомозу, відсутність прецизійної адаптації країв рани, помилки вибору шовного матеріалу, порушення принципів використання сучасних шивних апаратів.

Метою нашого дослідження було поліпшення результатів лікування хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення шляхом визначення ролі НДСТ у розвитку цього ускладнення, оцінювання поширеності й напрацювання інформативних критеріїв діагностики дисплазії сполучної тканини.

Об'єктом ретро- й проспективного дослідження були 32 хворих з різною хірургічною патологією, які лікувались у Державній установі «Національний інститут хірургії та трансплантології імені О.О. Шалімова» (далі – НІХТ), і 40 практично здорових людей (група контролю), співставних за віком і статтю з досліджуваними. З-поміж 32 хворих дослідної групи чоловіків було 14, жінок – 18. Вік хворих – від 32 до 69 років, середній вік –  $49,3 \pm 7,18$  року. Усім хворим робили комплексне обстеження, що включало загальноклінічні, спеціальні лабораторні й інструментальні методи дослідження. Зі спеціальних лабораторних досліджень використовували визначення вмісту прокальцитоніну сироватки крові та С-реактивного білку. Для оцінювання стану метаболізму сполучної тканини вивчали вміст у сироватці крові вільного оксипроліну. Дослідження метаболізму оксипроліну проводилося методом L. Bergman і R. Loxley (1969). Рівень глікозаміногліканів у сечі визначали за допомогою методу ЦПХ преципітації в перерахунку на грам креатиніну (1991). Забір матеріалу (кров, сеча) у дослідній групі проводився після

---

<sup>8</sup> Manu L. N., Malbrain G. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: A multicenter epidemiological study. *Crit Care Med.* 2005. № 33. С. 315–322.



ліквідації явищ перитоніту за відсутності ознак системної запальної реакції, яку кількісно оцінювали за рівнем прокальцитоніну та С-реактивного білку.

Для проведення комплексного патоморфологічного дослідження матеріал (стінка кишки, аневроз) фіксувався в 10%-му розчині нейтрального забуферованого формаліну (рН 7,4) протягом 36–48 годин. Після фіксації за стандартною методикою проводили препарати за допомогою гістопроектора Thermo scientific Excelsior AS, заливали в парафінові блоки, з яких на ротаційному мікротомі HM 325 (Thermo Shandon, Англія) виготовляли серійні гістологічні зрізи завтовшки 3–4 мкм, які потім забарвлювали гематоксиліном й еозинном, пікрофуксином за ван Гізоном, за Массоном (Masson Trichrome Kit 87019), проводилася PAS-реакція.

У всіх досліджуваних групах було виконано імуногістохімічне дослідження (далі – ІГХД) для оцінки особливостей і властивостей сполучної тканини. Отримані зрізи поміщалися на адгезивні скельця Super Frost Plus (Menzel, Німеччина). Потім проводили інкубацію з первинними антитілами згідно з інструкціями фірм-виробників. Застосовано систему детекції MasterPolymerPlusDetectionSystem (Peroxidase), хромоген ДАБ (діамінобензидин) (Masterdiagnostica (Гранада, Іспанія)). ІГХД проведено з такими маркерами (Thermo Scientific (США)): моноклональними антитілами (МАТ) до Collagen IV (clone CIV22),  $\alpha$ -гладком'язового актину  $\alpha$ -SMA (clone CIV22). Оцінювання експресії маркерів проводилося згідно з наявністю характерного коричневого забарвлення клітин різного ступені інтенсивності за візуально-аналоговою шкалою. Інтенсивність експресії оцінювали від «0» (відсутня) до «+++» (виражена).

Статистична обробка результатів досліджень проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (2017) і програми для статистичної обробки Statgraphics Professional 16.0.03. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Ст'юдента для нормально розподілених вибірок і критерій Уїлкоксона – Манна – Уїтні для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро – Вілкі. Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом.

У досліджуваній групі пацієнтів з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення, що лікувались у клініці, більшість (66,7%) становили хворі, оперовані в інших лікувальних закладах України, котрі поступили у НІХТ з метою визначення тактики й проведення подальшого лікування. У клініку НІХТ пацієнти госпіталізовувалися з такими діагнозами: тонко-, товстокишкові

нориці (12), ілео-, колостоми (8), абсцеси, інфільтрати черевної порожнини (5), заочеревинна флегмона(2).

Після дообстеження й передопераційної підготовки здебільшого виконувалися реконструктивні операційні втручання, які проводились у відділі хірургії шлунково-кишкового тракту. Під час вивчення результатів операцій, проведених у нашій клініці (n=3160), виявлено, що неспроможність виникла в 14 випадках, що становить 0,38%. Звертає на себе увагу, що більша кількість ускладнень (64,2%) виникла після планових втручань, що можна пояснити переважно плановим контингентом наших хворих. Структуру неспроможності швів анастомозів за захворюваннями, з приводу яких виконана первинна операція в нашій клініці, відображено в таблиці 1.

Таблиця 1

**Структура досліджуваної групи хворих з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення після операцій, проведених у відділі хірургії шлунково-кишкового тракту (n=3160)**

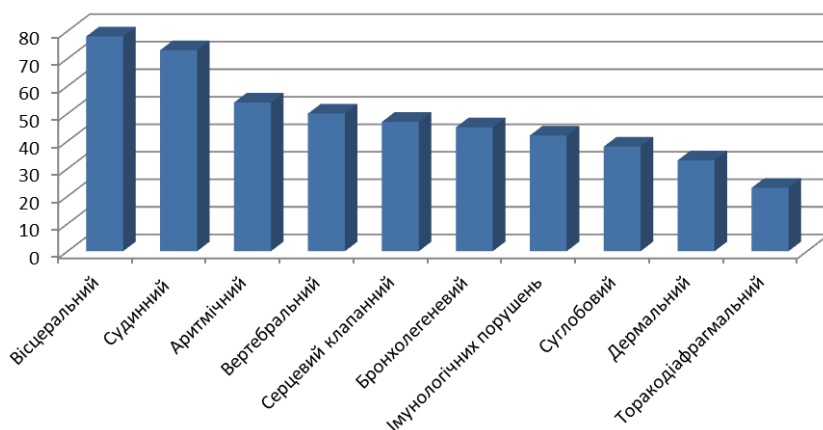
<b>За захворювання, з приводу якого виконано первинну операцію</b>	<b>Кількість неспроможностей анастомозів</b>	<b>Всього</b>
Мезентеріальний тромбоз (сегментарний)	2	14 (0, 44%)
Перфорація дванадцятипалої кишки (далі – ДПК)	2	
Виразка ДПК, ускладнена кровотечею	1	
Дивертикули стравоходу	2	
Рак підшлункової залози	2	
Рак шлунка	1	
Рак стравоходу	2	
Рак ободової та прямої кишок	2	

В обстежених нами пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення ознаки НДСТ виявлено у 25 (78,1%) пацієнтів. Найчастіше траплялися такі фенотипічні синдроми НДСТ (рис. 1):

1) вісцеральний синдром (птоз органів травлення, органів малого таза, нефроптоз, дискінезії порожнистих органів травлення, дуоденогастральний і гастроєзофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок) –78,1 %;

2) судинний синдром (ураження артерій еластичного, м'язового та змішаного типів: аневризми, патологічна звивистість артерій; ураження

вен: патологічна звивистість, варикозне розширення вен верхніх і нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варікоцеле; телеангіоектазії) – 73,8%;



**Рис. 1. Фенотипічні синдроми НДСТ у хворих із неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення (%)**

3) аритмічний синдром (шлуночкова екстрасистолія різних градацій; передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція водія ритму; атріовентрикулярна та внутрішньошлуночкові блокади; синдром подовження інтервалу QT) – 54,7%;

4) вертебральний синдром (остеохондроз хребта, нестабільність, міжхребцеві грижі, вертебробазилярна недостатність; спондилолітез) – 50%;

5) серцевий клапанний синдром (ізольовані й комбіновані пролапси клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанів) – 47,6%;

6) бронхолегеневий синдром (трахеобронхіальна дискінезія, трахеобронхомегалії, вентиляційні порушення: обструктивні, рестриктивні, змішані) – 38 %;

7) синдром імунологічних порушень (алергічний синдром, синдром імунодефіциту, аутоімунний синдром) – 38%;

8) синдром патології суглобів (гіпермобільність суглобів за P. Beighton, клишоногість, плоскостопість поздовжня, поперечна) – 38%;

9) синдром патології органу зору (міопія, астигматизм, страбізм, ністагм, відшарування сітківки) – 35,7%;

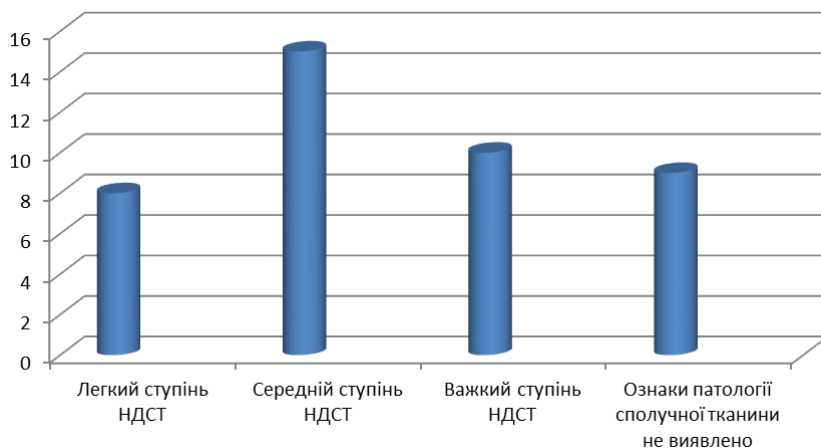
10) дермальний синдром (тонка, легко ранима шкіра, атрофічні стрії, підвищена розтяжність шкіри, рубці у вигляді папіросного паперу або з утворенням грубої рубцевої тканини, келоїдні рубці) – 33,3%;

11) торакодіафрагмальний синдром (астенічна форма грудної клітки, деформації грудної клітки, деформації хребта, зміни стояння й екскурсії діафрагми) – 23,8%.

НДСТ діагностували за напрацьованою методикою (патент на корисну модель №120158 UA), яка містить оцінювання найбільш інформаційних фенотипічних і вісцеральних й ультразвукографічних ознак патології сполучної тканини<sup>9</sup>.

Ступінь дисплазії оцінювали за оригінальною клінічною скринінг-шкалою, напрацьованою на основі таблиці критеріїв вираженості дисплазії сполучної тканини за Т. Ю. Смольною (2003). Оцінювали наявність фенотипічних і вісцеральних ознак патології сполучної тканини, які розділяють на малі (1 бал), середні (2 бали) та великі (3 бали). Сума балів до 8 відповідає легкому ступеню тяжкості (незначна НДСТ); від 9 до 16 – середньому ступеню тяжкості (помірна); від 17 і більше – тяжкому ступеню (виражена НДСТ).

Дослідження фенотипічних ознак НДСТ у групі хворих із неспроможністю швів анастомозів показало (рис. 2), що у 8 пацієнтів (19%) – легкий ступінь НДСТ, у 15 (35,8%) – середній і, відповідно, в 10 пацієнтів (23,8%) виявлено важкий ступінь НДСТ. У 9 хворих (21,4%) ознаки патології сполучної тканини не виявлено.



**Рис. 2. Ступені тяжкості НДСТ у хворих з неспроможністю швів анастомозів**

<sup>9</sup> Patent of Ukraine № 120158 UA, IPC A61B 8/12 (2017) The method for the diagnosis of undifferentiated dysplasia of the connective tissue / Usenko O. Yu., Voitiv Y. Yu., Shcherbina S. I.; № u2017 03889; declared 04/20/2017; publ. 10/25/2017, Bull. № 20.

Рівень сироваткового оксипроліну в групі пацієнтів без фенотипічних ознак дисплазії становив  $36,9 \pm 1,6$  мкмоль/л, що практично вдвічі більше за показники контрольної групи ( $21,2 \pm 0,8$  мкмоль/л) (табл. 2). Такі зміни, очевидно, зумовлені підвищеною протеолітичною активністю в пацієнтів з неспроможністю швів анастомозів. Це підтверджує дані ряду авторів, що за неспроможності й розвитку перитоніту розвивається виражене й стійке неузгодження в системі протеїнази – інгібітори протеїназ плазми крові. Саме гіперактивація протеолітичних систем організму на фоні редукції інгібіторного потенціалу розцінюється як одна з ключових патогенетичних ланок ендогенної інтоксикації.

Під час вивчення динаміки змін показників сироваткового оксипроліну встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня глікозаміногліканів і вільного оксипроліну мали прямий кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості НДСТ. Так, за легкого ступеня НДСТ рівень сироваткового оксипроліну становив ( $46,9 \pm 2,8$ ) мкмоль/л, за середнього ступеня –  $75,2 \pm 3,2$  мкмоль/л і за важкого ступеня –  $122,1 \pm 3,6$  мкмоль/л, що практично в 6 разів перевищувало показники контрольної групи й у 3 рази – показники пацієнтів з неспроможністю швів без клінічних ознак дисплазії.

Таблиця 2

**Динаміка деяких показників метаболізму сполучної тканини у хворих із неспроможністю швів анастомозів порожнистих органів травлення залежно від ступеня вираженості НДСТ (М ± m)**

Групи обстеження	Ступені тяжкості НДСТ	Вільний оксипролін у сироватці крові (мкмоль/л)	Глікозаміноглікани у сечі (мкмоль/л)
Дослідна (n = 32)	Легкий (n = 6)	$46,9 \pm 2,8^*$	$80,94 \pm 2,8^{**}$
	середній (n = 11)	$75,2 \pm 3,2^{**}$	$105,12 \pm 3,5^{**}$
	важкий (n = 8)	$122,1 \pm 4,6^{**}$	$127,54 \pm 3,4^{**}$
	Відсутні ознаки НДСТ (n = 7)	$36,9 \pm 1,6^*$	$58,06 \pm 2,1^*$
Контрольна (n = 40)		$21,2 \pm 0,8$	$44,68 \pm 1,8$

Примітка: наведено лише статистично значущі відмінності (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01)

Під час вивчення динаміки змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено пряму кореляцію зі ступенем тяжкості НДСТ. Так, за легкого ступеня НДСТ рівень глікозаміногліканів становив

80,94 ± 2,8 мкмоль/л, що є високовірогідно, вдвічі більше за показники контрольної групи (44,68 ± 1,8). За середнього ступеня 105,12 ± 3,5 мкмоль/л і за тяжкого ступеня – 127,54 ± 3,4 мкмоль/л, що практично в тричі перевищувало показники контрольної групи та у двічі – показники пацієнтів із неспроможністю швів без клінічних ознак дисплазії.

Отже, пряма кореляція рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену й ступеня тяжкості НДСТ, яка діагностована на основі фенотипічних, вісцеральних проявів й інструментальних обстежень, може слугувати інформаційним діагностичним критерієм НДСТ і використовуватися для прогнозування розвитку й перебігу ускладнень у хворих з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення.

Аналіз у хворих з різними ступенями тяжкості НДСТ свідчить, що вираженість проявів дисплазії корелювала з важкістю й тривалістю перебігу основного захворювання. Так, у групі з середньою (22,59 ± 3,49 доби) і тяжкою дисплазією (25,12 ± 3,56 доби) середній ліжко-день перевищував показники груп без ознак дисплазії (15,43 ± 2,11) і з легким ступенем дисплазії (16,21 ± 2,61).

Перебіг і розповсюдженість перитоніту також прямо корелювали з вираженістю НДСТ. У групі хворих з легким ступенем дисплазії сполучної тканини частіше спостерігалися місцеві й відмежовані форми перитоніту (1 ступінь Мангейського індексу перитоніту (далі – МІП) – менше ніж 20 пунктів), інфільтрати, нориці. У групі з середньою вираженістю дисплазії частіше спостерігалися розповсюджені форми перитоніту (місцевий – 4, дифузний – 7, розлитий – 3), 1 ступінь МІП (10 хворих), 2 ступінь МІП (5). У групі хворих з тяжкою дисплазією були тільки розповсюджені форми перитоніту (дифузний – 1, розлитий – 5, загальний – 2) та 2-й ступінь МІП (8 хворих), 3-й ступінь МІП (1 хворий); в 1 пацієнта розвинулася заочеревинна флегмона.

Загальна летальність у дослідній групі становила 11,9%, що дещо нижче літературних даних: 14–21,7%<sup>10</sup>. У групі пацієнтів із середнім ступенем дисплазії був зафіксований 1 летальний випадок (6,7%). У групі хворих з тяжкою дисплазією були 4 летальні випадки, що становить 40%. Варто відзначити, що в 5 хворих з 2-м ступенем Мангейського індексу перитоніту (МІП 20–30 балів) і середнім ступенем дисплазії зафіксовано 1 летальний випадок (20%), що практично відповідає літературним даним (22–30%) [13]. У хворих з

---

<sup>10</sup> Мельник В.М., Пойда О.І. Хірургічна тактика при неспроможності швів міжкишкових анастомозів. *Клінічна хірургія*. 2016. № 6. С. 8–12.

аналогічним 2-м ступенем МІП у групі з тяжкою дисплазією летальність становила 37,5%, що значно перевищує дані літератури.

Це дає змогу стверджувати, що тяжчий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів, яка ускладнена розповсюдженим перитонітом, є несприятливою прогностичною ознакою й майже вдвічі (на 87,5%) збільшує частоту летальних випадків.

Таким чином, проведені дослідження свідчать: наявність дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення є обтяжувальним коморбідним фактором, що важко піддається лікуванню й супроводжується високими показниками летальності. Наявність ознак НДСТ у таких хворих необхідно враховувати під час вибору хірургічної тактики й комплексного патогенетично обґрунтованого лікування.

## **2. Роль недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку кишкових нориць**

Післяопераційні кишкові нориці становлять 75–85% усіх кишкових нориць. Післяопераційне ускладнення у вигляді нориці найчастіше розвивається після онкологічних операцій, операцій з приводу запальних захворювань кишок і гострої кишкової непрохідності<sup>11</sup>.

Єдиної загальноприйнятої класифікації кишкових нориць до цього часу немає. Практичні хірурги користуються класичними класифікаціями В.А. Опеля (1927), П.Д. Колченогова (1957), Т.П. Макаренка, А.В. Богданова (1986). В англійській літературі найчастіше трапляється проста й зручна класифікація, що базується на анатомічних, функціональних (дебіт у мл/добу) й етіологічних характеристиках кишкової нориці.

Згідно з даними літератури тонкокишкові нориці відкриваються у вільну черевну порожнину у 29–32% випадків, через порожнину гнійника – у 24,3%, через евентеровану рану – у 9,3%<sup>12</sup>. Летальність у разі розвитку кишкових нориць у ранньому післяопераційному періоді становить 16,5–57,5%, а в гострому періоді (несформовані кишкові нориці) – 20,0–80,0%, за високих тонкокишкових нориць – 82-90%<sup>13</sup>. Основні причини смерті: прогресуючий перитоніт, сепсис, інтоксикація, синдром мальнутриції, водно-електролітні порушення, печінково-

---

<sup>11</sup> Surgical treatment – evidence-based and problem-oriented / edited by G. Rene et al. München, 2001. 843 p.

<sup>12</sup> Whelan J, Ivatury R. Enterocutaneous fistulas: an overview. *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2011. № 37(3). С. 251–258. DOI: 10.1007/s00068-011-0097-2.

<sup>13</sup> Enteric fistulas: principles of management / W. P. Schecter et al. *J Am Coll Surg.* 2009. № 209. С. 484–91.

ниркова недостатність, кишкова недостатність. Незважаючи на вдосконалення харчової й метаболічної підтримки, антимікробної терапії, поліпшення догляду за ранами й вдосконалення операційної техніки, рівень летальності при цьому ускладненні залишається вкрай високим.

У вітчизняних і закордонних літературних джерелах практично відсутні публікації про роль патології обміну сполучної тканини в розвитку кишкових нориць.

У зв'язку з цим ми задалися метою поліпшити результати лікування хворих з тонко-, товстокишковими норицями шляхом визначення ролі недиференційованої дисплазії сполучної тканини в розвитку цих ускладнень, оцінки поширеності й напрацювання інформативних критеріїв діагностики дисплазії сполучної тканини.

Об'єктом ретро- й проспективного дослідження були 30 хворих із кишковими норицями, які лікувалися в Державній установі «НІХТ імені О.О. Шалімова» впродовж 2016–2019 років і 40 практично здорових людей (група контролю), які співставні за віком і статтю з досліджуваними. З хірургічних стаціонарів інших лікувальних закладів України було направлено 26 хворих, у 4 хворих нориці виникли після операцій, проведених в нашій клініці. З-поміж 30 хворих дослідної групи чоловіків було 18, жінок – 12. Вік хворих – від 26 до 68 років, середній вік –  $49,3 \pm 7,18$  року. Усім хворим виконували комплексне обстеження, що включало загальноклінічні, спеціальні лабораторні й інструментальні методи дослідження. Зі спеціальних лабораторних досліджень використовували визначення вмісту прокальцитоніну сироватки крові та С-реактивного білку. Для оцінки стану метаболізму сполучної тканини вивчали вміст у сироватці крові вільного оксипроліну. Дослідження метаболізму оксипроліну проводилося методом L. Bergman і R. Loxley (1969). Рівень глікозаміногліканів у сечі визначали за допомогою метода ЦПХ преципітації в перерахунку на грам креатиніну (1991). Забір матеріалу (кров, сеча) у дослідній групі проводився після ліквідації явищ перитоніту за відсутності ознак системної запальної реакції, яку кількісно оцінювали за рівнем прокальцитоніну й С-реактивного білку. Комплексне гістологічне та імуногістохімічне дослідження включало забарвлення гематоксилином й еозином, пікрофуксином за ван Гізоном, за Массоном (Masson Trichrome Kit 87019), проводилася PAS-реакція; дослідження колагену IV (clone CIV22) та  $\alpha$ -гладком'язового актину  $\alpha$ -SMA (clone CIV22).

Статистичне оброблення результатів досліджень проводилося з використанням електронних таблиць Microsoft® Office Excel (2017) і програми для статистичної обробки Statgraphics Professional 16.0.03. Для перевірки гіпотези про рівність середніх використовували критерій Ст'юдента для нормально розподілених вибірок і критерій Уїлкоксона –



Манна – Уїтні для вибірок, розподіл яких відрізнявся від нормального. Перевірку закону розподілу вибірок на нормальність проводили за допомогою критерію Шапіро – Вілкі. Статистичну залежність між величинами перевіряли за допомогою кореляційного аналізу за Спірменом.

У досліджуваній групі пацієнтів з кишковими норицями, що лікувались у клініці, більшість (86,6%) становили хворі, оперовані в інших лікувальних закладах України, котрі поступили в НІХТ з метою визначення тактики й проведення подальшого хірургічного лікування. Після ургентних операцій з приводу гострої кишкової непрохідності, поширеного перитоніту кишкові нориці виникли у 15 хворих. У 46% випадків (7 з 15) причиною розвитку нориць була неспроможність швів анастомозів та механічне пошкодження стінки під час вісцеролізу. У решті випадків переконливих причин не було виявлено. Після планових операцій на порожнистих органах травлення нориці виникли у 8 випадках, основною причиною була неспроможність швів анастомозів. У 2 випадках нориці виникли у пацієнтів з гігантськими рецидивними вентральними грижами (защемлення кишки в гризовому мішку – 1, фіксація кишки до сітчастого трансплантата – 1); 2 товстокишкові нориці у хворих з деструктивним панкреатитом (пролежень від дренажу – 2); пошкодження ДПК під час правобічної нефректомії – 1, перфорація дивертикула товстої кишки – 2.

Критерієм виключення з досліджуваної групи були нориці в пацієнтів з неспецифічним виразковим колітом (4), хворобою Крона (3) та кишкові нориці, що виникли на фоні променевої терапії (3). Соматичний статус пацієнтів й операційний ризик оцінювали за фізикальним статусом ASA: у 21 пацієнта класифіковано як ASA III, у 9 пацієнтів – як ASA IV. Тактику лікування обирали, дотримуючись принципів протоколу «S-S-N-A-P» (**S**tabilization; **c**ontrol of **S**epsis and **S**kin care; **N**utrition; **d**efinition of fistula **A**natomy; **P**lan to deal with the fistula) [9]. Після дообстеження й передопераційної підготовки здебільшого виконувалися реконструктивні операційні втручання, які проводились у відділі хірургії шлунково-кишкового тракту НІХТ ім. О.О. Шалімова. За високих нориць активно використовували можливості ендоскопічних методик, а саме: стентування, кліпування, вакуумну терапію EndoVac. У випадку товстокишкових нориць також застосовували ендоскопічне кліпування норицевого ходу з боку слизової оболонки кишки й EndoVac терапію.

В обстежених нами пацієнтів з зовнішніми кишковими норицями ознаки НДСТ виявлено у 27 (90%) пацієнтів. Найчастіше траплялися такі фенотипічні синдроми НДСТ:

1) вісцеральний синдром (птоз органів травлення, органів малого таза, нефроптоз, дискінезії порожнистих органів травлення,

дуоденогастральний і гастроєзофагеальний рефлюкси, недостатність сфінктерів, дивертикули стравоходу, грижі стравохідного отвору діафрагми, грижі передньої черевної стінки, випадіння прямої кишки; птоз, пролапси статевих органів у жінок) – 25 хворих (83,3%);

2) судинний синдром (ураження артерій еластичного, м'язового й змішаного типів: аневризми, патологічна звивистість артерій; ураження вен: патологічна звивистість, варикозне розширення вен верхніх і нижніх кінцівок, гемороїдальних, стравохідних вен, варікоцеле; телеангіоектазії) – 21 хворий (70%);

3) аритмічний синдром (шлуночкова екстрасистолія різних градацій; передсердна екстрасистолія; пароксизмальні тахіаритмії; міграція водія ритму; атривентрикулярна та внутрішньошлуночкові блокади; синдром подовження інтервалу QT) – 21 хворий (70%);

4) вертебральний синдром (остеохондроз хребта, нестабільність, міжхребцеві грижі, вертебробазиллярна недостатність; спондилолітез) – 18 хворих (60%);

5) серцевий клапанний синдром (ізольовані й комбіновані пролапси клапанів серця, міксоматозна дегенерація клапанів) – 16 хворих (53,3%);

6) синдром патології суглобів (гіпермобільність суглобів за P. Beighton, клишоногість, плоскостопість поздовжня, поперечна) – 12 хворих (40%);

7) бронхолегеневий синдром (трахеобронхіальна дискінезія, трахеобронхопегалії, вентиляційні порушення: обструктивні, рестриктивні, змішані) – 11 хворих (36,6 %);

8) синдром імунологічних порушень (алергічний синдром, синдром імунодефіциту, автоімунний синдром) – 11 хворих (36,6%);

9) торакодіафрагмальний синдром (астенічна форма грудної клітки, деформації грудної клітки, деформації хребта, зміни стояння й екскурсії діафрагми) – 10 хворих (33,3%);

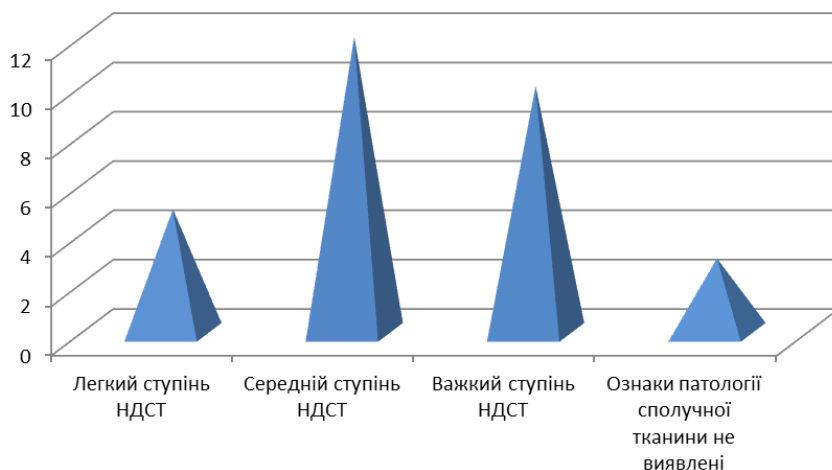
10) дермальний синдром (тонка, легко вразлива шкіра, атрофічні стрії, підвищена розтяжність шкіри, рубці у вигляді папіросного паперу або з утворенням грубої рубцевої тканини, келоїдні рубці) – 9 хворих (30%);

НДСТ діагностували за напрацьованою методикою (патент на корисну модель №120158 UA), яка містить оцінку найбільш інформативних фенотипічних і вісцеральних й ультрасонографічних ознак патології сполучної тканини.

Ступінь дисплазії оцінювали за оригінальною клінічною скринінг-шкалою, напрацьованою на основі таблиці критеріїв вираженості дисплазії сполучної тканини за Т.Ю. Смольовою (2003).

Дослідження фенотипічних ознак НДСТ у групі хворих із зовнішніми кишковими норицями показало (рис. 3), що у 5 пацієнтів

(16,6%) – легкий ступінь НДСТ, у 12 (40%) – середній і в 10 пацієнтів (33,3%) виявлено важкий ступінь НДСТ. У 3 хворих (10%) ознаки патології сполучної тканини не виявлені.



**Рис. 3. Ступені тяжкості НДСТ у хворих з кишковими норицями**

Рівень сироваткового оксипроліну в групі пацієнтів без фенотипічних ознак дисплазії становив  $37,4 \pm 4,7$  мкмоль/л, що на 76% перевищує показники контрольної групи ( $21,2 \pm 0,8$  мкмоль/л) (табл. 3). Такі зміни, очевидно, зумовлені підвищеною протеолітичною активністю в пацієнтів із кишковими норицями й неспроможністю швів анастомозів. Це підтверджує дані ряду авторів, що за кишкових нориць розвивається виражене й стійке неузгодження в системі протеїнази – інгібітори протеїназ плазми крові. Саме гіперактивація протеолітичних систем організму на фоні редукції інгібіторного потенціалу розцінюється як одна з ключових патогенетичних ланок ендогенної інтоксикації.

Під час вивчення динаміки змін показників сироваткового оксипроліну встановлено, що зростання колагенолітичної активності рівня глікозаміногліканів і вільного оксипроліну мало прямий кореляційний зв'язок зі ступенем тяжкості НДСТ. Так, за легкого ступеня НДСТ рівень сироваткового оксипроліну становив  $(48,2 \pm 2,6)$  мкмоль/л, за середнього ступеня –  $75,1 \pm 3,6$  мкмоль/л і за важкого ступеня –  $114,3 \pm 3,9$  мкмоль/л, що у 5,5 раза перевищувало показники контрольної групи й у 3 рази – показники пацієнтів з кишковими норицями без клінічних ознак дисплазії.

**Динаміка деяких показників метаболізму сполучної тканини  
у хворих з кишковими норицями залежно  
від ступеня вираженості НДСТ (M ± m)**

<b>Групи обстеження</b>	<b>Ступені тяжкості НДСТ</b>	<b>Вільний оксипролін у сироватці крові (мкмоль/л)</b>	<b>Глікозаміноглікани в сечі (мкмоль/л)</b>
Дослідна (n = 30)	Легкий (n = 5)	48,2 ± 2,6*	76,18 ± 4,8 **
	середній (n = 12)	75,1 ± 3,6**	111,62 ± 5,5**
	важкий (n = 10)	114,3 ± 3,9**	129,86 ± 8,4**
	Відсутні ознаки НДСТ (n = 3)	37,4 ± 4,7*	61,32 ± 4,1*
Контрольна (n=40)		21,2 ± 0,8	44,68 ± 1,8

Примітка: приведено лише статистично значущі відмінності (\* p < 0,05; \*\* p < 0,01)

Під час вивчення динаміки змін показників рівня глікозаміногліканів у сечі також виявлено пряму кореляцію зі ступенем тяжкості НДСТ. Так, за легкого ступеня НДСТ рівень глікозаміногліканів становив  $76,18 \pm 4,8$  мкмоль/л, що майже вдвічі більше за показники контрольної групи ( $44,68 \pm 1,8$ ). За середнього ступеня –  $111,62 \pm 5,5$  мкмоль/л і за тяжкого –  $129,86 \pm 8,4$  мкмоль/л, що практично в 3 рази перевищувало показники контрольної групи й більш ніж удвічі – показники пацієнтів з кишковими норицями без клінічних ознак дисплазії.

Отже, пряма кореляція рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену й ступеня тяжкості НДСТ, що діагностована на основі фенотипічних, вісцеральних проявів й інструментальних обстежень, може слугувати інформаційним діагностичним критерієм НДСТ і використовуватися для прогнозування розвитку й перебігу ускладнень у хворих з кишковими норицями.

Аналіз хворих з різними ступенями тяжкості НДСТ свідчить, що вираженість проявів дисплазії корелювала з важкістю й тривалістю перебігу тонко-, товстокишкових нориць. Так, у групі з середньою ( $25,12 \pm 3,49$  доби) і тяжкою дисплазією ( $28,19 \pm 4,06$  доби) середній ліжко-день перевищував показники груп без ознак дисплазії ( $15,43 \pm 2,17$ ) і з легким ступенем дисплазії ( $18,34 \pm 2,9$ ). Загальна летальність у дослідній групі (n = 30) становила 10%, що дещо нижче літературних даних ( $16,5\text{--}57,5\%$ ).

У групі пацієнтів із середнім ступенем дисплазії був зафіксований 1 летальний випадок (8,3%). У групі хворих з тяжкою дисплазією були

2 летальні випадки, що становить 20%. Варто зазначити, що в 4 хворих з 4-м класом ASA і середнім ступенем дисплазії зафіксовано 1 летальний випадок – 25%, що практично відповідає літературним даним (22–30%)<sup>14</sup>. У хворих (5) з аналогічним 4-м класом ASA в групі з тяжкою дисплазією летальність становила 40%, що майже вдвічі більше.

Це дає змогу стверджувати, що тяжчий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з кишковими норицями й однаковим соматичним статусом (ASA 4) є несприятливою прогностичною ознакою та у 1,6 раза (на 62,5%) збільшує частоту летальних випадків.

## ВИСНОВКИ

Найбільш інформаційними фенотипічними маркерами НДСТ у хворих із неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення та кишковими норицями є: вісцеральний, судинний та аритмічний синдроми.

Наявність дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю анастомозів порожнистих органів травлення та кишковими норицями є обтяжувальним коморбідним фактором, що необхідно враховувати під час вибору адекватної хірургічної тактики й комплексного патогенетично обґрунтованого лікування.

Тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з неспроможністю міжкишкових анастомозів, яка ускладнена розповсюдженням перитонітом, є несприятливою прогностичною ознакою та майже удвічі (на 87,5%) збільшує частоту летальних випадків.

Тяжкий ступінь дисплазії сполучної тканини у хворих з кишковими норицями є несприятливою прогностичною ознакою й у 1,6 раза (на 62,5%) збільшує частоту летальних випадків.

## АНОТАЦІЯ

Обстежено 62 хворих з післяопераційними хірургічними ускладненнями (неспроможність швів анастомозів, зовнішні тонко-, товстокишкові нориці), які лікувались у ДУ «НІХТ ім. О. О. Шалімова» впродовж 2016–2019 рр. Виявлено найбільш інформаційні фенотипічні маркери недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ) у хворих: вісцеральний (80,5%), судинний (71,5%), аритмічний (62%) синдроми. Проведено оцінювання стану метаболізму сполучної тканини шляхом визначення вмісту в сироватці крові вільного оксипроліну та рівня глікозаміногліканів у сечі; комплексне

---

<sup>14</sup> Хірургічне лікування хворих з урахуванням прогнозу перебігу абдомінального сепсису / В.В. Бойко та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 3. С. 54–58.

гістологічне й імуногістохімічне дослідження для оцінки особливостей і властивостей сполучної тканини.

Встановлено, що пряма кореляція рівня біохімічних маркерів біодеградації колагену й ступеня тяжкості НДСТ може використовуватися для прогнозування розвитку й перебігу ускладнень у хворих із післяопераційними ускладненнями. Виявлено, що наявність дисплазії сполучної тканини в таких хворих є обтяжувальним коморбідним фактором, який важко піддається лікуванню й супроводжується високими показниками летальності, що необхідно враховувати під час вибору адекватної хірургічної тактики й комплексного, патогенетично обґрунтованого лікування.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Неспроможність кишкових анастомозів / В.В. Бойко та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2013. № 6(63). С. 5–8.
2. Redo coloanal anastomosis: a retrospective study of 66 patients / S. Pitel et al. *Ann Surg*. 2012. № 256(5). P. 806–811.
3. Update of complications and functional outcome of the ileo-pouch anal anastomosis: overview of evidence and meta-analysis of 96 observational studies / Z. de Sharonne et al. *Int. J. Colorectal Dis*. 2012. № 27. P. 843–853.
4. Enterocutaneous fistula complicating trauma laparotomy: A major resource burden / P. G. R. Teixeira et al. *Am Surg*. 2009. № 75(1). P. 30–32.
5. Nutrition and management of enterocutaneous fistula / D. Lloyd et al. *Br J Surg*. 2006. № 93(9). P. 1045–1055. DOI: 10.1002/bjs.5396.
6. Кадурина Т.Ю., Горбунова В.Н. Дисплазия соединительной ткани. Санкт-Петербург : ЭЛБИ, 2009. 714 с.
7. Нечаева Г.Ю., Мартынов А.Ю. Дисплазия соединительной ткани: современные подходы к диагностике и лечению. Ставрополь : МИА, 2017. 399 с.
8. Manu L.N., Malbrain G. Incidence and prognosis of intraabdominal hypertension in mixed population of critically ill patients: A multicenter epidemiological study. *Crit Care Med*. 2005. № 33. P. 315–322.
9. Patent of Ukraine № 120158 UA, IPC A61B 8/12 (2017) The method for the diagnosis of undifferentiated dysplasia of the connective tissue / Usenko O.Yu., Voitiv Y.Yu., Shcherbina S.I.; № u2017 03889; declared 04/20/2017; publ. 10/25/2017, Bull. № 20.
10. Мельник В.М., Пойда О.І. Хірургічна тактика при неспроможності швів міжкишкових анастомозів. *Клінічна хірургія*. 2016. № 6. С. 8–12.
11. Surgical treatment – evidence-based and problem-oriented / edited by G. Rene et al. Munchen, 2001. 843 p.

12. Whelan J, Ivatury R. Enterocutaneous fistulas: an overview. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2011. № 37(3). P. 251–258. DOI: 10.1007/s00068-011-0097-2.

13. Enteric fistulas: principles of management / W.P. Schechter et al. *J Am Coll Surg*. 2009. № 209. P. 484–91.

14. Хірургічне лікування хворих з урахуванням прогнозу перебігу абдомінального сепсису / В.В. Бойко та ін. *Харківська хірургічна школа*. 2014. № 3. С. 54–58.

**Information about author:**

**Voitiv Ya. Yu.,**

MD, PhD (Med),

Associate Professor Department of Surgery and Transplantology

Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

30, Heroiv Sevastopolia Str., Kyiv, 03680, Ukraine

## ВПЛИВ ХОЛЕКАЛЬЦИФЕРОЛУ НА ІМУНОГЕННІСТЬ ВАКЦИНИ ПРОТИ ГРИПУ ТА ЦИТОКІНОВИЙ СТАТУС В ОСІБ ПОХИЛОГО ВІКУ

Грiшина О. І., Менкус О. В.

### ВСТУП

Профілактика респіраторних інфекцій у осіб похилого віку на цей час обмежується рекомендаціями вакцинації проти грипу і пневмонії. Однак пандемія COVID-19 показала, що ми не завжди можемо сподіватися на досягнення медицини у вигляді вже створених вакцин, нам також необхідна власна адекватна відповідь імунної системи на збудник хвороби. Тим більше, що австралійськими вченими було показано, що імунна система людей реагує на коронавірус так само, як вона зазвичай бореться з грипом: «Збільшення клітин, що секретують антитіла, фолікулярних хелперних Т-клітин, активованих CD4<sup>+</sup> (від англ. cluster of differentiation) Т-клітин і CD8<sup>+</sup> Т-клітин, антитіл Ig (імуноглобулін) M і IgG до коронавірусу SARS-CoV-2, який викликає COVID-19, виявлялися в крові до симптоматичного одужання. Ці імунологічні зміни зберігалися протягом не менше як 7 днів після повного усунення симптомів»<sup>1</sup>. Є цілий ряд досліджень, присвячених ефективності вітаміну D3 для профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій (ГРВІ). Деякі з них вельми однозначно показують його користь. Так, наприклад, A. Adit та співавтори<sup>2</sup> однозначно показують, що щомісячні високі дози вітаміну D3 знижують частоту виникнення ГРВІ у літніх людей. Учасники (55 осіб, які отримували високі дози і 52 – на стандартних дозах) були рандомізовані і включені в остаточний аналіз. У групі з високими дозами було 0,67 ГРВІ на людину в рік, а в групі зі стандартними дозами – 1,11 (коефіцієнт захворюваності (IRR) = 0,60, СІ 95% = 0,38-0,94, p = 0,02). Падіння були частішими в групі високих доз (1,47 на людину в рік проти 0,63 в групі стандартних доз; IRR = 2,33, 95%, СІ = 1,49-3,63, p <0,001). Переломи були рідкісними і однаковими в обох групах (висока доза 0,10 проти стандартної дози 0,19 на людину в рік; p = 0,31). Середні рівні вітаміну D3 в процесі

<sup>1</sup> Thevarajan I. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. Nat Med, 2020. DOI: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0819-2>.

<sup>2</sup> Adit A., Blatchford P., Breese K. et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. Epub., 2016. DOI: 10.1111/jgs.14679.



дослідження склали 32 нг/мл в групі з високою дозою і 25,1 нг/мл в групі зі стандартною дозою. В обох групах не було гіперкальціємії або каменів в нирках. Проте один із масштабних метааналізів<sup>3</sup> закликає з обережністю ставитись до інтерпретації даних через неоднорідність досліджень і можливих зміщень, хоча загалом після аналізу 11 плацебо-контрольованих досліджень (відібраних з 1 137), у яких налічувалося 5 660 пацієнтів загалом, вітамін D3 показав захисну дію проти респіраторних вірусних інфекцій (OR=64; 95% CI від 0,49 до 0,84). У дослідженнях спостерігалася значна гетерогенність (Cochran's Q <0,0001, I<sup>2</sup> = 72%). Захисний ефект був вищим у дослідженнях з використанням дозування – один раз на день в порівнянні з болосними дозами (OR = 0,51 проти OR = 0,86, p = 0,01). Ali Daneshkhan та співавтори<sup>4</sup>, вивчаючи можливу роль вітаміну D3 у придушенні цитокінового шторму та пов'язаної з ним смертності у пацієнтів з COVID-19, дійшли висновку, що є зв'язок між високим СРБ (С-реактивний білок) та дефіцитом вітаміну D3 (OR=1,8, 95% CI от 1,2 до 2,6) серед літніх людей (вік більше або рівний 60 років). З огляду на те, що СРБ є сурогатним маркером шторму цитокінів і пов'язаний з дефіцитом вітаміну D3, на підставі ретроспективних даних і непрямих даних автори бачать можливу роль вітаміну D3 в зниженні ускладнень, пов'язаних з нерегульованим запаленням і штормом цитокінів.

Метою цього етапу була оцінка імуногенності вакцини проти грипу та цитокінового статусу в осіб похилого віку на фоні прийому холекальциферолу, вакцини проти грипу та їх комбінації.

## 1. Матеріали та методи

Об'єктом дослідження було 200 осіб, серед яких було 102 (51%) жінки і 98 (49%) чоловіків віком від 65 до 79 років, середній вік яких склав (M ± SD) (72,4 ± 7,1) років.

Критеріями невиключення в дослідження були: наявність в анамнезі алергічних реакцій на курячий білок або на будь-яку попередню вакцинацію грипозною вакциною; лейкоз і інші онкологічні захворювання; гепатити В і С, сифіліс, інфікування вірусом імунодефіциту людини, синдром Гійєна-Барє; дані про отримання препаратів імуноглобуліну або крові протягом останніх трьох місяців до початку дослідження; тривале використання імуносупресантів або імунодефіцитний стан; дані про те, що доброволець перебуває на обліку в

---

<sup>3</sup> Bergman P., Lindh U., Björkhem-Bergman L. et al. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835.

<sup>4</sup> Daneshkhan A., Agrawal V., Eshein A. et al. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>.

туберкульозному, наркологічному або психоневрологічному диспансері; наявність гострих або загострених на момент дослідження хронічних захворювань інфекційної та неінфекційної природи; зловживання алкоголем; вживання наркотиків; участь у будь-якому іншому клінічному дослідженні протягом останніх трьох місяців; наявність аутоімунних захворювань; особи, що отримують імуносупресивну терапію.

Контрольну групу для лабораторних показників склали 50 відносно здорових осіб віком до 65 років, яких було вакциновано проти грипу.

Усі учасники дослідження підписали інформовану згоду, складену відповідно до Інструкції щодо заповнення форми первинної облікової документації № 003-6/о «Інформована добровільна згода пацієнта на проведення діагностики, лікування та на проведення операції та знеболення», Наказу МОЗ України № 110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування»<sup>5</sup>.

Для щеплення в 2018 році використовували вакцину «Ваксігріп» (SANOFI PASTEUR, S.A., Франція). Холекальциферол призначали по 2000 МО на день.

Визначення кількості лімфоцитів у периферійній крові з антигенними детермінантами CD проводили з використанням набору MultiTEST IMK kit (CD3 / CD4 / CD8 / CD19 / CD56), виробництво BD Multitest, США. Рівні інтерлейкіна (ІЛ) 4, ІЛ-19, ІЛ-23 і ІФН- $\gamma$  в периферійній крові визначали методом імуноферментного аналізу з використанням наборів “DRG Interleukin 4”, “DRG Interleukin 19”, “DRG Interleukin 23”, “DRG Interferon gamma” виробництво DRG International, Inc., США, відповідно. Рівень холекальциферолу в периферійній крові визначали шляхом імуноферментного аналізу з використанням наборів “DRG 25-OH Vitamin D”, виробництво DRG International, Inc., США. Вміст антитіл до вірусу грипу типу А (H1N1, H3N2) і типу В у сироватці крові за допомогою реакції гальмування гемаглютинації (РГГФ) з використанням наборів готових реактивів «Діагностикум грипозний для РГГА, тип А (H1N1)», «Діагностикум грипозний для РГГА, тип А (H3N2)», «Діагностикум грипозний для РГГА, тип В» (БАТ «Укрмедіаснаб», Україна).

Статистичний аналіз проводився з використанням пакету статистичних програм SPSS версії 15.0. Поріг статистичної похибки різних тестів був встановлений на рівні 5%. Характер даних описової статистики залежав від типу змінних. Розраховували середнє значення,

---

<sup>5</sup> Наказ МОЗ України №110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування». URL: [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120214\\_110.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120214_110.html).

суму, стандартне відхилення, мінімум і максимум для безперервних змінних і частоту і процентні частини для порядкових або номінальних змінних. Для порівняння даних використовували t-тест (Ст'юдента), Вілкоксона і критерій  $\chi^2$  квадрат.

## 2. Отримані результати

Після рандомізації пацієнтів було розподілено по 4 групах. Пацієнти в групі 1 почали прийом холекальциферолу і отримали вакцину проти грипу. Пацієнти в групі 2 отримали тільки вакцину проти грипу. Пацієнти в групі 3 – тільки холекальциферол. Пацієнти групи 4 обмежилися виконанням загально-гігієнічних заходів.

Групу 1 склало 50 осіб, серед яких було 26 (52%) жінок і 24 (48%) чоловіки віком від 65 до 79 років, середній вік яких склав ( $M \pm SD$ ) ( $72,4 \pm 7,5$ ) років. У групу 2 увійшло 49 осіб, з них було 24 (49%) жінки і 25 (51%) чоловіків віком від 65 до 77 років, середній вік яких склав ( $M \pm SD$ ) ( $71,9 \pm 7,2$ ) років. Групу 3 склало 52 особи, серед яких було 26 (50%) жінок і 26 (50%) чоловіків віком від 65 до 78 років, середній вік яких склав ( $M \pm SD$ ) ( $72,1 \pm 6,1$ ) років. У групу 4 увійшло 49 осіб, з них було 26 (53%) жінок і 23 (47%) чоловіки віком від 65 до 77 років, середній вік яких склав ( $M \pm SD$ ) ( $70,5 \pm 6,4$ ) років. Всі групи були співставні за віком і статтю,  $p > 0,05$ .

У всіх пацієнтів була діагностована поліморбідна патологія, що розподілилася за частотою таким чином (наведено перші 10 нозологій): 1) артеріальна гіпертензія (АГ); 2) ішемічна хвороба серця (ІХС); 3) остеоартроз (ОА), в тому числі остеохондроз; 4) хронічний панкреатит; 5) хронічний холецистит, в тому числі жовчно-кам'яна хвороба; 6) хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ); 7) сечо-кам'яна хвороба; 8) хронічний пієлонефрит; 9) ожиріння, 10) остеопенія / остеопороз. Основний діагноз – АГ був у 116 (58%) пацієнтів, ІХС – у 68 (34%), ОА – у 16 (8%).

Загалом АГ спостерігали у пацієнтів всіх чотирьох груп з наступною частотою (табл. 1).

Таблиця 1

### Розподіл пацієнтів за стадією АГ, n (%)

Стадія	Група 1, n = 70	Група 2, n = 69	Група 3, n = 72	Група 4, n = 69
I	8 (11,43 %)	7 (10,14 %)	11 (15,26 %)	9 (13,04 %)
II	21 (30 %) <sup>1)</sup>	26 (37,68 %) <sup>1)</sup>	22 (30,55 %) <sup>1)</sup>	22 (31,88 %) <sup>1)</sup>
III	10 (14,28 %)	10 (14,49 %)	10 (13,89 %)	9 (13,04 %)

Примітка: n – кількість пацієнтів, <sup>1)</sup> – достовірність різниці показників в середині груп

Згідно з табл. 1 достовірно частіше серед пацієнтів всіх чотирьох груп спостерігали другу стадію АГ, ніж першу і третю,  $p > 0,05$ .

Таблиця 2

**Розподіл пацієнтів за ступенем АГ, n (%)**

Ступінь	Група 1, n = 70	Група 2, n = 69	Група 3, n = 72	Група 4, n = 69
1	9 (12,86 %)	10 (14,49 %)	11 (15,28 %)	10 (14,49 %)
2	24 (34,28 %) <sup>1)</sup>	26 (37,68 %) <sup>1)</sup>	24 (33,33 %) <sup>1)</sup>	23 (33,33 %) <sup>1)</sup>
3	7 (10 %)	7 (10,14 %)	8 (11,11 %)	6 (8,69 %)

Примітка: n – кількість пацієнтів, <sup>1)</sup> – достовірність різниці показників у середині груп

Обстежені пацієнти всіх груп достовірно частіше мали АГ другого ступеню,  $p > 0,05$  (табл. 2).

Таблиця 3

**Ураження органів-мішеней у пацієнтів із АГ, n (%)**

Ознака	Група 1, n = 70	Група 2, n = 69	Група 3, n = 72	Група 4, n = 69
Ураження органів-мішеней	31 (44,28%)	33 (47,84 %)	32 (44,44 %)	29 (42,03 %)

Примітка: n – кількість пацієнтів

Пацієнти всіх груп достовірно не розрізнялися за наявністю ознак ураження органів-мішеней при АГ,  $p > 0,05$  (табл. 3) і за функціональним класом (ФК) ІХС (табл. 4).

Всього ІХС було діагностовано у 145 пацієнтів.

Таблиця 4

**Розподіл пацієнтів по функціональних класах ІХС, n (%)**

ФК	Група 1, n = 70	Група 2, n = 69	Група 3, n = 72	Група 4, n = 69
II	26 (37,14 %) <sup>1)</sup>	25 (36,23 %) <sup>1)</sup>	25 (34,72 %) <sup>1)</sup>	28 (40,58%) <sup>1)</sup>
III	6 (8,57 %)	12 (17,39 %)	7 (9,72 %)	4 (5,78 %)
IV	4 (5,71 %)	3 (4,35 %)	6 (8,33 %)	1 (1,45 %)

Примітка: n – кількість пацієнтів, <sup>1)</sup> – достовірність різниці показників у середині груп

Групи достовірно не розрізнялися за наявністю у пацієнтів в анамнезі перенесеного інфаркту міокарду. В групі 1 ця подія відбулася

в минулому у 6 (8,57%) пацієнтів, в групі 2 – у 3 (4,35%), в групі 3 – у 6 (8,33%), в групі 4 – у 6 (8,7%),  $p > 0,05$  у всіх випадках.

Порушення серцевого ритму спостерігали також з однаковою частотою: у 4 пацієнтів в групі 1, у 3 – в групі 2, у 4 – в групі 3, у 3 – в групі 4,  $p > 0,05$  у всіх випадках.

Пацієнти, що страждали на ОА (141 особа) за переважною локалізацією суглобового патологічного процесу розподілилися наступним чином.

Таблиця 5

**Характеристика ОА за локалізацією у пацієнтів, n (%)**

Локалізація	Група 1, n = 70	Група 2, n = 69	Група 3, n = 72	Група 4, n = 69
Кульшовий суглоб	3 (4,29 %)	4 (5,79 %)	4 (5,55 %)	6 (8,69 %)
Колінний суглоб	6 (8,57 %)	7 (10,14 %)	6 (8,33 %)	6 (8,69 %)
Суглоби хребта	6 (8,57 %)	7 (10,14 %)	4 (5,55 %)	3 (4,35 %)
Суглоби кистей	4 (5,71 %)	3 (4,28 %)	3 (4,17 %)	4 (6,67 %)
Суглоби стоп	4 (5,71 %)	3 (4,34 %)	4 (5,55 %)	3 (4,35 %)
Плечові суглоби	7 (10,0 %)	6 (8,69 %)	7 (9,72 %)	4 (6,67 %)
Ліктьовий суглоб	6 (8,57 %)	7 (10,14 %)	6 (8,33 %)	3 (4,35 %)

Примітка: n – кількість пацієнтів

За локалізацією ОА пацієнти всіх досліджуваних груп також не розрізнялися,  $p > 0,05$  (табл. 5). Розбіжностей між групами за рентгенологічною стадією за I. Kellgren і I. Lawerens отримано не було.

Ожиріння діагностували з однаковою частотою серед пацієнтів усіх чотирьох груп: відповідний індекс маси тіла (ІМТ) визначали у 17 (24,3%) пацієнтів групи 1, у 19 (27,5%) пацієнтів групи 2, у 19 (26,4%) пацієнтів групи 3 і у 14 (20,3%) пацієнта в групі 4,  $p > 0,05$ .

ХОЗЛ спостерігали у 3 (4,3%) пацієнта групи 1, у 4 (5,8%) пацієнтів групи 2, у 3 (4,2%) пацієнтів групи 3 і у 1 (1,4%) пацієнта в групі 4,  $p > 0,05$ . Розподіл за стадіями ХОЗЛ був наступним: у 2 (18,2%) пацієнта – стадія В і у 9 (81,8%) пацієнтів – стадія С.

У всіх пацієнтів, у яких було діагностовано хронічний панкреатит, хронічний холецистит, хронічний пієлонефрит, ці хвороби були в стадії ремісії. Хронічний панкреатит спостерігали у 1 (1,4%) пацієнта групи 1, у 1 (1,4%) пацієнта групи 2, у 3 (4,2%) пацієнтів групи 3 і у жодного в групі 4,  $p > 0,05$ . Хронічний холецистит – у 4 (5,7%) пацієнтів групи 1, у 6 (8,7%) пацієнтів групи 2, у 4 (5,6%) пацієнтів групи 3, у 3 (4,3%) пацієнтів групи 4,  $p > 0,05$ , до чого лише у 3 (17,6%) він був із жовчнокам'яною хворобою. Конкременти в жовчному міхурі мали розміри від

1 мм і до 3 мм. Консервативну терапію жовчно-кам'яної хвороби не проводили жодному пацієнтові. Хронічний пієлонефрит також зустрічали з однаковою частотою серед пацієнтів всіх груп: у 3 (4,3%) пацієнтів групи 1, у 1 (1,4%) пацієнта групи 2, у 3 (4,2%) пацієнтів групи 3, у 3 (4,3%) пацієнтів групи 4,  $p > 0,05$ . Сечокам'яна хвороба зустрічалася у 7 (10%) пацієнтів групи 1, у 6 (8,7%) пацієнтів групи 2, у 8 (11,1%) пацієнтів групи 3, у 7 (10,1%) пацієнтів групи 4,  $p > 0,05$ .

Остеопенія / остеопороз було діагностовано у 11 (15,7%) пацієнтів групи 1, у 16 (23,2%) пацієнтів групи 2, у 13 (18,1%) пацієнтів групи 3, у 14 (20,3 %) пацієнтів групи 4,  $p > 0,05$ . При цьому на основі денситометрії – у 31 (57,4%) і у 23 (42,6%) пацієнта остеопороз було виявлено під час рентгенографії (тобто втраті  $> 20$  % кісткової маси).

Середня концентрація вітаміну D3 в контрольній групі в серпні склала ( $M \pm SD$ ) ( $75,3 \pm 18,8$ ) нмоль/л, а в лютому – ( $69,5 \pm 17,2$ ) нмоль/л, тенденція до зниження не досягла статистичної достовірності ( $p = 0,11$ ).

Таку ж тенденцію спостерігали і в осіб похилого віку, при цьому рівні вітаміну D3 були достовірно нижче, ніж у контрольній групі.

У обстежених пацієнтів рівень вітаміну D3 склав в серпні 2018 р. – ( $41,1 \pm 13,7$ ) нмоль/л,  $p = 0,00$ , в порівнянні з контролем, а в лютому 2019 р. – ( $38,4 \pm 12,8$ ) нмоль/л,  $p = 0,00$  в порівнянні з контролем. Тобто ми мали достовірне зниження рівня вітаміну D3 в зимовий період,  $p = 0,042$ .

Імуногенність вакцин становить основу її ефективності. Вкрай важливо, щоб вакцини викликали T-залежну імунну відповідь. В іншому разі відповідь буде короткочасною, а контакт з антигеном не буде викликати вторинну відповідь. Первинна і вторинна імунна відповідь відрізняються одна від одної за динамікою формування імунітету. Вторинна імунна відповідь буде недостатньо вираженою, якщо для імунізації використовується слабкий антиген, якщо в організмі присутні пасивно введені або активно надбані антитіла, якщо антиген вводять пацієнту з імунодефіцитом.

Показники, які характеризують імуногенність вакцини, було визначено на день вакцинації (безпосередньо перед введенням вакцини) і через 21 день після вакцинації. Отримані дані наведені в таблицях.

Під час порівняння імуногенності вакцини в осіб похилого віку порівняно з молодими (контрольна група), основні показники були достовірно нижче для всіх досліджуваних серотипів вірусів грипу. Однак, в цілому у осіб похилого віку ці показники відповідали вимогам Всесвітньої організація охорони здоров'я (ВООЗ)<sup>6</sup>.

---

<sup>6</sup> Vaccines against influenza WHO position paper. Weekly Epidemiol Rec. 2012. Vol. 87(47). P. 461–476.

Таблиця 6

**Показники імуногенності в обстежених пацієнтів  
до вірусу грипу А (H1N1), (M ± SD)**

<b>Показник</b>	<b>Контроль, n = 50</b>	<b>Група 1, n = 70</b>	<b>Група 2, n = 69</b>
Фактор сероконверсії	6,87 <sup>1)2)</sup>	5,23	5,31
Рівень серопротекції, (MD ± SD), %	(82,3 ± 12,2) <sup>1)2)</sup>	68,7 ± 20,1	70,7 ± 23,8
Рівень сероконверсії, (MD ± SD), %	(76,2 ± 14,5) <sup>1)2)</sup>	57,3 ± 18,4	58,7 ± 16,2
СГТ антитіл [Медіана, 95% ДІ]	89,3 <sup>1)2)</sup> [39,4–185]	81,9 [40,3–178]	82,5 [41,4–169]

Примітка. n – кількість пацієнтів; 1) p < 0,05 під час порівняння групи 1 і контролю; 2) p < 0,05 під час порівняння групи 2 і контролю

Так, у наших пацієнтів, які отримували вакцину, відзначався достатньо високий фактор сероконверсії, як для серотипу А (H1N1) (табл. 6), так і для серотипу А (H3N2) (табл. 7) і серотипу В (табл. 8). Хоча в групі контролю, тобто у молодих, він був достовірно вище.

Таблиця 7

**Показники імуногенності в обстежених пацієнтів  
до вірусу грипу А (H3N2), (M ± SD)**

<b>Показник</b>	<b>Контроль, n = 50</b>	<b>Група 1, n = 70</b>	<b>Група 2, n = 69</b>
Фактор сероконверсії	6,73 <sup>1)2)</sup>	5,34	5,12
Рівень серопротекції, (MD ± SD), %	(83,4 ± 11,8) <sup>1)2)</sup>	68,4 ± 19,9	71,2 ± 24,2
Рівень сероконверсії, (MD ± SD), %	(77,4 ± 15,2) <sup>1)2)</sup>	56,9 ± 18,6	58,4 ± 17,7
СГТ антитіл [Медіана, 95% ДІ]	90,1 <sup>1)2)</sup> [40,5– 187]	82,3 [41,1–183]	83,4 [40,9–175]

Примітка: n – кількість пацієнтів; 1) p < 0,05 під час порівняння групи 1 і контролю; 2) p < 0,05 під час порівняння групи 2 і контролю

Рівень серопротекції незначним чином перевищив рекомендовані ВООЗ 60% для осіб похилого віку, як для А (H1N1), А (H3N2), В, залишаючись достовірно нижче, ніж у контролі.

Рівень сероконверсії також перевищив рекомендовані ВООЗ 30% для осіб похилого віку, як для А (H1N1), А (H3N2), В, будучи достовірно нижче, ніж у контролі.

Середньогеометричні титри (СГТ) антитіл найбільш високими були в групі контролю (молоді особи) і значним чином підвищувалися після вакцинації в осіб похилого віку, як для серотипа А (H1N1), так і для А (H3N2) і В.

Таблиця 8

**Показники імуногенності в обстежених пацієнтів до вірусу грипу В, (M ± SD)**

Показник	Контроль, n = 50	Група 1, n = 70	Група 2, n = 69
Фактор сероконверсії	4,97 <sup>1)2)</sup>	4,53	4,07
Рівень серопротекції, (MD ± SD), %	(78,5 ± 11,4) <sup>1)2)</sup>	63,1 ± 22,6	68,2 ± 21,7
Рівень сероконверсії, (MD ± SD), %	(72,5 ± 13,8) <sup>1)2)</sup>	50,6 ± 17,3	53,1 ± 15,5
СГТ антитіл [Медіана, 95% ДІ]	84,2 <sup>1)2)</sup> [38,5–171]	78,6 [42,1–184]	79,4 [43,5–172]

Примітка. n – кількість пацієнтів; 1) p < 0,05 п порівнянні групи 1 і контролю; 2) p < 0,05 при порівнянні групи 2 і контролю

Імунний статус протягом життя зазнає певних змін. Зокрема, здатність лейкоцитів у осіб похилого віку до продукції цитокінів значно відрізняється від такої у молодих. Повідомлялося про збільшення кількості клітин CD4+, що продукують ІЛ-4, і зниженні кількості клітин CD4+, що продукують фактор некрозу пухлини α і інтерферон (ІФН) γ у осіб похилого віку. В той же час в іншому дослідженні було виявлено наївні, цитотоксичні і CD8+ Т-клітини пам'яті, які з віком збільшували продукцію цитокінів 1-го типу (ІФН-γ, фактор некрозу пухлини α і ІЛ-2). Спостерігали також збільшення старіння в пам'яті CD8+ Т-клітин, що продукують цитокіни типу 2 (ІЛ-4, ІЛ-6 і ІЛ-10). Останніми роками велику увагу приділяють позаскелетним ефектам вітаміну D3, особливо його впливу на імунну систему<sup>7</sup>.

<sup>7</sup> Manzoli L., Salanti G., De Vito C. et al. Immunogenicity and adverse events of avian influenza A H5N1 vaccine in healthy adults: multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2009. Vol. 9(8). P. 482–492 DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70153-7.

Buonocore S., Ahern P.P., Uhlig H.H. et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature.* 2010. Vol. 464. P. 1371–1375. DOI: 10.1038/nature08949.

Geremia A., Arancibia-Carcamo C.V., Fleming M.P. et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med.* 2011. Vol. 208. P. 1127–1133. DOI: 10.1084/jem.20101712.



Вихідні рівні ІЛ-23, ІЛ-4, ІЛ-19 і ІФН- $\gamma$  у пацієнтів обох груп були співставні (табл. 9). Після курсу прийому холекальциферолу, у пацієнтів групи 3 спостерігалось зниження рівня ІЛ-23. Концентрація ІФН достовірно не розрізнялася до і після курсу лікування. Протилежні результати були отримані для ІЛ-4 і ІЛ-19: після курсу вітамінотерапії серед пацієнтів групи «1» рівні цих цитокінів достовірно зростали. Поєднана профілактика з використанням вакцини і холекальциферолу відрізнялися тільки достовірно менш вираженим зниженням рівнів ІЛ-4 і ІЛ-19 в порівнянні з профілактикою тільки холекальциферолом. У групі 4 під час повторного аналізу дані не відрізнялися від вихідних.

У дослідженнях останніх років встановлена важлива роль ІЛ-23 в розвитку хронічного запалення. Цей цитокін сприяє продукції ІЛ-17 і інших прозапальних цитокінів (ІЛ-6, фактору некрозу пухлини  $\alpha$ ). Раніше було показано, що холекальциферол гальмує диференціювання Th17 і продукцію цитокінів шляхом інгібування ядерного фактору для активованих Т-клітин (NFAT). Рядом дослідників була встановлена пригнічуюча дія активної форми холекальциферолу на ІЛ-23 і, отже, на продукцію ІЛ-22, ІЛ-17 і гранулоцитарно-моноцитарного колоніє-стимулюючого фактору. Ці та інші ефекти визначають роль ІЛ-23 в патогенезі багатьох захворювань<sup>8</sup>.

Співвідношення ІФН- $\gamma$ /ІЛ-4 у пацієнтів похилого віку на вихідному етапі співвідношення ІФН- $\gamma$ /ІЛ-4 було достовірно вище, ніж у контролі. В групі 4 воно через 2 місяці не змінювалося, а в групах 1, 2, 3 – знизилось до співставного з групою контролю. Тобто прийом холекальциферолу призводив до пригнічення Th1 і активації Th2 шляху імунітету.

---

Pearson C., Thornton E.E., McKenzie B. et al. ILC3 GM-CSF production and mobilisation orchestrate acute intestinal inflammation. *Elife*. 2016. Vol. 5. P. e10066. DOI: 10.7554/eLife.10066.

<sup>8</sup> Jasiulionis M.G. Abnormal Epigenetic Regulation of Immune System during Aging. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 197. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00197. eCollection 2018.

Alberti S., Cevenini E., Ostan R. et al. Age-dependent modifications of type 1 and type 2 cytokines within virgin and memory CD4+ T cells in humans. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2006. Vol. 127. P. 560–566. DOI: 10.1016/j.mad.2006.01.014.

Zanni F., Vescovini R., Biasini C. et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Experimental Gerontology*. 2003. Vol. 38. P. 981–987 [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(03\)00160-8](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00160-8).

Damoiseaux J., Smolders J. The Engagement Between Vitamin D and the Immune System: Is Consolidation by a Marriage to Be Expected? *EBioMedicine*. 2018. Vol. 31. P. 9–10. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.04.013.

Kastelein R.A., Hunter C.A., Cua D.J. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol*. 2007. Vol. 25. P. 22. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104758.

Таблиця 9

Динаміка рівнів цитокінів у пацієнтів обстежених груп, n, (M ± SD)

Показники	Контроль, n = 50	Група 1, n = 50		Група 2, n = 49		Група 3, n = 52		Група 4, n = 49	
		Вихідні дані	Дані під час повторного обстеження	Вихідні дані	Дані під час повторного обстеження	Вихідні дані	Дані під час повторного обстеження	Вихідні дані	Дані під час повторного обстеження
ІФН-γ, пг/мл	(15,9 ± 5,8)	(12,3 ± 3,1) <sup>2)</sup>	(15,8 ± 5,20) <sup>3)</sup>	(11,5 ± 2,91) <sup>2)</sup>	(17,3 ± 5,67) <sup>3)</sup>	(13,6 ± 3,90) <sup>2)</sup>	(16,3 ± 5,4) <sup>2)</sup>	(12,6 ± 3,91) <sup>2)</sup>	(14,2 ± 4,9) <sup>1)</sup>
ІЛ-23, пг/мл	(8,15 ± 2,43)	(7,21 ± 2,40) <sup>2)</sup>	(8,72 ± 3,34)	(7,28 ± 2,32) <sup>2)</sup>	(8,16 ± 2,68) <sup>1)</sup>	(7,22 ± 2,41) <sup>2)</sup>	(9,32 ± 3,10) <sup>2)</sup>	(7,83 ± 2,32) <sup>2)</sup>	(7,65 ± 2,62) <sup>1)</sup>
ІЛ-4, пг/мл	(15,9 ± 5,36)	(24,8 ± 7,21) <sup>2)</sup>	(23,3 ± 7,34)	(25,5 ± 7,82) <sup>2)</sup>	(16,5 ± 5,78) <sup>1)</sup>	(25,5 ± 7,1) <sup>2)</sup>	(17,8 ± 6,2) <sup>1)</sup>	(17,5 ± 6,2) <sup>2)</sup>	(18,1 ± 5,9) <sup>1)</sup>
ІЛ-19, пг/мл	(32,9 ± 10,4)	(45,6 ± 15,1) <sup>2)</sup>	(42,1 ± 14,7) <sup>3)</sup>	(33,8 ± 11,1) <sup>2)</sup>	(31,6 ± 10,4) <sup>1)</sup>	(48,7 ± 13,4) <sup>2)</sup>	(35,5 ± 11,7) <sup>2)</sup>	(35,8 ± 12,1) <sup>2)</sup>	(36,2 ± 13,3) <sup>3)</sup>
ІФН-γ/ІЛ-4	(0,99 ± 0,32)	(0,87 ± 0,24) <sup>2)</sup>	(0,96 ± 0,32) <sup>1)</sup>	(0,79 ± 0,26) <sup>2)</sup>	(0,85 ± 0,27) <sup>3)</sup>	(0,92 ± 0,35) <sup>2)</sup>	(0,53 ± 0,17) <sup>2)</sup>	(0,80 ± 0,26) <sup>2)</sup>	(0,72 ± 0,24) <sup>1)</sup>

Примітка: n – кількість пацієнтів, 1) – достовірність різниці вихідних показників груп «1», «2», «3», «4» і контролем, 2) – достовірність різниці показників всередині груп, 3) достовірність різниці показників між групами «1» і «2» при повторному обстеженні, 4) достовірність різниці показників між групами «1» і «3» під час повторного обстеження, 5) достовірність різниці показників між групами «2» і «3» під час повторного обстеження

Після курсу прийому холекальциферолу у пацієнтів спостерігалось зниження рівня ІЛ-23. Концентрація ІФН- $\gamma$  достовірно не розрізнялася до і після курсу профілактики. Протилежні результати були отримані для ІЛ-4 і ІЛ-19: після курсу холекальциферолу серед пацієнтів групи «1» рівні цих цитокінів достовірно зростали. Профілактика, поєднана з використанням вакцини і холекальциферолу, відрізнялася достовірно менш вираженим зниженням рівнів ІЛ-4 і ІЛ-19 в порівнянні з профілактикою тільки холекальциферолом. Співвідношення ІФН- $\gamma$ /ІЛ-4 у пацієнтів похилого віку на вихідному етапі співвідношення ІФН- $\gamma$ /ІЛ-4 було достовірно вище, ніж у контролі. В групі 4 воно через 2 місяці не змінювалося, а в групах 1, 2, 3 – знизилось до співставного з групою контролю.

Власне, людина має Th1 і Th2. Відповідь Th1 забезпечує захист від внутрішньоклітинних патогенних мікроорганізмів, пухлинних клітин і вірусів за допомогою цитотоксичних Т-клітин, НК-клітин, активованих макрофагів і антитіл з В-клітин. Основним праймуючим цитокіном, який керує диференціацією і проліферацією клітин Th1 з наївних лімфоцитів Th0 після розпізнавання антигену, є ІЛ-12. Ці клітини Th1 продукують велику кількість ІФН- $\gamma$ , яка забезпечує зміщений Th1 імунний шлях і в той же час функціонує як найсильніший контррегуляторний цитокін проти Th2-імунітету. Це запобігає розвитку імунітету Th2 схоже з Th2 імунітетом. ІЛ-4 є типовим цитокіном Th2. Відповідь Th2 забезпечує імунітет проти позаклітинних патогенних мікроорганізмів, і основними клітинами імунітету Th2 є В-клітини, еозинофіли і базофіли. Якщо імунітет значно зміщений до відповіді Th2, виробляється багато ІЛ-4 і ІЛ-10, а також ІЛ-5, і це може призвести до алергічної Ig E – опосередкованої реакції або аутоімунітету, опосередкованому специфічними аутореактивними антитілами. ІЛ-4 є типовим праймуючим цитокіном, який керує диференцировкою наївних Т-клітин в Th2 – шлях активації імунітету. В той же час ІЛ-4 функціонує як основний контррегуляторний цитокін, який інгібує здвиг імунної відповіді в бік імунітету Th1. Отже, ІЛ-4 і ІФН- $\gamma$  є контррегуляторними цитокінами. ІФН- $\gamma$  є типовим цитокіном Th1, а ІЛ-4 є типовим цитокіном Th2. Таким чином, за їх співвідношенням ви можете знайти, який з цих двох шляхів є більш вираженим або пригніченим.

## **ВИСНОВКИ**

Імунологічна ефективність грипозної вакцини у наших пацієнтів відповідала вимогам ВООЗ для осіб похилого віку: серопротекція > 60%, фактор серопротекції > 4 (при достатньому > 2), сероконверсія > 50% (при достатній > 30%). При цьому додатковий прийом вітаміну D3 не впливав на ці показники. В групі молодих осіб імуногенність вакцини була достовірно вище.

Поєднана профілактика з використанням вакцини і холекальциферолу відрізнялася достовірно менш вираженим зниженням рівнів ІЛ-4 і ІЛ-19 у порівнянні з профілактикою тільки холекальциферолом. Співвідношення ІФН- $\gamma$ /ІЛ-4 у пацієнтів похилого віку на вихідному етапі було достовірно вище, ніж у контролі. Тобто прийом холекальциферолу призводив до пригнічення Th1 і активації Th2 шляху імунітету.

Вивчення впливу холекальциферолу на стан здоров'я осіб похилого віку потребує організації контрольованих широкомасштабних досліджень.

## **АНОТАЦІЯ**

Метою цього дослідження була оцінка імуногенності вакцини проти грипу та імунного статусу на фоні прийому холекальциферолу, вакцини проти грипу та їх комбінацій у осіб похилого віку. Об'єктом дослідження було 200 осіб, серед яких було 102 (51%) жінки і 98 (49%) чоловіків віком від 65 до 79 років, середній вік яких склав ( $M \pm SD$ ) ( $72,4 \pm 7,1$ ) років. Після рандомізації пацієнтів було розділено по 4 групах. Пацієнти в групі 1 почали прийом холекальциферолу і отримали вакцину проти грипу. Пацієнти в групі 2 отримали тільки вакцину проти грипу; пацієнти в групі 3 – тільки холекальциферол; пацієнти групи 4 обмежилися виконанням загально-гігієнічних заходів. Було показано, що імуногенність протигрипозної вакцини у наших пацієнтів відповідала вимогам ВООЗ для осіб похилого віку: серопротекція > 60%, фактор серопротекції > 4 (при достатньому > 2), сероконверсія > 50% (при достатній > 30%). При цьому додатковий прийом вітаміну D3 не впливав на ці показники. Поєднана профілактика з використанням вакцини і холекальциферолу відрізнялася достовірно менш вираженим зниженням рівнів ІЛ-4 і ІЛ-19 в порівнянні з профілактикою тільки холекальциферолом. Співвідношення ІФН- $\gamma$ /ІЛ-4 у пацієнтів похилого віку на вихідному етапі було достовірно вище, ніж у контролі. Тобто прийом холекальциферолу призводив до пригнічення Th1 і активації Th2 шляху імунітету. У світлі представлених даних вивчення впливу холекальциферолу на захворюваність респіраторними інфекціями потребує організації контрольованих широкомасштабних досліджень.

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. Thevarajan I. Breadth of concomitant immune responses prior to patient recovery: a case report of non-severe COVID-19. *Nat Med*, 2020. DOI: <https://www.nature.com/articles/s41591-020-0819-2>.

2. Adit A., Blatchford P., Breese K. et al. High-Dose Monthly Vitamin D for Prevention of Acute Respiratory Infection in Older Long-Term Care Residents: A Randomized Clinical Trial. *Epub.*, 2016. DOI: 10.1111/jgs.14679.

3. Bergman P., Lindh U., Björkhem-Bergman L. et al. Vitamin D and Respiratory Tract Infections: A Systematic Review and Meta- Analysis of Randomized Controlled Trials. 2013. DOI: 10.1371/journal.pone.0065835

4. Daneshkhan A., Agrawal V., Eshein A. et al. The Possible Role of Vitamin D in Suppressing Cytokine Storm and Associated Mortality in COVID-19 Patients. 2020. DOI <https://doi.org/10.1101/2020.04.08.20058578>.

5. Наказ МОЗ України №110 від 14.02.2012 «Про затвердження форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення, що використовуються у закладах охорони здоров'я незалежно від форми власності та підпорядкування». URL: [https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn\\_20120214\\_110.html](https://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20120214_110.html).

6. Vaccines against influenza WHO position paper. Weekly Epidemiol Rec. 2012. Vol. 87(47). P. 461–476.

7. Manzoli L., Salanti G., De Vito C. et al. Immunogenicity and adverse events of avian influenza A H5N1 vaccine in healthy adults: multiple-treatments meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2009. Vol. 9(8). P. 482–492 DOI: 10.1016/S1473-3099(09)70153-7.

8. Buonocore S., Ahern P.P., Uhlig H.H. et al. Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. *Nature*. 2010. Vol. 464. P. 1371–1375. DOI: 10.1038/nature08949.

9. Geremia A., Arancibia-Carcamo C.V., Fleming M.P. et al. IL-23-responsive innate lymphoid cells are increased in inflammatory bowel disease. *J Exp Med*. 2011. Vol. 208. P. 1127–1133. DOI: 10.1084/jem.20101712.

10. Pearson C., Thornton E.E., McKenzie B. et al. ILC3 GM-CSF production and mobilisation orchestrate acute intestinal inflammation. *Elife*. 2016. Vol. 5. P. e10066. DOI: 10.7554/eLife.10066.

11. Jasiulionis M.G. Abnormal Epigenetic Regulation of Immune System during Aging. *Front Immunol*. 2018. Vol. 9. P. 197. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00197. eCollection 2018.

12. Alberti S., Cevenini E., Ostan R. et al. Age-dependent modifications of type 1 and type 2 cytokines within virgin and memory CD4+ T cells in humans. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2006. Vol. 127. P. 560–566. DOI: 10.1016/j.mad.2006.01.014.

13. Zanni F., Vescovini R., Biasini C. et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8+ T cells in humans: a contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Experimental Gerontology*. 2003. Vol. 38. P. 981–987. [https://doi.org/10.1016/S0531-5565\(03\)00160-8](https://doi.org/10.1016/S0531-5565(03)00160-8).

14. Damoiseaux J., Smolders J. The Engagement Between Vitamin D and the Immune System: Is Consolidation by a Marriage to Be Expected? *EBioMedicine*. 2018. Vol. 31. P. 9–10. DOI: 10.1016/j.ebiom.2018.04.013.

15. Kastelein R.A., Hunter C.A., Cua D.J. Discovery and biology of IL-23 and IL-27: related but functionally distinct regulators of inflammation. *Annu Rev Immunol.* 2007. Vol. 25. P. 221–242. DOI: 10.1146/annurev.immunol.22.012703.104758.

**Information about authors:**

**Grishyna O. I.,**

Candidate of Medical Sciences,

Lead Research Associate of Laboratory

and Clinical Department of Immunopharmacology

SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology  
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

14-16, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Ukraine

**Menkus O. V.,**

Research Associate of Laboratory

and Clinical Department of Immunopharmacology

SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology  
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

14-16, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Ukraine

## **THE NEW MODEL OF DIAGNOSTICS, TREATMENT AND PREVENTION OF PURULENT-SEPTIC COMPLICATIONS IN PATIENTS WITH BURN INJURY**

**Zaporozhan S. Y., Savchyn V. S., Ostapiuk L. R., Tuziuk N. V.**

### **INTRODUCTION**

According to WHO, burn injury ranks third place in overall trauma. The world annually records about 180.000 deaths from this type of trauma, most of which occur in middle- and low-income countries. The proportion of burns ranges from 5.6% to 10%, which is one third of all types of traumatic injuries.

According to the Public Health Center of Ukraine, burns also rank third place among all injuries. 70% of them are home care burns. About a third of them occur in children under 5 years of age. This problem is one of the most difficult in the clinical course. It is characterized by the complexity of treatment, its high cost and possible complications.

The deep economic and social crisis in our country has led to the destruction of the system of surgical care for victims of burns. This is reflected in the time of admission of patients to medical institutions, the delay of patients at the stages of evacuation and the violation of the quality of care for patients of this category.

In patients with burn injury, who have chronic diseases, including diabetes, tuberculosis, immunodeficiency, there is a tendency to slow down the healing process. It should be also noted, that in patients with burns there is endogenous intoxication. Despite the introduction into medical practice modern achievements of resuscitation, the latest methods of intensive care, the incidence of multiple organ failure remain quite high. The main factors of mortality among patients with widespread burns are the development of systemic inflammatory process, multiorgan failure and infectious complications<sup>1</sup>. This leads to increase the cost of treatment of these patients, an increase the number of bed days and the need for long-term rehabilitation. This also increases the level of burden on the medical staff of medical institutions and it is not cost-effective enough.

Necrotizing diseases of the tissues of the head and face, which are also accompanied by defects of the outer coverings and soft tissues and the

---

<sup>1</sup> Kovalenko O.M. Pathogenetic substantiation of programs of surgical treatment of children with common burns and their influence on the course of wound process. *Doctor's thesis*. 2012. Kyiv : O. Bohomolets National Medical University. 298 p.

development of deforming scars remain practically unexplored both in the context of diagnosis and the choice of treatment tactics. Some surgical interventions and injuries of the head and face lead to the same relative functional and social consequences, which remain an insufficiently studied problem.

At the same time, significant progress has been made in the field of combustiology and reconstructive surgery over the last decade. The concept of early surgical necrectomies of burn wounds with their primary plasticity is widely spread. Means of prevention and treatment of wound infection, restoration of anatomical structures and non-surgical correction in the postoperative period are developed. Methods of medical and social rehabilitation of patients are being improved.

New opportunities for surgical treatment of patients with thermal lesions are associated with the development of new technological tools in reconstructive surgery. Among them should be noted the replacement of scar arrays with stretched flaps and revascularization of deep anatomical structures with complex tissue complexes.

At the same time, a number of important theoretical and practical issues remain studied insufficiently. The issues of radicalness of early surgical interventions for head and face burns, volume and terms of their performance, means of plastic wound closure, correction of general disorders of homeostasis remain debatable. The role of local and general disorders, that characterize the severity of damage is covered insufficiently. The dynamics of histoimmunological changes of wounds and scars at different stages of their development, as well as the mechanisms of their occurrence depending on their etiology have also not been studied. There is no data in the scientific literature about the dynamics of these disorders and methods of their correction<sup>2</sup>. To date, there is no way to assess accurately the area of the defect (burn wound, necrotizing lesions) of the outer coverings of the head and face, there is no systematization of such lesions, that would meet clinical needs. A large number of tactical approaches and a variety of treatments for patients with defects of the outer coverings and soft tissues of the head and face necessitate the development of the reasonable system of comprehensive surgical treatment, that would combine the achievements of combustiology, plastic, reconstructive surgery and the achievements of other related specialties<sup>3</sup>.

Thus, the treatment of patients with burn injuries causes a number of significant medical, economic and psychological problems, that require a constructive approach to their solution. This issue is especially relevant in

---

<sup>2</sup> Savchyn V.S. Features of reparative processes in patients with deep burns of the head and neck. *Archive of Clinical and Experimental Medicine*. 2014. № 23(2). P. 149–152.

<sup>3</sup> Savchyn V.S. Features of the inflammatory response in burn head and neck injury. *Archive of Clinical and Experimental Medicine*. 2014. № 2 (part 2). P. 112–113.



the period of the implementation of medical reform in Ukraine, which provides maximum optimization and a rational approach to the treatment of patients. Therefore, the situation is somewhat contradictory regarding to the presence of comorbidities in many patients with burn injuries and the feasibility of rational use of bed days in the hospitals nowadays.

These data indicate the high social and medical significance of improving the quality of treatment of patients with burn injuries with defects of the outer coverings and soft tissues of the head and face and determine the urgency of this problem.

Despite the undoubted achievements in the development of new methodological approaches and the introduction of modern methods of treatment patients with burn injuries, the frequency of septic complications remains high. It should be noted, that the development of systemic inflammation, organ failure and infectious complications are the main causes of mortality. Therefore, the objective requirement of the time is the development of the approach, that involves the introduction and use of new effective methods of diagnosis and treatment of patients with burn injuries.

Modern advances in medicine are closely linked to the successful development of biomedical research, particularly in the field of biological chemistry. Modern diagnostic trends involve the widespread use of biochemical research methods for their diagnosis, choice of treatment tactics and monitoring of the effectiveness of the treatment. Also especially promising is using of physical research methods in medical practice. The method of fluorescence spectroscopy (MFS), which we use in our research, is the most universal method in biological spectroscopy. It has been widely used by us for the diagnosis of patients with sepsis and purulent-septic complications in surgical practice, in women with postpartum purulent-inflammatory diseases<sup>4</sup>, as well as for the diagnosis of endogenous intoxication in patients with burn injuries.

***The aim of the research*** is to improve the immediate and long-term functional and cosmetic results of surgical treatment of patients, including defects of the outer coverings and soft tissues of the head and face, based on the development of principles of early diagnosis, including using MFS, monitoring and early reconstructive surgery.

### **1. Current problems of treatment tactics in patients with burn injuries**

We have previously studied the possibilities of improving treatment tactics for patients with burn injuries by investigating of the effectiveness of modern methods of local treatment for the development of the cellular phase

---

<sup>4</sup> Ostapiuk L. Diagnostic and therapeutic model of sepsis and purulent-inflammatory diseases. *International Journal of Clinical Medicine*. 2019. № 10. P. 577–595. URL: <https://doi.org/10.4236/ijcm.2019.1011047>.

of the inflammatory response in patients with burns of flame and boiling water of first-and second-degree (type A and B) with a total area of 18 to 45% of the body surface, including the head and neck.

The effectiveness of modern methods of local treatment on the development of the cellular phase of the inflammatory response in patients with deep burns of the head and neck was studied. It is established, that using of active tactics of wound healing helps to optimize the course of the wound process. This is confirmed by the presence of inflammatory-regenerative type of cytograms with a significant content of lymphocytes and monocytes, an increase of neutrophilic granulocytes in the state of complete phagocytosis and a significant decrease in the content of detritus and microorganisms. The study of the dynamics of changes in wound healing is the additional component to assess the effectiveness of the applied method of treatment. This makes it possible to investigate the course of the wound process and to establish the optimal time for plastic closure of wound defects.

A comprehensive treatment of defects of the outer coverings and soft tissues of the head and face with different options for early reconstructive and plastic surgery and a system of non-surgical correction in the postoperative period was developed. It can improve significantly the treatment of patients with burns and necrotizing diseases of the head and face. It can also prevent or reduce significantly the number of complications, correct structural and functional disorders and eliminate or limit cosmetic problems. Clinical and laboratory studies allowed to classify burns of fourth degree depending on the principles of treatment into suprafascial – fourth-degree (type A) and subfascial – fourth-degree (type B). Depending on the depth of burns, the following classification of necrectomies was proposed: superficial or sequential, dermo-epidermal, suprafascial and necrectomies-amputations.

Optimization of the treatment tactics for the children with head and neck burns was performed. It was proved, that the use of ointments on a hydrophilic basis with the content of silver sulfadiazine in patients with burns of first-and second-degree led to the rapid epithelialization of wounds. Early surgical excision of necrotic tissues in patients with deep burns of the face and neck, temporary wound closure with lyophilized xenografts with subsequent autodermoplasty, using a full-layer or thick-layer graft on the background of the appointment of broad-spectrum antibiotics helped to prevent the appearance of the infectious diseases. It also allowed to achieve a good cosmetic and functional result of treatment<sup>5</sup>.

Tactical approaches in 23 patients with electric head burns was developed. They allowed to avoid postoperative mortality and helped to

---

<sup>5</sup> Savchyn V. S. Features of surgical treatment of children with burns of the head and neck. *Clinical Surgery*. 2012. № 11. P. 30.

provide a significant improvement of the quality of life of the operated patients. The application of the surgical treatment tactics was proposed on the basis of the own classification. It allowed to improve significantly the results of treatment of the patients with burn injuries. At the first stage radical early necrectomy to all patients was done. Appropriate surgical tactics was chosen for each clinical group. It was based on the patient's condition<sup>6</sup>.

Early surgical excision of necrotic tissues in patients with deep facial burns, temporary closure with the lyophilized xenografts, delayed autodermoplasty with thick-layer or full-layer grafts and complex therapy with broad-spectrum antibiotics prevent the development of infectious complications and provide good cosmetic and functional results. The use of ointment containing silver sulfadiazine in patients with burns of first-third (type A) degree promotes rapid epithelialization of wounds.

Thus, there is a tendency to optimize gradually the treatment of patients with the burn injuries. In particular, the expediency of active surgical tactics for the treatment of patients with burn injury is substantiated. This helps to optimize the course of the wound process. At the same time, the increased risk of the developing of purulent-inflammatory diseases in this category of patients remains a significant problem. It should be noted, that the main causes of mortality in patients with burn injury are purulent-septic complications. They are associated with the conditions for the development of the inflammatory process in the area of the burn wound, prolonged rejection of necrotic scab, decreased natural resistance and immunological reactivity of the patients. Burn necrotic scab is a source of infection and intoxication. So, it should be removed as soon, as possible. According to the most of authors, for the superficial burns this period is 2–3 days, and for deep – 3–5 days<sup>7</sup>.

Early diagnosis of the purulent-septic conditions is the guarantee of timely and successful treatment of this serious complication. It will help to increase the survival and recovery from this disease. At the same time, modern diagnostic methods, which are widely used in health care facilities, do not allow to do it properly. At present, use of physical research methods in modern medical practice are widespread. They are highly accurate and sensitive. Therefore, their use can improve significantly modern diagnostic algorithms.

---

<sup>6</sup> Classification and treatment of deep burns of the head, caused by electric current / I.D. Gerych et al. *Clinical Surgery*. 2009. № 11/12. P. 29–30. ISSN 0023-2130.

<sup>7</sup> Kovalenko O.M. Tactics of wound closure in critical burns in children. *Pediatric Surgery*. 2010. № 1(26). P. 28–32.

## **2. The experience of use of the method of fluorescence spectroscopy for the diagnosis of patients with purulent-inflammatory diseases and sepsis in surgical and obstetric and gynecological practice**

In our research we focused on the use of the MFS for diagnosis in medical practice, in particular for the diagnosis of endogenous intoxication in patients with burn injuries. It is used successfully in various sectors of the economy, including medicine. To understand the phenomenon of luminescence, it should be noted, that the molecules in the materials may be in certain discrete energy states. When the system is excited by the light of a certain wavelength, the transitions of electrons in them from the lower to higher energy states occur. In this case, the waves will form the absorption spectra of the molecules. And their return transitions from the upper excited states will be accompanied by radiation, which is called luminescence.

Thus, luminescence occurs due to the absorption of the light by the system. It is connected with the transition of molecules from the excited state to the ground state. The radiation, that occurs, is called luminescence. Luminescent analysis is the method of studying of various objects, based on the observation of their luminescence. It can be used to study the luminescent characteristics of biological objects both in normal and in various pathological conditions. Luminescence of tissues and biological fluids, in particular blood serum (BS), urine and synovial fluid can be registered.

According to the afterglow duration,  $\tau$  luminescence is divided into two types:

- fluorescence if  $\tau < 10^{-7}$  seconds, i. e. the extinction of luminescence occurs very quickly (for the eye, instantly);
- phosphorescence if  $\tau > 10^{-4}$  seconds (in this case, the extinction occurs relatively slowly and is often clearly visible to the naked eye).

In our research we study the fluorescence of the BS. Fluorescence emission spectra are the dependence of fluorescence intensity from the wavelength of radiation.

It should be noted, that MFS is now used successfully in the world medical practice for conducting up-to-date prospective studies, based on the latest developments of molecular biology. They allow to identify certain genetic mutations in humans and their individual predisposition for the development of certain pathological conditions<sup>8</sup>.

The results of these studies open the way to the successful development of “personalized medicine”. It means, that it is possible to identify the individual risk of certain diseases for each individual and to propose appropriate

---

<sup>8</sup> Performance and clinical evaluation of a sensitive multiplex assay for the rapid detection of common NPM1 mutations / M. Hafes et al. *Journal of Molecular diagnostics*. September 2010. V. 12. № 5. P. 629–635.

measures to prevent the possibility of their occurrence. This opens wide opportunities to find effective drugs, so-called “gene therapy”, which offers broad prospects for the treatment of various diseases, including cancer.

The research took place between January, 2001 and March, 2020. It included 4 stages. The first and second stages of the study were performed on the basis of the purulent-septic center of the Lviv’s municipal clinical hospital of emergency medical services. The third stage of the study was performed on the basis of department of gynecology of Vinnytsia City Clinical Hospital. The fourth stage of the research was performed on the clinical base of City Center of Thermal Injury and Plastic Surgery of Lviv’s Communal Clinical Hospital No 8. The luminescent laboratory of the Department of Experimental Physics at the Ivan Franko National University of Lviv was an experimental research center. The studies were supported by using the MDR-2 and MDR-12 optical monochromators. The object of the study were samples of the BS of patients of main and control groups<sup>9</sup>.

Excitation of biological objects by ultraviolet light ( $\lambda=280$  nm) makes it possible to observe the glow of proteins of their structure, in particular human serum albumin. It is connected with the presence of amino acids: tryptophan, tyrosine and phenylalanine. The luminescence of most proteins is mainly connected with tryptophan residues.

At the first stage of the study, a series of in vitro studies were performed. It was necessary to form a clinical understanding and correct interpretation of the results of the study using MFS. The aim of the research was to obtain enough understanding at the molecular level about the changes, which are registered using MFS in the study of BS of patients with various diseases and treatments. For this purpose, standard solutions of donor BS with distilled water (DW), 20% albumin solution, sugar broth (SB), centrifuged (CF) and non-centrifuged (NCF) crops of bacterial culture of *Staphylococcus aureus* were prepared and tested within the MFS.

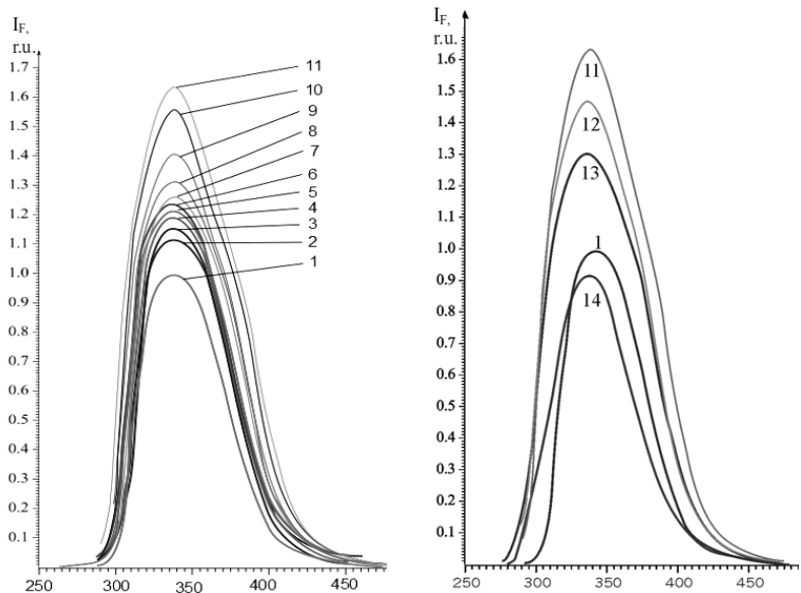
The fluorescence spectra (FS) of the 20% albumin solution and the donor (control group) are very similar, although the fluorescence band of the donor BS is slightly wider:  $\lambda_{\max}$  for 20% albumin solution is 330nm, and for the reference donor – 337 nm. Spectral fluorescence characteristics of 20% albumin solution are very close to similar characteristics of BS. That’s why we used a 20% solution of albumin as a reference in the study of BS of patients in medical practice.

Excitation of samples of BS was performed by the light with a wavelength  $\lambda_{\text{ex}} = 280\text{nm}$ . FS of BS look like a  $\lambda$ -type curves with maximum fluorescence in the region of 330.1-335.1nm. The main indicators used for

---

<sup>9</sup> Fluorescence spectroscopy: possibilities of application in medical practice / I. D. Gerych etc. Lviv : Liga-Press. 2015. 366 p.

the analysis in the conducted work are the values of fluorescence intensity  $I_F$  and position of  $\lambda_{max}$ . Among a number of experiments, that correspond to the proposed series of “modeling of BS changes of diseases in vitro”, studies of solutions of BS of donors with distilled water were very important. 15 standard solutions of BS with different concentration of DW were prepared: 1 – BS, 2 – 90% BS, 3 – 80% BS, 4 – 70% BS, 5 – 60% BS, 6 – 50% BS, 7 – 40% BS, 8 – 30% BS, 9 – 20% BS, 10 – 10% BS, 11 – 5% BS, 12 – 2.5% BS, 13 – 1.25% BS, 14 – 0.625% BS, 15 – DW. The results of the study of FS of dilutions of these solutions are depicted in Figure 1.



**Figure 1. Effect of dilution with distilled water (DW) on the fluorescence spectra of donor blood serum (BS) (1 – BS 2 – 90% BS, 3 – 80% BS, 4 – 70% BS, 5 – 60% BS, 6 – 50% BS, 7 – 40% BS, 8 – 30% BS, 20%BS , 10 – 10% BS, 11 – 5% BS, 12 – DW :  $I_F = 0$ )**

During the dilution of BS with DW the position of  $I_F$  of the fluorescence bands  $\lambda_{max}$  does not change. However, a clear dependence of  $I_F$  from the concentration ratio of BS and DW in the investigated solutions was revealed. There was a gradual increase in  $I_F$ . It reached maximum at a concentration (C)  $\approx$  2.5% BS in solution. Changes of  $I_F$  are connected with the concentration quenching of the fluorescent characteristics of solutions.

Thus, reducing of the content of BS in the prepared solutions causes gradual decrease of the number of albumin molecules and, accordingly, the weakening of the concentration quenching of the fluorescence of BS. But the growth of  $I_F$  occurs to a certain limit, which corresponds to  $\approx 2.5\%$  of BS in the solution. With a further decrease in the content of BS in the DW there is a sharp decrease in  $I_F$  of the BS until its complete attenuation. The case, when  $I_F$  is directly proportional to the concentration of BS in solution, corresponds to the condition, when the optical density of the solution  $D \leq 0.1$ .

Spectral-fluorescent characteristics of dilutions of BS in vitro reflect changes of BS, typical for diseases, which are accompanied by hypoproteinemia and hypoalbuminemia. The results of these studies indicate a high sensitivity of MFS, which is manifested in a pronounced change in the FS of the BS at any, even minimal, change of its components. These changes are specific and depend on the concentration of different types of dilute substances in the BS.

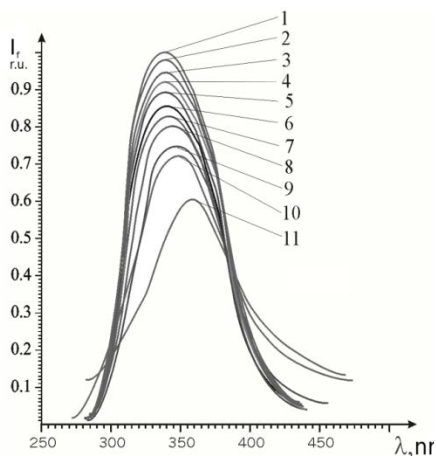
The spectral-fluorescent characteristics of BS dilutions by CF and NCF crops of bacterial culture (6-day culture on Staph. aureus) were investigated in order to simulate changes of BS in patients with sepsis in vitro. That's why we will focus on the detection of spectral-fluorescent signs of pathognomic for sepsis pathological constellation blood serum+bacteria-the phenomenon of bacteremia. In order to verify the correctness of our statements, we decided to create a simulation of changes in BS in sepsis in vitro by diluting BS with NCF and CF of bacteria<sup>10</sup>.

11 standard solutions of NCF of bacteria were made: 1 – BS, 2 – 90% BS, 3 – 80% BS, 4 – 70% BS, 5 – 60% BS, 6 – 50% BS, 7 – 40% BS, 8 – 30% BS, 9 – 20% BS, 10 – 10% BS, 11 – NCF. The volume ratios of BS and CF were the same, as the proportions of BS and NCF. Excitation of these solutions was performed with the light with a wavelength of 280 nm. The results of the study of FS dilutions of BS with NCF and CF of bacteria are depicted in Figure 2 and Figure 3. The results of the study of FS of solutions of BS with NCF and CF are qualitatively different from the results of FS of dilutions of BS with DW, SB and 20% albumin solution. Dilution of BS with NCF and CF of bacteria leads to decrease of  $I_F$  gradually with increasing content of bacterial culture in solution. There is also a long-wave shift of the fluorescence bands ( $\lambda_{max}$ ).

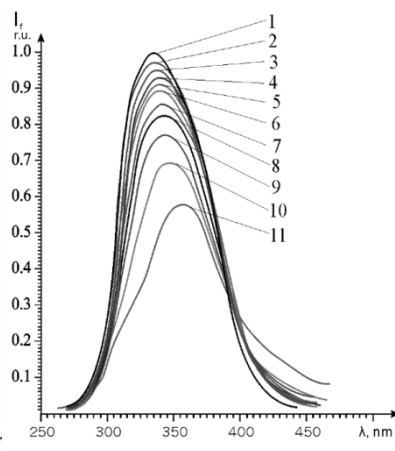
It should be noted, that the detected effect of changes of the spectral-fluorescent characteristics of dilutions of BS with NCF and CF of bacteria are connected with the influence of bacteria and products of its metabolism on the fluorescent characteristics of BS.

---

<sup>10</sup> Modeling of changes in blood serum in various diseases and treatments / O.V. Bulavenko et al. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2013. № 20. P. 8–14.



**Figure 2. Effect of dilution non-centrifuged (NCF) crops on fluorescence spectra of donor blood serum (BS) (1 – blood serum (BS), 2 – 90% BS, 3 – 80% BS, 4 – 70% BS, 5 – 60% BS, 6 – 50% BS, 7 – 40% BS, 8 – 30% BS, 9 – 20% BS, 10 – 10% BS, 11 – NCF crops).  $\lambda_{\text{ex}}=280 \text{ nm}$**



**Figure 3. Effect of dilution centrifuged (CF) crops on fluorescence spectra of donor blood serum (BS) (1 – blood serum (BS) 2 – 90% BS, 3 – 80% BS, 4 – 70% BS, 5 – 60% BS, 6 – 50% BS, 7 – 40% BS, 8 – 30% BS, 9 – 20% BS, 10 – 10% BS, 11 – CF crops).  $\lambda_{\text{ex}}=280 \text{ nm}$**

It should be noted, that the changes of the FS of the dilutions of the BS with NCF and CF of bacteria have a specific character. This forms the basis for the development of the method of fluorescent spectroscopy for early diagnosis of sepsis by modeling changes of BS in the case of sepsis in vivo.

In the second stage of the research, we conducted a study of FS of BS of 100 patients with purulent-inflammatory diseases, among whom were 15 patients with sepsis. The control group consisted of 40 healthy individuals without chronic diseases.

It should be noted, that albumin of BS has the ability to complex<sup>11</sup>. In the case of presence of endogenous intoxication, which is typical for patients with purulent-septic complications and sepsis, the conditions for the formation of albumin molecules with altered physicochemical properties appear<sup>12</sup>.

In the blood of patients with sepsis there are two types of albumin molecules: one is normal, and the other is with altered physicochemical characteristics due

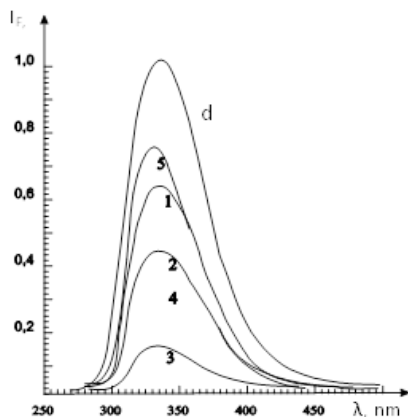
<sup>11</sup> Grizunov Y.A. and Dobretsov G.E. Serum albumin in clinical medicine. Moscow : Geotar, 1998. 440 p.

<sup>12</sup> Andreeva O.L. Changes in the binding centers of serum albumin in assessing the state of the body in various pathologies. *Doctor's thesis*. 2003.

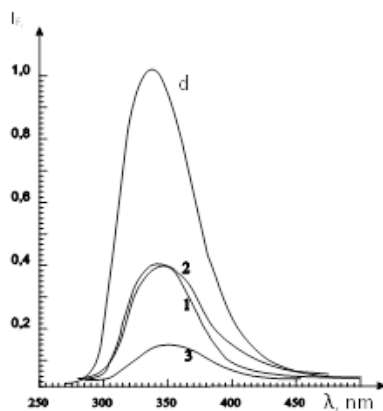


to the blocking of albumin centers by toxins, which are products of bacterial metabolism. As the amount of complete albumin in the BS decreases, the intensity of the FS decreases and a long-wavelength shift of the fluorescence band occurs. At a certain concentration of “pathological” type of albumin with altered physicochemical characteristics, a pathological “septic” peak is formed. The appearance of the peak is an unfavorable prognostic sign.

For example, we present the results of a study of FS of BS of the person, who was treated in Lviv’s municipal clinical hospital of emergency medical services with the diagnosis of severe sepsis. Due to the well-timed hospitalization and early surgical elimination of the foci of infection, the availability of the septic process was considerably lower. This significantly reflected on the dynamics of changes in the spectral-fluorescent characteristics of its BS (Figure 4). Analyzing the results in Figure 4, one can conclude, that eliminating of the source of the infection on the background of intensive antibiotic therapy, this patient with clinically insignificant course of sepsis during a certain period experienced bacteremia. When sowing a bacterial culture on sugar broth Klebsiella pneumonia was detected (curves 1–3). Three blood samples were taken for FS testing. At the stage of treatment, the decrease in fluorescence band intensity reached maximum (0.16  $I_F$ ) only at the end of the bacteraemic period (Figure 4, curve 3).



**Figure 4.** FS of BS in the patient 2 with sepsis: 1 – 03.06, 2 – 05.06, 3 – 06.06, 4 – 07.06, 10.06 and donor of BS.  $\lambda_{ex}$  280 nm



**Figure 5.** FS of BS of patient 3 with sepsis and diabetes: 03.06, 05.06, 06.06 and donor BS.  $\lambda_{ex}$  =280 nm

At the same time, in this case there was no significant long-wave shift of the fluorescence bands of the BS. It is possible, that it is connected with the easier course of the septic process due to the timely elimination of purulent-

inflammatory focus of infection. Subsequently, with the gradual recovery of the patient, there was a significant increase in the fluorescence intensity of the BS up to  $0.76 I_F$  (Figure 4, curve 5).

The analysis of the case, depicted in Figure 4, allows to draw a conclusion about the positive dynamics of the disease in the “postbacterial” period. At the same time, the study of the spectral-fluorescent characteristics of the BS of this patient, in contrast to conventional methods of clinical and laboratory assessment of his condition, allowed to follow clearly the nature of the disease until recovery.

Quite another scenario of the results of the study of the spectral-fluorescent characteristics of the BS of a patient with sepsis and diabetes is presented in Figure 5.

It should be noted, that patients with diabetes have an increased level of glycolization of albumin of BS. The level of this indicator is 6% in healthy persons and 9% in patients with diabetes.

Albumin, which is overloaded with sugar residues, can not fully perform its functions, including transport and detoxification.

That’s why, the patient's condition during the period of observation was constantly deteriorating, despite surgery and intensive antibiotic therapy. This can be explained by the presence of a number of severe comorbidities and her older age. It should be noted, that negative dynamics of the condition of this patient is reflected in the unfavorable dynamics of the parameters of the spectral-fluorescent characteristics of her BS – a constant decrease in the intensity of the fluorescence bands (Figure 5, curves 1, 2, 3). The patient died as a result of an advanced process of generalization of infection and multiple organ failure.

The above results indicate two different scenarios for the development of sepsis. It should be noted, that the dynamics of changes of the spectral-fluorescent characteristics of the BS of the patients with sepsis objectively reflects the clinical features of this disease, which significantly depends on the quality of diagnosis and correlates with the effectiveness of treatment tactics.

In the study of the spectral-fluorescence characteristics of the blood serum of patients with purulent-septic complications, two plausible trends were observed: the shift of the fluorescence band maxima for patients with pre-septic pathology and sepsis to the long-wave region up to  $\Delta\lambda = 40$  nm and decrease of the fluorescence intensity up to 70–80% compared to the donor unit. Both indicators had no correlation with the standard laboratory-biochemical parameters of conventional control of these patients, but correlated properly with the integrated clinical criteria for the severity of the patient's condition and the phenomenon of verified bacteremia. The revealed changes of the spectral-fluorescence characteristics of BS in patients with sepsis in most cases were preliminary: they were usually recorded 24–

48 hours before the appearance of obvious clinical and laboratory signs of a significant changes in the general somatic status of patients.

Though, the structure of the excitation spectra of the fluorescence of donors and patients with sepsis is generally similar, but in patients with sepsis intensities of the excitation spectra are much lower, than in donors.

A clear dependence of the spectral-fluorescent characteristics of the BS of these patients in accordance with the nature of the disease, demonstrated their clarity and dynamism (when the condition of patients deteriorates, fluorescence intensity in the region  $\lambda = 340\text{nm}$  decreases, and when the condition of patients improves – fluorescence intensity increases and FS becomes similar to the FS of donor BS). It was found, that the structure of FS of BS is an effective marker of disease severity, which makes it possible to assess quickly and efficiently the threat of critical purulent-inflammatory diseases at the pre-manifestation stage (the patent of Ukraine №76953)<sup>13</sup>.

In the third stage of the research, we studied FS of BS of 170 women after the labor with a histologically confirmed diagnosis of postpartum endometritis. The control group consisted of 40 women with uncomplicated postpartum period. Considerable attention in the study was also focused on the finding prognostic factors for the development of postpartum endometritis and its diagnosis in order to prevent the development of obstetric sepsis. At first glance, this study was qualitatively different from the previous stage of the research of patients with purulent-septic complications and sepsis. After all, most patients were young, without severe extragenital pathology. But now the number of women, who plan pregnancy in the late reproductive age, increases. In such patients there are extragenital diseases, often they have comorbid pathology. The frequency of surgical activity in obstetrics is growing, which increases significantly the risk of postpartum purulent-inflammatory diseases. In addition, physiological immunodeficiency is typical for pregnancy, which contributes to the emergence and progression of this complications. The disease is mainly polyetiological without nosological specificity. It was installed a discrepancy between the nonspecific general reaction of the organism and the severity of the pathological process at the local level. Diagnosis of postpartum purulent-septic conditions is difficult, because such characteristic signs of inflammation as fever, leukocytosis, increased erythrocyte sedimentation rate, which we traditionally use for diagnosis of inflammatory

---

<sup>13</sup> Method for early diagnosis of septic complications by the method of fluorescence spectroscopy / I.D. Gerych, O.V. Bulavenko, L.R. Ostapiuk, A.S. Voloshinovskii and S.V. Myagkota. Pat. №76953 Ukraine A61B 17/00 G01N 33/48, G01N 21/64 ; Applicant and Patentee: Pirogov Vinnytsia National Medical University. № 201207441; stat. 19.06.2012; publ. 25.01.2013, Bull. № 2.

process, are uninformative in obstetric practice. Tachycardia and tachypnea can also occur during physiological pregnancy. Therefore, considerable attention should be focused on finding methods for early diagnosis of postpartum purulent-inflammatory diseases, as well as the problem of prognostic assessment of its development.

During the study of FS of BS of women after the labor with postpartum purulent-inflammatory diseases, a decrease in the intensity of the BS was also recorded, but it was not as pronounced, as in patients with a surgical profile.

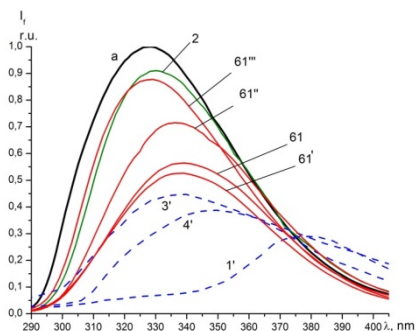
This is due to the absence of the cases of obstetric sepsis among the patients of the main group. It is connected with the careful monitoring of women during pregnancy, childbirth and in the postpartum period. In rather severe cases, there was also a long-wave shift of the maximum position  $\lambda_{\max}$  of FS of BS (the patent of Ukraine № 133472)<sup>14</sup>.

Studies of BS using MFS were conducted in dynamics during the treatment. The obtained results of spectral-fluorescence characteristics of BS for women after the labor with postpartum purulent-inflammatory diseases are illustrated by the example of two patients. Their FS of BS are presented in Figure 6–7. Quite indicative and interesting are the results of the study of FS of BS of the patient 61 in postpartum period, depicted in Figure 6. This patient had a history of treated mycoplasmosis and extragenital pathology (chronic bronchitis). The pregnancy was marked by the threat of premature birth at 32 weeks of pregnancy. In childbirth there was a rupture of the cervix of the first degree. Bacterial vaginosis was also detected during the analysis of vaginal discharge. Complains (fever up to 38°C and lower abdominal pain) in patients arose on the 23<sup>rd</sup> day of the postpartum period. Patient 61 was admitted to the gynecology department on the 24<sup>th</sup> day of the postpartum period. After vacuum aspiration of the walls of the uterine cavity on the 2<sup>th</sup> of February, 2015 histological examination of the endometrium was done and the diagnose of endometritis was confirmed. It should be noted, that classic endometritis occurs at the third or fifth day, and in the case of erased form - at the eighth or tenth day of the postpartum period. After manual vacuum aspiration during the next two days there was a decrease in the fluorescence intensity of the BS from 0.56 r.u. (curve 61) to 0.53 r.u. (curve 61') with subsequent normalization as the result of effective antibiotic therapy of the patient (curves 61'' and 61'''). Thus, we recorded a positive dynamics of changes of the spectral-fluorescent characteristics of

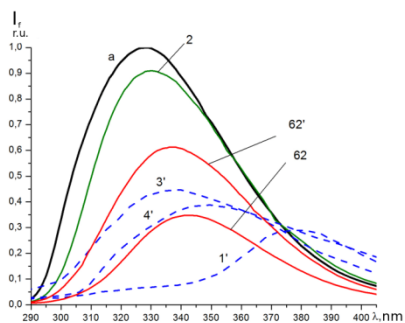
---

<sup>14</sup> Method of early diagnosis of postpartum purulent-septic complications using the method of fluorescence spectroscopy / O.V. Bulavenko, L.R. Ostapiuk, V.O. Rud, A.S. Voloshinovskii and T.S. Malui. Pat. №133472. Ukraine GO1N 33/48 (2006.01) GO1N 21/64 (2006.01); Applicant and Patentee : Pirogov Vinnytsia National Medical University. № u2018 10669; stat. 29.10.2018; publ. 10.04.2019, Bull. № 7.

BS of patient 61, which qualitatively reproduces the recovery scenario of the patient with sepsis (curves 1', 3', 4').



**Figure 6. Fluorescence spectra of blood serum in patient with postpartum endometritis in dynamics (61 – 2.02.2015; 61' – 4.02.2015, 61'' – 6.02.2015, 61''' – 30.04.2015), women with uncomplicated course of postpartum period (2), patient with sepsis (1', 3', 4') and 20% albumin solution (a) ( $\lambda_{ex} = 280$  nm)**



**Figure 7. Fluorescence spectra of serum of the woman after childbirth with endometritis in dynamics (62 – 14.02.2015; 62' – 17.02.2015), a woman with uncomplicated course of postpartum period (2), patient with sepsis (1', 3', 4') and 20% albumin solution (a). ( $\lambda_{ex} = 280$  nm)**

Quite revealing are the results of the study of the spectral fluorescence characteristics of the BS of another patient 62 with endometritis, depicted in Figure 7. She had pleurisy in 2013. She also had urolithiasis and chronic adnexitis. In childbirth, the anhydrous period duration was 6 hours 30 minutes. In the postpartum period, anemia, proteinuria, 3<sup>rd</sup>-degree purity of the vagina and the expansion of the uterine cavity according to ultrasound examination were revealed. After the manual vacuum aspiration of the walls of the cavity of the uterus of Patient 62, antibacterial and uterotonic therapy the patient's condition improved. We investigated the FS of the BS on the 15<sup>th</sup> of July, 2015, and revealed a significant decrease in the fluorescence intensity to 0.35 r.u. and a noticeable long-wave shift of its band (curve 62). In the following experiment, a marked increase of  $I_F$  of BS of this patient was recorded up to 0.6 r.u. and the shift into the shortwave region (see curve 62') was fixed. This figure shows also the results of the study of the FS of BS of the patient with sepsis in dynamics for comparison by dashed lines. It should be noted, that curve 62 in this figure was shifted to the septic area, indicating the critical condition of this patient. This information allowed us to adjust properly the treatment tactics, which led to the recovery of this patient.

### **3. Modern approach to optimizing the diagnosis of endogenous intoxication in patients with burn injury, using the method of fluorescence spectroscopy**

We have already noted, that the main causes of mortality of patients with burn injuries are multiple organ failure and infectious complications, which led to the development of sepsis. The lethal complications are not caused by the direct burn injury, but by the body's reactive response to the thermal stimulus. It is based on the implementation of local and then generalized inflammatory response, mediated by the number of proinflammatory cytokines. Endogenous intoxication is a chain of pathochemical, pathophysiological, biochemical and pathomorphological reactions, that have escaped natural control and joined to the vicious circle of mutual potentiation. At the stage of burn toxemia many toxic products accumulate in the BS. Albumin has a significant role in the detoxification process. In our previous research, MFS was tested to diagnose endogenous intoxication in patients with burn injury<sup>15</sup>.

The clinical base of the research was City Center of Thermal Injury and Plastic Surgery of Lviv's Communal Clinical Hospital No 8, and the experimental base – the laboratory of luminescence of the Department of Experimental Physics, Ivan Franko National University of Lviv. The term of the research was 2015–2019 years. Three groups of patients were formed.

The main group consisted of 19 patients with burn injury, for whom 97 BS samples were examined within the MFS. The standard treatment algorithm for these patients was supplemented with infusion of albumin solution. Object of study – BS of patients with flame burns and burns with boiling point first-and second-degree (type A and B), including head and neck burns<sup>16</sup>. The comparison group consisted of 10 patients, whose BS were not tested using MFS. But therapeutic tactics with donor albumin solution was also used for these patients<sup>17</sup>. The control group of the research consisted of 40 healthy individuals (donors) without chronic diseases, for whom BS samples were tested within the MFS.

Research methods: clinical, general blood test, biochemical, microbiological, morphological (structure of the areas of lesions, scars), immunological (immunohistochemistry of the skin), cytology of the wound, encephalography, ultrasound, doppler ultrasound, examination of microenvironment, computed tomography, densitometry, rheovasography, MFS.

---

<sup>15</sup> Approbation of the fluorescence spectroscopy method for the diagnosis of endogenous intoxication with burn injury / V.S. Savchyn et al. 2016. № 6. P. 68–70.

<sup>16</sup> A new look at the diagnosis of endogenous intoxication in patients with burn injury / V.S. Savchyn et al. *Journal of Hospital Surgery*. 2019. № 1. P. 20–24. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.1.9907>.

<sup>17</sup> Cherniy V.I. The role and place of albumin in modern infusion transfusion therapy. *Emergency Medicine*. 2017. № 1 (180). P. 1–11. p-ISSN 2224-0586, e-ISSN 2307-1230.

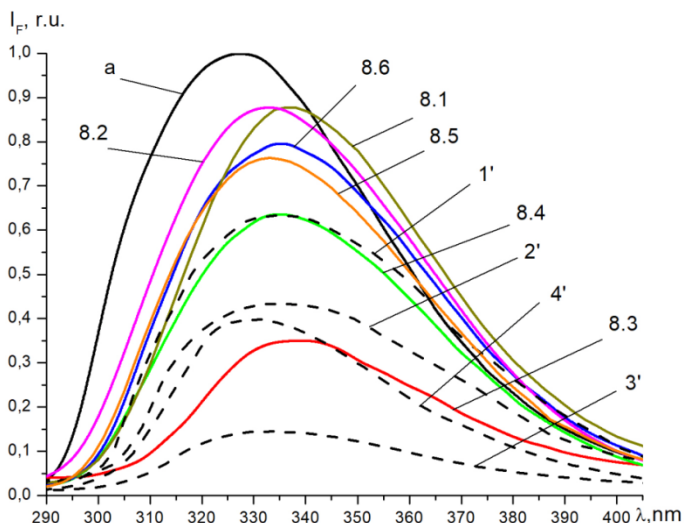
In the framework of this research, we investigated and analyzed the main factors, including clinical data, classification of burns depending on the etiological factor, area and depth of lesion, localization, laboratory examination data (general blood test, general analysis of urine, biochemical blood test, bacterioscopic examination), ultrasonographic examination, MFS.

During our research, we analyzed clinical data, the results of examinations of patients of the main group, group of comparison and of healthy controls. We also studied spectral-fluorescence parameters of the patients of the main group and spectral-fluorescence characteristics of healthy individuals (controls). The main indicators, used for the analysis of FS of BS, were the fluorescence intensity ( $I_F$ ) and the position of the maximum fluorescence band ( $\lambda_{max}$ ). All patients of the main group and group of comparison underwent surgical treatment of the affected burn surfaces with subsequent wound closure by lyophilized xenografts in the hospital. The wounds were epithelized partly under dry skin, partly under dry necrosis and applicators. The residual wounds were epithelialized under dry applicators. Patients also received anti-inflammatory treatment, antibiotic therapy, infusion therapy, including using albumin solution and desensitizing therapy. After successful completion of treatment, all patients were discharged from the hospital in satisfactory condition under the supervision of the surgeon at the place of residence. In order to compare the spectral-fluorescence characteristics of BS of patients with burn injury, we shall also present in the relevant figures the results of the spectral-fluorescence characteristics of a patient with sepsis, who recovered after successful treatment.

The results of studies in the dynamics FS of BS and data for the spectral-fluorescence characteristics of the BS of one of the patients with burn injury are depicted on the Figure 8 and Table 8.

He was admitted to the hospital on the 27<sup>th</sup> of June, 2015 with the area of the burn surface 38%. *Staphylococcus aureus*  $10^5$  та *Pseudomonas aeruginosa*  $10^6$  were verified in this patient on the basis of a microbiological study. He was immediately prescribed appropriate treatment, including antibiotic therapy and infusion therapy with a volume of 2–3 liters daily and a 20% albumin solution (100 ml 8 times in different days). Due to the infusion therapy, the intensity of FS of BS compared with the fluorescence intensity of albumin ( $I_F = 1.00$ ) did not decrease significantly for several days ( $I_F = 0.88$ ), which correlates with the results of in vitro studies. At the same time, no significant shift of the FS of BS into the longwave region was recorded, despite the verification of several pathogens. Obviously, the intake of sufficient albumin allowed to improve significantly the work of detoxification systems of the body, which had a positive effect on the spectral-fluorescence parameters.

Measurements of FS of BS 10 days after admission of the patient to the hospital on the 13<sup>th</sup> of July, 2015 (Figure 8, curve 8.3), showed a critical moment, when there was a significant decrease of  $I_F$  to 0.35 r.u. and a shift of the FS to the long-wavelength region by 9 nm. This condition of this patient was close to septic.



**Figure 8.** FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2015 in dynamics during treatment (8.1 – 3.07, 8.2 – 8.07, 8.3 – 13.07, 8.4 – 17.07, 8.5 – 20.07, 8.6 – 24.07) and a patient with sepsis, who was treated in 2002 in Ambulance hospital (1' – 03.06, 2' – 05.06, 3' – 06.06, 4' – 07.06) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{ex} = 280$  nm

Table 8

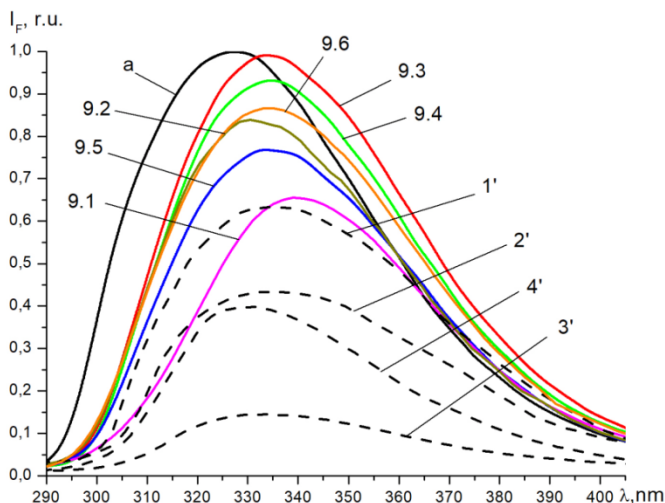
N	a	8.1	8.2	8.3	8.4	8.5	8.6	1'	2'	3'	4'
Date	3.07	3.07	8.07	13.07	17.07	20.07	24.07	03.06	05.06	06.06	07.06
$\lambda_{max}$ nm	327	336.1	332.2	341.1	335.1	333.1	335.1	335.2	335.2	334.1	331.6
$I$ , r.u.	1	0.88	0.88	0.35	0.64	0.76	0.80	0.63	0.43	0.14	0.40

These parameters correlate well with the corresponding results of the study of FS of sepsis patient, presented in this figure by dashed lines (curves 1'–4'). This is most likely related to the discontinuation of the albumin solution. The resumption of infusion of albumin solution with subsequent complex therapy led to a gradual improvement of the spectral-fluorescence parameters of BS (approximated to the parameters of albumin fluorescence) at the subsequent blood samples during 17<sup>th</sup>–24<sup>th</sup> of July 2015.



They correlated well with the clinical parameters and laboratory test results of the patient. Therefore, he was discharged from the hospital in satisfactory condition on the 24<sup>th</sup> of July, 2015.

The results of studies in the dynamics FS of BS and data for the spectral-fluorescence characteristics of the BS of another patient with burn injury are depicted on the Figure 9 and Table 9.



**Figure 9.** FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2015 in dynamics during treatment (9.1 – 3.07, 9.2 – 8.07, 9.3 – 13.07, 9.4 – 17.07, 9.5 – 20.07, 9.6– 24.07) and a patient with sepsis, who was treated in 2002 in Ambulance hospital (1' – 03.06, 2' – 05.06, 3' – 06.06, 4' – 07.06) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{ex} = 280$  nm

Table 9

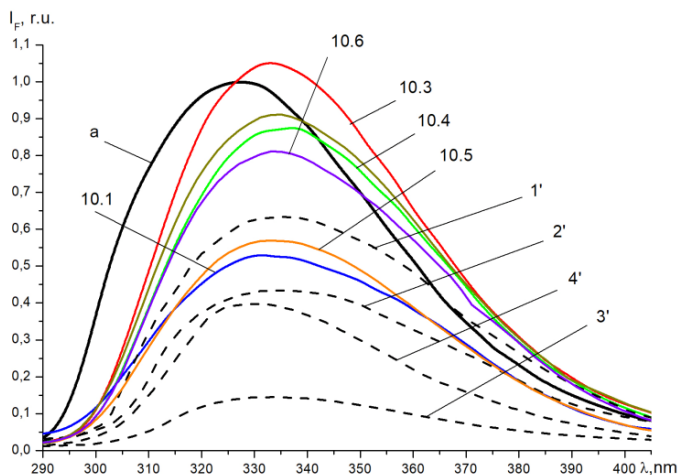
N	a	9.1	9.2	9.3	9.4	9.5	9.6	1'	2'	3'	4'
<b>Date</b>	3.07	3.07	8.07	13.07	17.07	20.07	24.07	03.06	05.06	06.06	07.06
$\lambda_{max}$ nm	327	339	330.5	333.1	335.1	333.1	335.1	335.2	335.2	334.1	331.6
<b>I, r.u.</b>	1	0.66	0.84	0.99	0.93	0.77	0.87	0.63	0.43	0.14	0.40

The area of the burn surface of this patient was 31%. In this case, the patient had no bacteremia. This led to a different character of the changes in the spectral-fluorescence characteristics of BS. No significant decrease in the fluorescence intensity of the BS was observed and no significant long-wave shift was recorded. After two infusions of 20% albumin solution (28<sup>th</sup> of June – 400 ml and 29<sup>th</sup> of June – 200 ml) on the 3<sup>th</sup> of July the primary measurement of his spectral-fluorescence characteristics was done. Thus, it

was obtained  $I_F = 0.66$  r.u. and shift in the longwave region to 339 nm (Table 9). During the continuation of treatment (massive infusion therapy and 100 ml of 20% albumin solution on the 13<sup>th</sup> of July), slight changes in the spectral-fluorescence characteristics of BS were recorded. After the cancellation of treatment, the patient's condition gradually stabilized (on the 24<sup>th</sup> of July  $I_F = 0.87$  r.u.) (Table 9) and he was discharged from the hospital on the 24<sup>th</sup> of July, 2015 in satisfactory condition.

In a slightly different scenario, there was a change in the spectral-fluorescence characteristics of the BS of the next patient with burn injury, with a burn surface area of 40%. The results of the study of FS of this patient are depicted in Figure 10, and in table 10 – data for his spectral-fluorescence characteristics. On the basis of microbiological research, there were verified the presence of two pathogens (Staphylococcus aureus  $5 \times 10^6$ , St. haemolyticus  $5 \times 10^6$ ). This patient received infusion, antibacterial therapy, as well as infusion of 20% albumin solution (total volume 1000 ml). For this patient on the 8<sup>th</sup> of July, 2015 (curve 3.1), a marked decrease in the fluorescence intensity was recorded to 0.53r.u.

Further in dynamics on the 15<sup>th</sup> of July, 2015 there was an increase in the fluorescence intensity of the patient's BS ( $I_F = 1.05$  r.u., Table 10), which can not be interpreted as absolute hypoproteinemia, which typically causes a decrease in the fluorescence concentration quenching inherent in transient fluorescence.



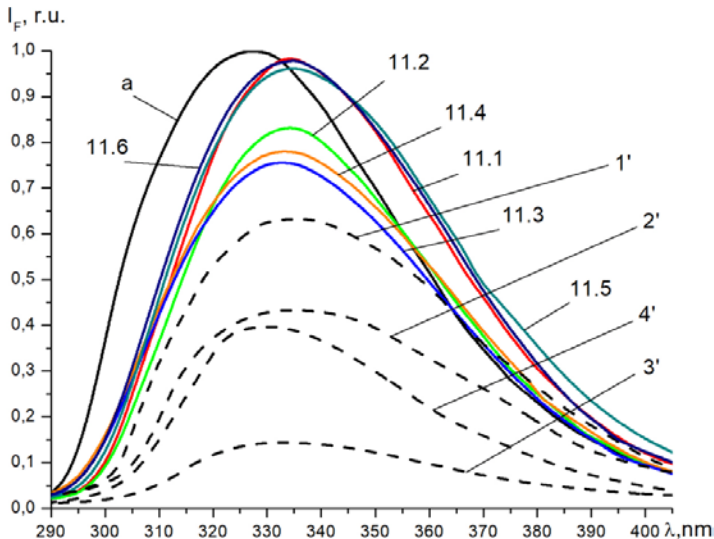
**Figure 10. FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2015 in dynamics during treatment (10.1 – 8.07, 10.3 – 15.07, 10.4 – 17.07, 10.5 – 24.07, 10.6 – 28.07), and a patient with sepsis, who was treated in 2002 in Ambulance hospital (1' – 03.06, 2' – 05.06, 3' – 06.06, 4' – 07.06) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{ex} = 280$  nm**

Table 10

N	a	10.1	10.3	10.4	10.5	10.6	1'	2'	3'	4'	10.4
Date	3.07	8.07	15.07	17.07	24.07	28.07	03.06	05.06	06.06	07.06	3.07
$\lambda_{\max}$ nm	327	332	333.1	337.1	333.1	333.1	335.2	335.2	334.1	331.6	327
I, r.u.	1	0.53	1.05	0.88	0.57	0.81	0.63	0.43	0.14	0.40	1

Thereafter, there was a gradual decrease in the fluorescence intensity of the BS to  $I_F = 0.57$  r.u. (24<sup>th</sup> of July, 2015). In the future, the patient's condition has stabilized ( $I_F = 0.81$ r.u.) and he was discharged from the hospital.

Particularly noteworthy are those depicted in Figure 11 the results of the study in the dynamics of FS of the BS of the patient with combined body trauma, concussion, multiple laceration wounds of the frontal parietal region, chest slaughter, lung slaughter, left hemothorax, abdominal wall slaughter, traumatic detachment of the left lower third of left thigh, shock of third grade and sepsis. The results of the spectral-fluorescence characteristics of her BS are presented in Table 11. Based on the microbiological study, the presence of three pathogens was verified for this patient (Ps. aeryginosa  $1 \times 10^5$ , Staphylococcus aureus  $1 \times 10^4$  ra Klebsiella pneumoniae  $1 \times 10^4$ ).



**Figure 11.** FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2015 in dynamics during treatment (11.1 – 17.07, 11.2 – 20.07, 11.3 – 24.07, 11.4 – 28.07, 11.5 – 31.07, 11.6 – 4.08), and a patient with sepsis, who was treated in 2002 in Ambulance hospital (1' – 03.06, 2' – 05.06, 3' – 06.06, 4' – 07.06) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{\text{ex}} = 280$  nm

Table 11

<b>N</b>	a	11.1	11.2	11.3	11.4	11.5	11.6	1'	2'	3'	4'
<b>Date</b>	3.07	17.07	20.07	24.07	28.07	31.07	4.08	03.06	05.06	06.06	07.06
<b><math>\lambda_{\max}</math> nm</b>	327	335.1	335.1	333.1	333.1	335.1	335.1	335.2	335.2	334.1	331.6
<b>I, r.u.</b>	1	0.98	0.83	0.76	0.78	0.96	0.98	0.63	0.43	0.14	0.40

It was important for us to study in dynamics the changes of FS of the BS of this patient and compare them with the corresponding results of patients with burn injury.

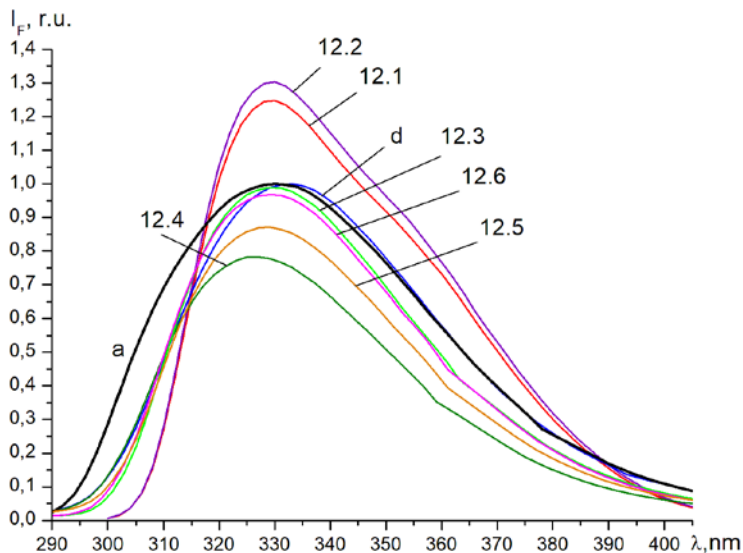
The effective treatment was immediately prescribed to this patient. It included antibiotic and infusion therapy with a volume of 2–3 liters every day, including a 20% albumin solution (100 ml and 260 ml during 2 days). Due to the large amount of infusion therapy, the fluorescence intensity of the BS was not reduced (curve 11.1), which correlates with the results of the in vitro study and the results of the BS study of the severe burn patients, described above. Subsequently, the fluorescence intensity decreased to  $I_F=0.76$  r.u. (curve 11.3). On the background of further treatment, there was a significant improvement in the patient's condition ( $I_F = 0.98$  r.u., curve 11.5) and she was discharged from the hospital. It should be noted, that according to the results of our studies, the condition of this patient was much easier compared to the conditions of previous patients.

Due to the infusion of the significant amount, the fluorescence of the BS was not reduced (curve 11.1), which correlates with the results of the in vitro study and the results of the study of FS of BS of the severe patients with burns (Figure 8-10).

Subsequently, the fluorescence intensity decreased to  $I_F =0.76$  r.u. (curve 11.3). The patient received further treatment, her condition improved significantly ( $I_F = 0.98$  r.u., curve 11.5) and she was discharged from the hospital. It should be noted, that according to the results of our research, the condition of this patient was much easier compared to the conditions of previous patients.

The results of FS of BS of two more patients with burn injury are depicted on the Figure 12, 13. The corresponding results for the spectral-fluorescence characteristics for their BS are presented in Tables 12, 13. They were hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2017. For the patient with burn area 32% there was a significant volume of infusion therapy (more than 2 liters daily), so the fluorescence intensity was higher than 1 (curves 12.1 and 12.2). This is consistent with the results of the in vitro study. As the volume of infusion therapy decreased, the fluorescence intensity began to decrease (curve 12.3), which was caused

by the leveling off the effect of concentration quenching. But this decrease was not very noticeable due to the infusion of 10% albumin solution (200 ml once and 100 ml four times), which made it possible to replenish the complete albumin in the patient's body capable of performing its functions.



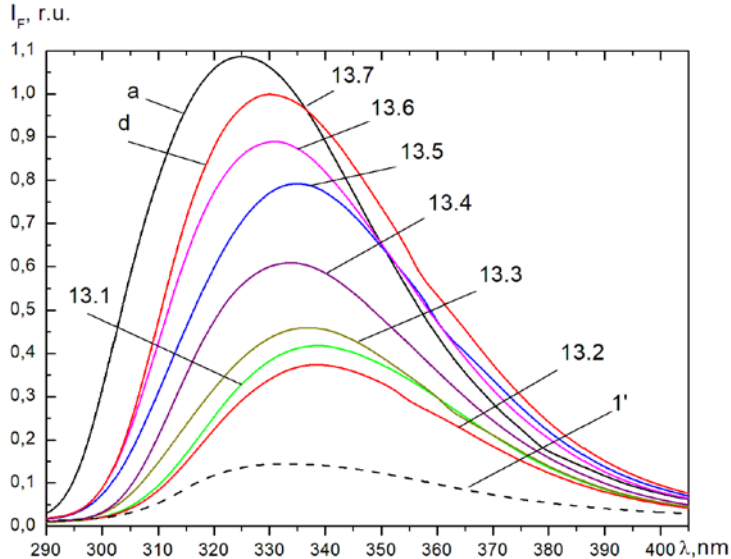
**Figure 12.** FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2017 in dynamics during treatment (12.1 – 9.02, 12.2 – 14.02, 12.3 – 22.02, 12.4 – 03.03, 12.5 – 10.03, 12.6 – 31.03), donor (d) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{ex} = 280 \text{ nm}$

Table 12

N	a	d	12.1	12.2	12.3	12.4	12.5	12.6
<b>Date</b>	3.07	9.02	9.02	14.02	22.02	03.03	10.03	31.03
$\lambda_{max} \text{ nm}$	330.1	333.1	330	330	329.1	327.1	329.1	329.1
<b>I, r.u.</b>	1	1	1.25	1.30	0.99	0.78	0.87	0.97

After the cancellation of the infusion of 10% albumin solution, the fluorescence intensity continued to decrease to  $I_F = 0.78 \text{ r.u.}$  (curve 12.4), despite continued antibiotic therapy and antibiotic replacement. Against the background of continued treatment, the following improvement of the patient's condition was noted (curves 12.5 and 12.6), and the fluorescence intensity after completion of the treatment at the time of discharge from the hospital was  $I_F = 0.97 \text{ r.u.}$

FS of BS of the next patient are depicted on the Figure 13. The area of the burn surface of this patient was 28%. The volume of infusion therapy of this patient did not differ significantly from the corresponding volume of the previous patient, but the fluorescence intensity of his BS was low (curve 12.1  $I_F = 0.41$ r.u., curve 12.2  $I_F = 0.37$ r.u.). His condition was much more severe, than the condition of the previous patient.



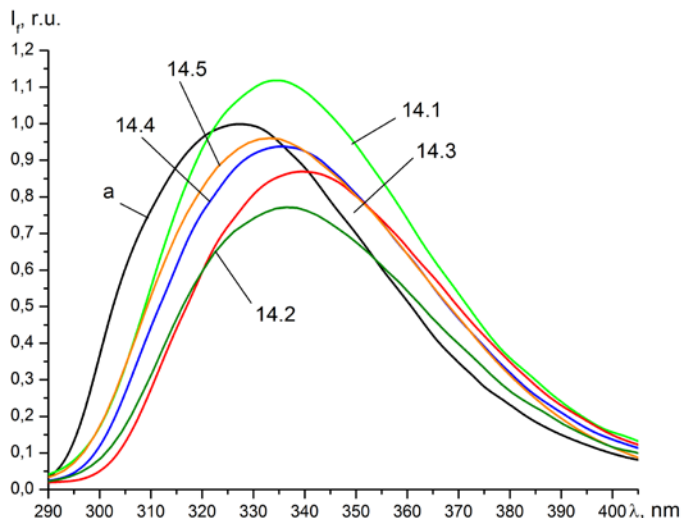
**Figure 13.** FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2017 in dynamics during treatment (13.1 – 9.02, 13.2 – 14.02, 13.3 – 22.02, 13.4 – 27.02, 13.5 – 03.03, 13.6 – 10.03, 13.7 – 31.03), and a patient with sepsis, who was treated in 2002 in Ambulance hospital (1' – 03.06) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{ex} = 280$  nm

Table 13

N	a	d	1'	13.1	13.2	13.3	13.4	13.5	13.6	13.7
Date	06.06	06.06	06.06	9.02	14.02	22.02	27.02	03.03	10.03	31.03
$\lambda_{max}$ nm	330.1	333.1	333	335.1	339.1	337	334	335.1	331.1	332.0
$I, r.u.$	1	1	0.16	0.41	0.37	0.46	0.61	0.79	0.89	0.95

During further treatment, including effective antibiotic therapy, as well as infusion of 10% albumin solution (6<sup>th</sup>, 10<sup>th</sup>, 15<sup>th</sup>, 18<sup>th</sup> of July, 2017), the fluorescence intensity began to increase from 0.46 r.u. (curve 6.3) up to 0.95 r.u. (curve 6.7). After that, the patient was discharged from the hospital in satisfactory condition.

In Figure 14–16 and tables 14–16 are depicted the results of the study of FS of BS of patients with moderate burns. The areas of burn surfaces were 22% (Figure 14), 18% (Figure 15) and 16% (Figure 16), respectively. Changes of the spectral-fluorescent characteristics of the BS of these patients are close to those characteristic of pre-septic pathology<sup>18</sup>.

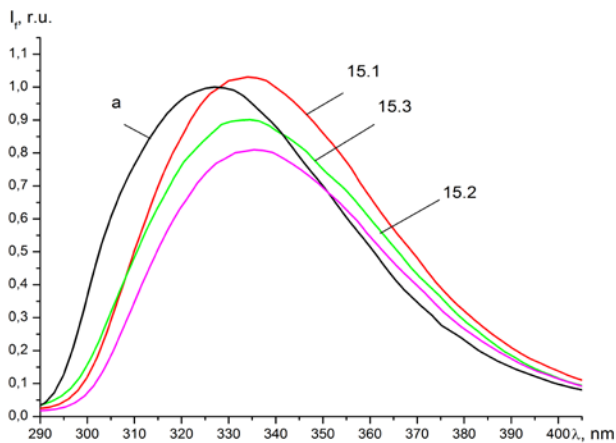


**Figure 14. FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2015 in dynamics during treatment (14.1 – 7.07, 14.2 – 10.07, 14.3 – 15.07, 14.4 – 17.07, 14.5 – 24.07) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{ex} = 280 \text{ nm}$**

Table 14

N	a	14.1	14.2	14.3	14.4	14.5
Date	7.07	7.07	10.07	15.07	17.07	24.07
$\lambda_{max} \text{ nm}$	327	334.2	336.0	335.1	335.1	333.1
I, r.u.	1	1.12	0.77	0.87	0.94	0.96

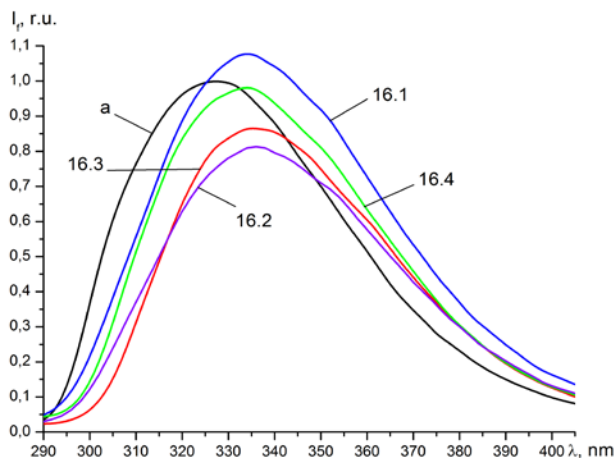
<sup>18</sup> Prospects for the diagnosis of sepsis and purulent-septic complications: the method of fluorescence spectroscopy / I.D. Gerych et al. *The Journal of the Dental Medicine Academy*. 2009. № 9(125). P. 248–256.



**Figure 15.** FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2015 in dynamics during treatment (15.1 – 3.07, 15.2 – 7.07, 15.3 – 10.07) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$

Table 15

N	a	15.1	15.2	15.3
Date	3.07.	3.07.	7.07.	10.07.
$\lambda_{\text{max}} \text{ nm}$	327	334	335.4	334.5
I, r.u.	1	1.03	0.81	0.90



**Figure 16.** FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2015 in dynamics during treatment (16.1 – 7.07, 16.2 – 10.07, 16.3 – 15.07, 16.4 – 17.07) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{\text{ex}} = 280 \text{ nm}$

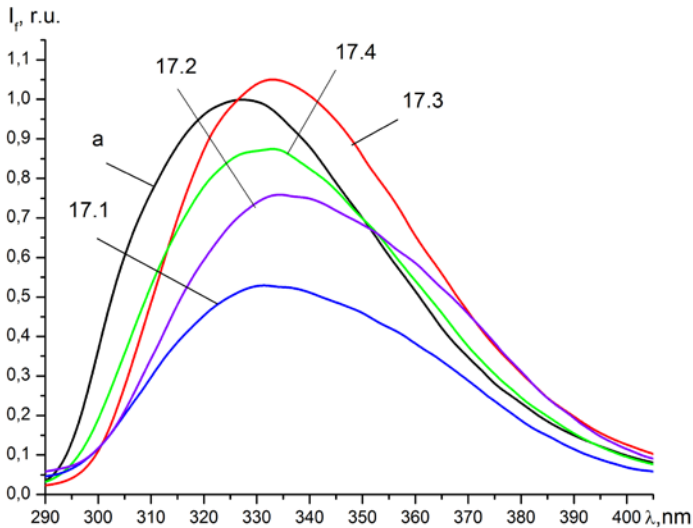


Table 16

<b>N</b>	a	16.1	16.2	16.3	16.4
<b>Date</b>	7.07	7.07	10.07	15.07	17.07
<b><math>\lambda_{\max}</math> nm</b>	327	334.1	336.0	335.2	335.1
<b>I, r.u.</b>	1	1.08	0.81	0.87	0.98

It should be noted, that these patients received infusion and antibiotic therapy. After 3–4 days, these patients had a slight decrease in the fluorescence intensity of the BS without a noticeable shift of  $\lambda_{\max}$  in the long-wavelength region. After some correction of treatment tactics against the background of further monitoring of patients, there was a further improvement in their condition. This has been confirmed by the results of a study of the BS of these patients (Figure 14–16, Tables 14–16). Upon completion of the treatment process, they were discharged in satisfactory condition to the supervision of a local surgeon.

The results of the study of FS of BS of the patient with a burn injury of moderate severity are depicted in Figure 17 and table 17. He was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2015 with the area of the burn surface 26%.



**Figure 17. FS of BS of the patient with burn injury, who was hospitalized at Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2015 in dynamics during treatment (17.1 – 7.07, 17.2 – 10.07, 17.3 – 15.07, 17.4. – 17.07) and 20% albumin solution (a),  $\lambda_{\text{ex}} = 280$  nm**

Table 17

<b>N</b>	<b>a</b>	17.1	17.2	17.3	17.4
<b>Date</b>	7.07	7.07	10.07	15.07	17.07
$\lambda_{\max}$ nm	327	332.0	335.0	333.1	333.0
<b>I, r.u.</b>	1	0.53	0.76	1.05	0.88

After his admission to the hospital, intensive infusion therapy took place in a significant volume (1.5 liters daily). At the same time, two days later, a significant decrease in fluorescence intensity was recorded within the MFS (curve 17.1). After correction of treatment tactics (including infusion therapy with 20% albumin solution twice – 200 and 100 ml), the patient's condition significantly improved. This has been also confirmed by the results of the study of FS of BS (curve 17.3). Subsequently, the patient's condition stabilized and on the 20<sup>th</sup> of July, 2015 he was discharged from the hospital in satisfactory condition to the supervision of a local surgeon.

Thus, we successfully used MFS for patients of the main group to diagnose endogenous intoxication and monitor their condition. The behavior of spectral-fluorescent characteristics of the BS of patients of different severity was under study. Standard treatment regimens was improved. It is noteworthy, that infusions of albumin solution were provided in case the patients felt worse. This ensured a successful treatment process and proper control. We took into account the treatment process under the control of MFS and formed a comparison group of 10 patients, who were treated without supervision within the MFS. But in case of the negative clinical dynamics of the patient's condition, we adjusted the treatment process by including infusions of albumin solution. In all cases, a positive effect was observed due to the changes of treatment tactics. All the patients, 60% of whom were in serious condition, were discharged from the hospital in satisfactory condition after the successful completion of their treatment.

The comparison group consisted of patients with burn injuries of first- and second-degree burns (type A and B), who were hospitalized at the stage of burn shock in the burn department of Lviv's Communal Clinical Hospital No 8 in 2019–2020. The area of burnt surfaces of patients in the comparison group ranged from 10% to 35%. 60% of the patients in the comparison group were admitted to the hospital in serious condition, and 40% of the patients were in moderate condition. Now we can focus on a few clinical cases. A 38-year-old patient's occupational injury was treated in the hospital from the 30<sup>th</sup> of August to the 13<sup>th</sup> of November, 2019. At the time of admission, the patient's condition was serious. The main diagnosis was second-degree (type A and B) flame burn of 35% of the head, neck, back and both upper limbs, second-degree burn shock. The patient had a fever and endogenous intoxication. The general blood test revealed leukocytosis with the increased

number of rod granulocytes and the increased rate of erythrocyte sedimentation. The patient underwent a successful surgical treatment. He received an anti-inflammatory, antibacterial, anticoagulant, antifungal and hormonal therapy, infusions of albumin solution (total amount of albumin solution is 700 ml). The patient also received erythromass (4 times) and native plasma (5 times). The daily infusion volume was more than 3000 ml. Considering the successful experience of using infusions albumin solution for treating patients with burns in the main group, we applied this experience to the comparison group. The patient's condition was under reliable monitoring. Infusions of albumin solution were provided in the most critical periods of the patient's condition. They made it possible to balance the amount of complete albumin in the BS and improve the patient's condition. After successful completion of the treatment process (75 bed days), the patient was discharged from the hospital in satisfactory condition.

Also notable is the clinical case of another patient, a 46-year-old man, who stayed in the hospital from the 19<sup>th</sup> of October till the 19<sup>th</sup> of December, 2019 with a 30%-surface burn injury. The patient's diagnosis was hot steam burn second-degree burns (type A and B) of up to 30% of the torso and both upper limbs. The patient also suffered from a first-degree burn shock.

The patient was hospitalized with acute intense throbbing pain in the affected areas, chills. There was a severing clinical picture of the disease. The patient had endogenous intoxication. He received an appropriate treatment, including surgery (autodermoplasty). He also received anti-inflammatory, antibacterial, infusion therapy with saline and non-saline solutions as well as 20% albumin solution. The treatment process was accompanied by the positive dynamics of changes in the patient's condition. After 61 bed days, he was discharged from the hospital in satisfactory condition.

The condition of the next patient, a 71-year-old woman with a burning injury, which she received at home, was easier to some extent. The main diagnosis was burns of boiling water first-and second-degree burns (type A and B) on 10% of the left lower limb, buttocks and left upper limb. On admission, the patient complained of moderate persistent pain and numbness in the affected area. The general condition was moderate. She also had co-morbidities: hypertension, second functional class, second degree heart failure and atrium fibrillation. There was also a moderate burn shock. The general blood screening revealed leukocytosis, the increased number of rod-shaped leukocytes. The patient underwent surgery (necrectomy and autodermoplasty with a split graft). She received antibacterial, infusional therapy with saline solutions, transfusion of erythrocyte mass (twice). Besides, the patient received the infusion of albumin solution at the most critical moments (twice). After this, positive trends in her condition were observed. They were confirmed by the data of her laboratory tests. It is

obvious, that in addition to the treatment of burn injuries, she received therapy for her concomitant cardiovascular pathology. The patient was discharged from the hospital after 67 bed days in satisfactory condition.

Noteworthy is the clinical case of the burn injury of a 51-year-old man, who was hospitalized on the 1<sup>th</sup> of January, 2020 in serious condition. The diagnosis during hospitalization was second-degree (type A and B) flame burn of 25% of the head, chest, back, both forearms and hands, and first- and second-degree burn shock. The injury was received at home due to the explosion of a blowtorch. The patient underwent 4 surgeries (autodermoplasties and appendectomy). He also received massive infusion therapy with colloidal, saline and non-saline solutions. He received erythromass 5 times (213–319 ml) and blood plasma 4 times (180–260 ml). The patient also received infusions of 20% albumin solution 100 ml twice a day 5 times (total amount is 1000 ml). This contributed greatly to the improvement of his condition. Upon the successful completion of the treatment 76 days later, the patient was discharged home in satisfactory condition to the supervision of a local surgeon.

We should also focus on another case of severe burn injury: a 62-year-old man stayed in hospital from the 17<sup>th</sup> of August till the 26<sup>th</sup> of November, 2019. He was hospitalized due to his occupational industrial injury on the 17<sup>th</sup> of August, 2019. The main diagnosis was 25% second-degree (type A and B) flame burn with damage of both hands and legs as well as a second-degree burn shock. The concomitant diseases were second-degree hypertension, sinus tachycardia, impaired glucose tolerance. The patient underwent a surgical treatment (necrectomy and autodermoplasty). He received anti-inflammatory, antibacterial and infusion therapy with saline, non-saline and colloidal solutions. He received plasma transfusion twice and erythrocyte mass thrice. The sufficient amount of 20% albumin solution was infused. After successful treatment, the patient was discharged after 101 bed days in satisfactory condition to the supervision of a local surgeon.

So, this section illustrates the successful experience of using MFS to diagnose, control and improve the treatment process for patients with burn injuries. The experience and skills, gained by using this method, have contributed greatly to the improvement of treatment tactics for severe patients with burn injuries, whose treatment was carried out without the use of MFS. At the same time, further thorough research is very important to improve the diagnosis and treatment tactics, especially during severe purulent-inflammatory diseases, like sepsis.

## CONCLUSIONS

For the first time the spectral-fluorescent characteristics of blood serum for patients with burn injury were obtained, using the method of

fluorescence spectroscopy. They proved to be effective markers of the severity of this disease. Their study in the dynamics allows us to monitor their behavior during treatment and manage effectively the process of treatment. This allows us to assess quickly and efficiently the risk of critical purulent-septic complications, adjust treatment and prevent the development of septic conditions in patients.

The positive effect of infusion therapy with albumin solution in the treatment of burn injury was substantiated pathogenetically. Probable scenarios of behavior of spectral-fluorescent characteristics of BS of patients with burn injury were established. They depended on the severity of the disease. Patients with severe burns can be the model objects for the study of sepsis, including the improved treatment tactics for this disease.

The method of fluorescence spectroscopy makes it possible to carry out diagnostics at the preclinical stage, assess the threat of critical purulent-septic complications quickly and qualitatively and monitor the treatment process.

Changes in the spectral-fluorescence characteristics of blood serum in patients with sepsis in most cases were preliminary: they were usually recorded 24-48 hours before the appearance of obvious clinical and laboratory signs of a significant change in the general somatic status of patients.

In the blood serum of patients with purulent-inflammatory diseases and sepsis there are structural changes in albumin molecules. This leads to decrease of the level of "effective" albumin, capable for performing its basic functions, including detoxification and transport. Therefore, the pathogenetic components of the treatment of these diseases are antibiotic therapy and infusion therapy. The aim of using albumin solutions is to replenish the amount of "effective" albumin in the blood serum in patients with endogenous intoxication.

## **SUMMARY**

According to the WHO, burn injury ranks third place in the structure of general injuries. The main factors of mortality are the development of systemic inflammation, multiorgan failure and infectious complications. Therefore, the objective requirement is to develop the approach, that involves the introduction and the use of new effective methods of diagnosis and treatment of these patients.

Modern advances in medicine are linked closely to the successful development of biomedical research, particularly in the field of biological chemistry. Modern diagnostic trends involve the widespread use of biochemical research methods for their diagnosis, choice of treatment tactics and monitoring the effectiveness of treatment. The use of physical research methods in medical practice, especially the method of fluorescence spectroscopy (MFS), is also particularly promising.

**The aim of the research** is to improve the immediate and long-term functional and cosmetic results of surgical treatment of patients, including defects of the outer coverings and soft tissues of the head and face, based on the development of principles of early diagnosis, including using MFS, monitoring and early reconstructive surgery.

The research took place between January, 2001 and March, 2020. It included 4 stages. The first and second stages of the study were performed on the basis of the purulent-septic center of the Lviv's municipal clinical hospital of emergency medical services. The third stage of the study was performed on the basis of department of gynecology of Vinnytsia City Clinical Hospital. The fourth stage of the research was performed on the clinical base of City Center of Thermal Injury and Plastic Surgery of Lviv's Communal Clinical Hospital No 8. The luminescent laboratory of the Department of Experimental Physics at the Ivan Franko National University of Lviv was an experimental research center.

The objects of the study were samples of BS of patients of main and control groups. Excitation of biological objects by ultraviolet light (UV) ( $\lambda=280$  nm) allows to observe the glow of human serum albumin. If endogenous intoxication is present in the body, albumin molecules with altered physicochemical properties appear. Albumin binding centers are blocked by the products of bacterial metabolism and therefore such albumin ("pathological") is unable to perform its functions, including transport and detoxification.

**Results.** The spectral-fluorescent characteristics of BS dilutions with distilled water, 20% albumin solution, sugar broth, centrifuged and non-centrifuged cultures of bacterial culture were studied. In patients with purulent-inflammatory diseases and sepsis in the blood there are two types of albumin molecules: normal and pathological. In the study of FS of BS of patients with purulent-inflammatory diseases there is a decrease in the fluorescence intensity of BS and a long-wave shift of the position of the maximum fluorescence ( $\lambda_{max}$ ), the appearance of which is an unfavorable prognostic sign. These changes were recorded 24–48 hours before the appearance of obvious clinical and laboratory signs of infection. In patients with burn injury, depending on the severity of the disease, there were two different scenarios – with a slight decrease of intensity in patients of moderate severity and a marked decrease of the intensity of fluorescence in severe patients.

**Conclusions.** Within the framework of MFS, diagnostics, monitoring and control of patients' condition were performed. Correction of treatment tactics was carried out on the basis of pathogenetically substantiated concept of changes in BS albumin in the presence of endogenous intoxication in the body. An important role of albumin solution infusions in the treatment tactics was established.

## REFERENCES

1. Kovalenko O.M. Pathogenetic substantiation of programs of surgical treatment of children with common burns and their influence on the course of wound process. *Doctor's thesis*. 2012. Kyiv : O. Bohomolets National Medical University. 298 p.
2. Savchyn V.S. Features of reparative processes in patients with deep burns of the head and neck. *Archive of Clinical and Experimental Medicine*. 2014. № 23(2). P. 149–152.
3. Savchyn V.S. Features of the inflammatory response in burn head and neck injury. *Archive of Clinical and Experimental Medicine*. 2014. № 2 (part 2). P. 112–113.
4. Ostapiuk L. Diagnostic and therapeutic model of sepsis and purulent-Inflammatory diseases. *International Journal of Clinical Medicine*. 2019. № 10. P. 577–595. URL: <https://doi.org/10.4236/ijcm.2019.1011047>.
5. Savchyn V.S. Features of surgical treatment of children with burns of the head and neck. *Clinical Surgery*. 2012. № 11. P. 30.
6. Classification and treatment of deep burns of the head, caused by electric current / I.D. Gerych et al. *Clinical Surgery*. 2009. № 11/12. P. 29–30. ISSN 0023-2130.
7. Kovalenko O.M. Tactics of wound closure in critical burns in children. *Pediatric Surgery*. 2010. № 1 (26). P. 28–32.
8. Performance and clinical evaluation of a sensitive multiplex assay for the rapid detection of common NPM1 mutations / M. Hafes et al. *Journal of Molecular diagnostics*. September 2010. V. 12. № 5. P. 629–635.
9. Fluorescence spectroscopy: possibilities of application in medical practice / I.D. Gerych et al. Lviv : Liga-Press. 2015. 366 p.
10. Modeling of changes in blood serum in various diseases and treatments / O.V. Bulavenko et al. *Biomedical and Biosocial Anthropology*. 2013. № 20. P. 8–14.
11. Grizunov Y.A., Dobretsov G.E. Serum albumin in clinical medicine. 1998. Moscow : Geotar. 440 p.
12. Andreeva O.L. Changes in the binding centers of serum albumin in assessing the state of the body in various pathologies. *Doctor's thesis*. 2003.
13. Method for early diagnosis of septic complications by the method of fluorescence spectroscopy / I.D. Gerych, O.V. Bulavenko, L.R. Ostapiuk, A.S. Voloshinovskii, S.V. Myagkota. Pat. №76953 Ukraine A61B 17/00 G01N 33/48, G01N 21/64; Applicant and Patentee : Pirogov Vinnytsia National Medical University. № 201207441; stat. 19.06. 2012; publ. 25.01.2013, Bull. № 2.
14. Method of early diagnosis of postpartum purulent-septic complications using the method of fluorescence spectroscopy. Bulavenko O.V., Ostapiuk L.R., Rud V.O., Voloshinovskii A.S. and Malui T.S. Pat. №133472 Ukraine GO1N 33/48 (2006.01) GO1N 21/64 (2006.01); Applicant and Patentee : Pirogov

Vinnitsia National Medical University. – № u2018 10669; stat. 29.10.2018; publ. 10.04.2019, Bull. №7.

15. Approbation of the fluorescence spectroscopy method for the diagnosis of endogenous intoxication with burn injury / V.S. Savchyn, L.R. Ostapiuk, A.S. Voloshynovskiy, T.S. Malyi. *Clinical Surgery*. 2016. № 6. P. 68–70.

16. A new look at the diagnosis of endogenous Intoxication in patients with burn injury / V. S. Savchyn et al. *Journal of Hospital Surgery*. 2019. №1. P. 2–24. <https://doi.org/10.11603/2414-4533.2019.1.9907>.

17. Cherniy V.I. The role and place of albumin in modern infusion transfusion therapy. *Emergency Medicine*. 2017. № 1(180). P. 1-11. p-ISSN 2224-0586, e-ISSN 2307-1230.

18. Prospects for the diagnosis of sepsis and purulent-septic complications: the method of fluorescence spectroscopy / I.D. Gerych et al. *The Journal of the Dental Medicine Academy*. 2009. № 9(125). P. 248–256.

#### **Information about authors:**

##### **Zaporozhan S. Y.,**

Doctor of Medical Sciences, Professor,  
Professor at the Department of General Surgery  
Horbachevskiy Ternopil National Medical University  
1, Maidan Voli, Ternopil, 46001, Ukraine

##### **Savchyn V. S.,**

Candidate of Medical Sciences,  
Head of the Burn Department  
Lviv's Communal Clinical Hospital № 8  
23, Navrotsky str., Lviv, 79034, Ukraine

##### **Ostapiuk L. R.,**

Candidate of Medical Sciences,  
Obstetrician-gynaecologist  
Lviv Regional Public Health Centre  
45, Lysenka str., Lviv, 79008, Ukraine

##### **Tuziuk N. V.,**

Postgraduate  
Horbachevskiy Ternopil National Medical University  
1, Freedom Square, Ternopil, 46001, Ukraine  
Doctor surgeon-combustionologist  
Lviv's Communal Clinical Hospital № 8  
23, Navrotsky str., Lviv, 79034, Ukraine



## **PROFESSOR WITOLD NOWICKI – THE PROMINENT PATHOLOGIST OF THE FIRST HALF OF THE XX CENTURY<sup>1</sup>**

**Zerbino D. D., Volos L. I.**

### **INTRODUCTION**

The history of Lviv Medical University dates back to 1661, when on January 20<sup>th</sup>, under the privilege of King John Casimir the Jesuit College was elevated to the rank of the Academy with the granted title of the University of Four Faculties, but in addition to the royal decree, the creation of the Academy required a parliamentary resolution and the approval of the Pope. Polish Parliament (Sejm) has not agreed, and Pope allowed only for doctoral degrees in theology and philosophy. The Medical Faculty at Lviv University was finally established in 1894. Since then, the world's best specialists and scientists have developed medical science. History of Lviv Medical University is closely related with eminent personalities that had a great impact on the development of medical science. Andrew Obrzut (02.02.1854–29.09.1910) (Figure 1) was a professor of medicine in Prague and Lviv, a student of the founder of the Czech Institute of Pathological Anatomy Jaroslav Hlava. The scientific achievements of A. Obrzut are summarised in unique publications published in German, Polish, French, and Czech language about new research on the pathogenesis of glomerulonephritis, tuberculosis, caseous pneumonia, amyloid degeneration and others. However, the first of all his merits for the readership of Polish and Ukraine pathologists was his a two-volume textbook on Pathological Anatomy and Bacteriology. Professor greatly influenced the development of Pathological Anatomy in Poland, Czechy and Ukraine. Andrew Obrzut remains an outstanding example of a very careful and precise pathologist.

---

<sup>1</sup> We would like to thank the History of Pathology Working Group of the European Society of Pathology and Polish Society of Pathology, namely Professor Ewa Iżycka-Świeszewska, head of the Department of Pathology and Neuropathology of the Medical University Gdansk for selection of our abstracts for the Fifth International Meeting on the History of Pathology held at Gdansk, Poland on June 29-30, 2018 and XXI Congress of Polish Society of Pathology, Lublin, Poland, on September 26-28, 2019. We would like to thank the organizers Polish Society of Pathology, namely Professor Janusz Ryś and Professor Krzysztof Okoń, for this initiative of the Society because it helps all doctors to participate in a global scientific meeting and related not only to the history of pathology but also to medicine in general. And we would like to thank the Rector of Danylo Halatsky Lviv National Medical University academician of National Academy of Medical Sciences of Ukraine, Professor Borys Zimenkovsky for his continued support in our creative search.

The outstanding clinical pathologist of the first half of the twentieth century is considered to be Witold Nowicki<sup>2,3,4</sup> (Figure 2).



**Figure 1. Professor Andrew Obrzut**



**Figure 2. Professor Witold Walerian Nowicki**

Nowicki Witold Walerian (18th of July 1878 - 4th of July 1941) - Professor of Medicine in Lviv, pupil of the founder and the first head of the Department of Pathological Anatomy of Lviv University of John Casimir (Polish: Uniwersytet Lwowski Jana Kazimierza) Professor Andrzej Obrzut. Assistant (1902), Assistant Professor (1908), Professor (1913), Head of the Department of Pathological Anatomy (1919–41), Dean of the Faculty of Medicine (1923–24, 1939)<sup>5,6</sup>. President of the Lviv Medical Association (1920–21) and the Lviv Cancer Committee, Founder of Lviv University Hygiene Museum (1930), co-founder of Morshyn Resort. Author of the three-volume textbook “Pathological Anatomy” (in Polish: “Anatomia Patologiczna”) and about 90 scientific articles.

---

<sup>2</sup> Zerbino D.D. Vitold Novitsky is a prominent clinical pathologist of the first half of the twentieth century (on the 100th anniversary of his birth. *Archive of Pathology*. 1978, No. 10: 77–79.

<sup>3</sup> Zerbino D.D., Volos L.I., Ivashchenko V.A. Professor Witold Nowicki – great clinical pathologist of first half of the XX century. *Pol J Pathol*. 2019; 8–9.

<sup>4</sup> Albert Z. *Anatomia patologiczna we Lwowie w XVIII–XX wieku*. *F Arch Hist Filoz Med* 2001; 56(3): 229–251; Language: PL.

<sup>5</sup> Shapiro IYa. *Essays on the history of the Lviv Medical Institute*. Lviv, LGMI 1959: 150–154 [foto]. [in Russian].

<sup>6</sup> Hahn W. *Kronika Uniwersytetu Lwowskiego [Chronicle of Lvov University]*. *Lvov 1912*; 2: 265, 349-350, 455-457. [in Polish].

## 1. Impact Witold Nowicki on Development of Pathological Anatomy of the first half of XX century

Witold Walerian Nowicki was born on July 18, 1878 in Bochnia, near Cracow, Poland. He came from a family of intellectuals (Witold's father, Franciszek Nowicki, was the director of a school in Bochnia)<sup>7</sup>. First studied in elementary school in Bochnia, then due to the moved his family from Bochnia, Witold graduated from the last classes of the Grammar School at the prestigious St. Anne's Gymnasium in Cracow (Figure 3).



**Figure 3. St. Anne's Gymnasium in Cracow**

In 1896–1902, Witold Nowicki studied at the Medical Faculty of Jagiellonian University in Cracow (in Polish: Uniwersytet Jagielloński, Kraków, Polska). He received his medical degree (1902). After obtaining a higher medical education and getting a diploma, Witold Nowicki moved to Lviv, where he received a position of assistant at the Department of Pathological Anatomy of Lviv University (in Polish: Zakład Anatomii Patologicznej)<sup>8</sup> (Figure 4).

During his work, Witold Nowicki proved himself to be a capable scientist and in 1908 he got the post of associate professor of the Department of Pathological Anatomy. The scientific consultant to the young assistant was Professor Andrzej Obrzut, who was mentioned by Witold Nowicki<sup>9</sup>.

---

<sup>7</sup> Wielka ilustrowana encyklopedia powszechna. Krakow, 1938, Bd. 1–22.

<sup>8</sup> Zwoździak W. Historia Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Lwowskiego [History of the Faculty of Medicine of the Lwów University]. Arch Hist Med (Warsz) 1965; 28: 57–85, 209–28, 309–336. [in Polish]

<sup>9</sup> Nowicki W. Andrzej Obrzut. (Wspomnienie pośmiertne) [Andrzej Obrzut. (Obituary)]. Przegl Lek 1910; 49: 600. [in Polish]



**Figure 4. Department of Pathological Anatomy of Lviv University**

From 1913 to 1919 Witold Nowicki was Professor, and from 1919 was the Head of the Department of Pathological Anatomy. In 1913, Professor W. Nowicki published a monograph on the study of tuberculosis “The Anatomical Research of the upper hole of the chest and its attitude the upper chest tuberculosis” (in Polish: “Badanie anatomiczne górnego otworu klatki piersiowej and jego związek z gruźlicą płucną pochodzenia wierzchołkowego”, 107 pp., 20 fig.).

In 1914, the work was awarded the Warsaw Medical Society (in Polish: Warszawskie Towarzystwo Lekarskie). Professor Witold Nowicki, a recognized specialist in pathological anatomy and forensic expert with many years of practice, had left a rich scientific heritage – more than 90 scientific works in Polish, German and French. His articles have been stored and are at the Museum of Human Diseases of Danylo Halytsky National Medical University.

W. Nowicki actively worked and published a number of studies on infectious pathology (typhoid and paratyphoid diseases, dysentery, Spanish influenza, skin changes at lichen)<sup>10</sup>. He studied intestinal pneumatosis – a rare disease of the gastrointestinal tract, in which the intestinal gases penetrate into the walls of the organ and form air cavities in it. Most often the pathological process, according to the professor, were localized in the submucosal or subserous layer of the colon or small intestine. The disease had affected people of all ages, but mostly manifested in the elderly due to decrease in physical activity and frequent disorders of the digestive system. The sizes of air cysts were from 0.5 to 5 cm in diameter<sup>11</sup>.

---

<sup>10</sup> Nowicki W.O skombinowanem zastosowaniu pośrednich sposobów w badaniu stocłów tyfusowych, paratyfusowych i czerwonych. Kraków. Reprint from Przegl Lek 1917; 8: 2. [in Polish]

<sup>11</sup> Nowicki W. Ueber chronisch entstehendes Gasblaschenemphysem (Pneumatosis cystoides) [About chronic arising “gas bubble emphysema”]. Virchows Archiv fur pathologie Anatomie und Physiologie und fur klinische Medizin 1909; 198: 143–182.

Professor thoroughly examined scleroma, based on large collected section material and described the terminal stages of the disease<sup>12</sup>. The scleroma monograph was published after the war in 1950 in Wrocław. The macroscopic preparations based on autopsy specimens and collected by Professor W. Nowicki that are in the Museum of Human Diseases (Figure 5).

The professor had also studied oncopathology<sup>13</sup>, including lung cancer<sup>14</sup> and investigated tuberculosis<sup>15</sup>. For a long time, he studied the pathophysiology of hormonal regulation, the effect of adrenaline on adrenal chromaffin, and kidney morphology<sup>16</sup>. Thus, from 1920 to 1939, W. Nowicki published most of his scientific articles. All of these articles are completely saved and are in the Museum of Human Diseases of the Danylo Halatsky National Medical University.

In 1928 the professor published a textbook “Pathological anatomy textbook for students and doctors. Part I (General Pathology)”, which contained a huge database of various pathologies illustrated by over 1200 drawings was done under the personal guidance of W. Nowicki<sup>17</sup>. In 1936, a textbook on pathological anatomy was published in two volumes “Pathological anatomy special textbook for students and doctors”<sup>18</sup> (Figure 6). Furthermore, he was – Dean of the Medical Faculty (1923–24, 1939) of Lviv University. For many years, Professor W. Nowicki was the editor of the journal “Lwowski Tygodnik Lekarski” and “Polską Gazetę Lekarską”, and since 1937 had been the chairman of the editorial board of the “Biblioteczki Hygienicznej” – the edition of the

---

<sup>12</sup> Nowicki W. Obrazy histologiczne twardzieli, szczególnie w jej okresie zejściowym [Histological pictures of scleroma, particularly at its end stage]. *Pol Gaz Lek* 1933; 12; 696–700. [in Polish]

<sup>13</sup> Nowicki W. Rak – jako zagadnienie w nauce [Cancer as an issue in science]. *Pol Gaz Lek* 1939; 18: 1–3. [in Polish]

<sup>14</sup> Nowicki W. Sprawa przyrostu raka płuc w świetle materiału sekcyjnego Instytutu Anatomji Patologicznej U. J.K. we Lwowie. [Report of increase in lung cancer cases in autopsy material of Institute of Pathological Anatomy UJK in Lvov]. *Pol Gaz Lek* 1931; 10: 99. [in Polish]

<sup>15</sup> Nowicki W. Otwór górny klatki piersiowej w świetle badań anatomicznych i stosunek jego gruźlicy płuc pochodzenia szczytowego [Superior apertura of thorax in light of anatomical studies and its relation to apical pulmonary tuberculosis]. *Pam Tow Lek* 1914; 110: 1–67, 137–175, 259–283. [in Polish]

<sup>16</sup> Nowicki W. Dalsze badania doświadczalne nad stosunkiem nadnercza do nerki [Further experimental studies on relation of suprarenal gland to kidney]. *Lwowski Tyg Lek* 1910; 5: 439–441. [in Polish]

<sup>17</sup> Nowicki W. Anatomja patologiczna podręcznik do użytku studentów i lekarzy. Część ogólna [Pathological Anatomy: handbook for students and medical doctors. General Part]. Drukarnia Gubrynowicza i syna. Druk W.L. Anczyca i spółki Kraków 1928; 596. [in Polish]

<sup>18</sup> Nowicki W. Anatomja patologiczna szczegółowa. Podręcznik do użytku studentów i lekarzy. Tom II [Systemic Pathological Anatomy. Handbook for students and medical doctors. Volume II]. Polska Akademia Umiejętności, Kraków 1936; 471. [in Polish]

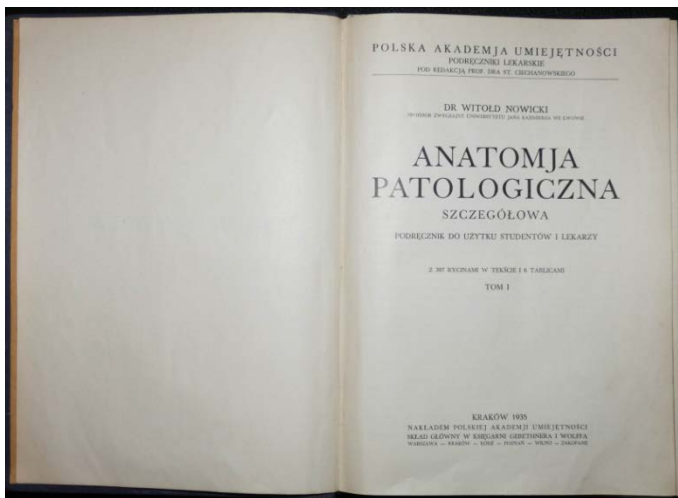
Hygienic Society, promotion of hygiene in society. In 1930 – he became the founder of the Hygiene Museum of Lviv University.



a) Museum of Human Diseases. Macroscopic preparations of scleroma



b) Macroscopic preparations of scleroma  
Figure 5



**Figure 6. Pathological anatomy textbook for students and doctors.  
Part I (General Pathology)**

## **2. Active participation of Professor W. Nowicki in the social life of Lviv physicians**

In addition to academic and scientific activities, Professor W. Nowicki actively participated in the social life of Lviv physicians. In 1937, as head of the Izby Lekarskiej of Lviv, he, together with the Medical Society of Lviv, built and opened the Doctor's House, which became the center of scientific and public life of Lviv physicians. Being the head of the Orphans' and Widows Fund at the Lviv Medical Society, W. Nowicki greatly assisted the widows of doctors and medical students in need, often spending his own money.

He was elected as the president of the Lviv Medical Association (1920–1921) and the Lviv Committee of Fight against Cancer<sup>19</sup>.

Professor W. Nowicki was the co-founder of the Morshyn resort<sup>20,21</sup> (Figure 7) and professor W. Nowicki was a long-time pathologist of the Lviv State General Hospital and the Hospital for the Mentally patients in Kulpark (Zakładu dla Umysłowo Chorych).

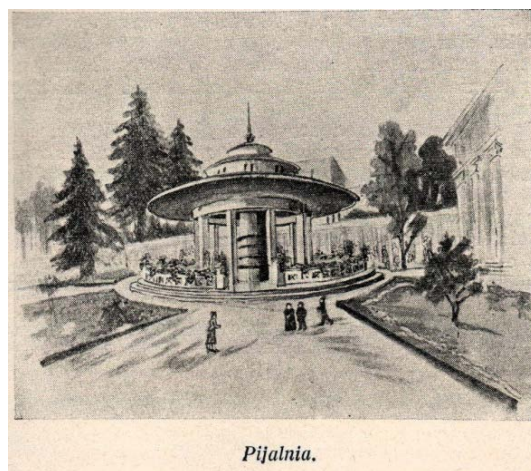
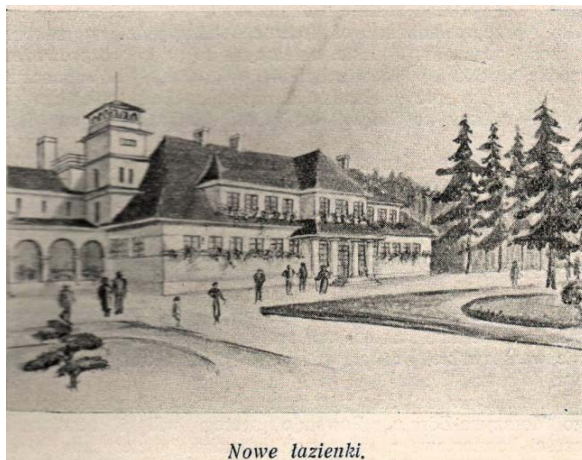
---

<sup>19</sup> Nowicki W, Franke U. W sprawie utworzenia Związku polskich towarzystw lekarskich i wydawania jego naukowego biuletynu [In case of establishment of Polish Medical Societies Association and editio of its scientific bulletin]. *Pol Gaz Lek* 1925; 4: 26–27. [in Polish]

<sup>20</sup> Nowicki W. Morszyn [Morszyn]. *Pol Gaz Lek* 1932; 12: 814–815. [in Polish]

<sup>21</sup> Nowicki W. Otwarcie Domu Zdrojowego w Morszynie – Zdroju [Opening of health-resort Centre in Morszyn Spa]. *Pol Gaz Lek* 1938; 17: 645–648. [in Polish]





**Figure 7. Morshyn resort**

There is no doubt that a significant influence on the young pathologist W. Nowicki had Professor Andrew Obrzut. The archives contain protocols of autopsies written by W. Nowicki. The first patho-anatomical autopsy W. Nowicki performed on 15.11.1902, and in 1903 and 1904 he performed 488 and 473 autopsies respectively (from a total of 977 and 1004 autopsies. The protocol of the pathological-anatomical autopsy, written by W. Nowicki himself, is kept in the archive of the Museum (Figure 8). Nowadays, the histological preparations, including unique rare diseases, diagnosed by W. Nowicki, are in perfect condition (Figure 9, 10, 11).



# INSTYTUT PATOLOGICZNO-ANATOMICZNY

e. k. Uniwersytetu we Lwowie.

Prosektor: *J. Monicki*

Protokołu sequejnego L. p. *862*

Data sequeji d. *15 XI* 190*8* r.

Nazwisko i imie *Katarzyna Dac*

Klinika

Wiek *44. g. lat.* Zatrudnienie

Oddział szpitalny *W. II*

Rozpoznanie kliniczne: *Tuberculosis pulmonum*

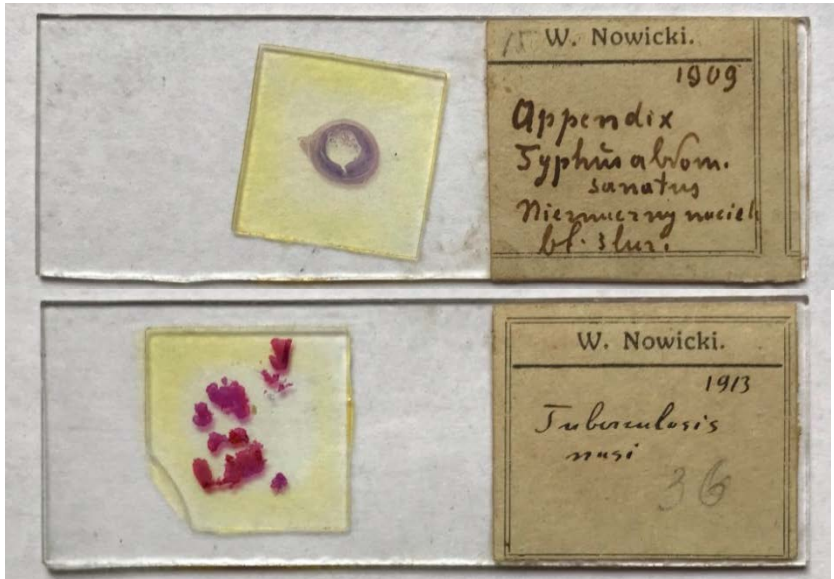
Rozpoznanie patologiczno-anatomiczne: *Tub. bron. dist. (casum bron. minus) apicis im. Eruptio nod. dr. disseminata loborum omnium pulm. utriusque basi lobi inf. utriusque excepta. Bronchiectas. cylindric. et bronchitis cat. Pleuritis chr. adhaeriva ambilat. Degener. adip. myocardii. Amyloid follicul. et tumor subcut. Penis. Perisplenitis et perilepatitis chr. fib. Amyloid et infilt. adip. hepatis. Amyloid. Vesic. insip. renum. Ulcera l. he. chr. mitostomorum cum erupt. esse miliari in sucra. Enteritis cat. chr. Endometritis l. he. (Tuberculosis nodosa endometrii. Parametritis chr. fibrosa.*

Wynik badania bakteriologicznego:

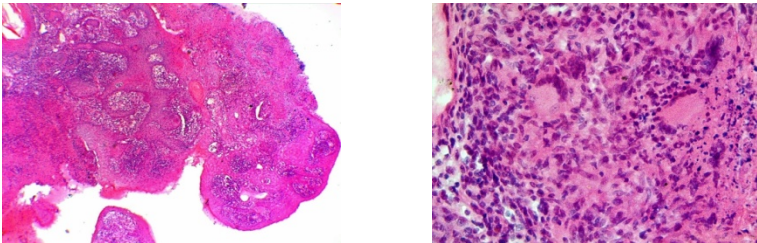
Wynik badania histologicznego:

protokół sequejny

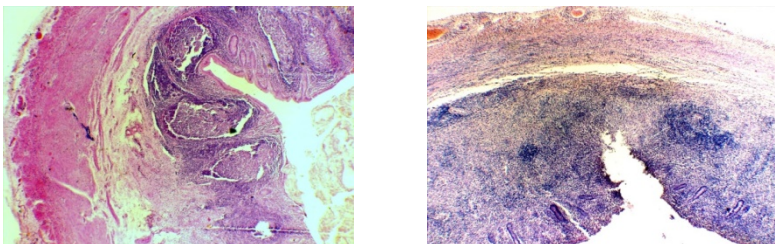
Figure 8. Protocol of the first pathological-anatomical autopsy



**Figure 9. Histological preparation and diagnosis written by W. Nowicki (appendicitis and tuberculosis of nose)**



**Figure 10. Nasal tuberculosis (granulomas, Pirogov-Langhans cells). Histological preparation of W. Nowicki**



**Figure 11. Acute appendicitis. Histological preparation of W. Nowicki**

Professor W. Nowicki scientific achievements are summarized in publications published in Polish, German, and French.

After the reunion of the West Ukrainian lands, Professor W. Nowicki actively took part in public work – in 1940 he was elected as a deputy of the City Council.

During the Second World War at night of July 3 – July 4, 1941 he had been arrested and executed by German invaders on Wuleckie hills and also 41 representatives of the Lviv intelligentsia, including 13 scientists of the Lviv Medical Institute. W. Nowicki was shot dead with his 27-year-old son, Doctor of Science, assistant of the Department of Microbiology Jerzy Nowicki (Figure 12). So tragically the life of a great researcher, pathologist and teacher, who made a definite contribution to the development of pathological anatomy, was cut short<sup>22</sup>. The Monument to those who had been shot in 1941 – to representatives of the Polish intelligentsia, Lviv (Figure 13).



**Figure 12. Dr Med Jerzy Nowicki assistant at the Institute of Hygiene, University of John Casimir, son of Prof. Witold Nowicki**

---

<sup>22</sup> Bonusiak W. Kto zabił profesorów lwowskich? [Who killed Lvovian Professors?] 1st ed. Krajowa Agencja Wydawnicza, Rzeszów 1989. [in Polish]



**Figure 13. The Monument to those who had been shot in 1941- to representatives of the Polish intelligentsia, Lviv**

**The Main directions of scientific research:** pathological anatomy and experimental studies of tumors, in particular, lung cancer; pathophysiology of hormonal regulation, in particular, the study of the effect of adrenaline on the adrenal chromaffin tissue and kidney morphology; pathological anatomy of infectious diseases (dysentery, typhoid, paratyphoid), scleroma; pathological-anatomical casuistic – the study of aneurysms of the brain arteries, congenital bowel defects, pathology of the appendix, liver abscesses caused by ascarids, etc.; history of medical education and science development in Lviv.

**Achievements:** Four of Nowicki’s pupils became professors, the author of about 90 scientific papers in Polish, German and French, among them a number of monographs, a pathological anatomy textbook in 3 volumes of “Anatomia Patologiczna”, which contains a huge database of various pathologies illustrated 1200 drawings, executed under the personal guidance of Professor W. Nowicki.

## **CONCLUSIONS**

Department of Pathological Anatomy and Forensic Medicine of Danylo Halytsky Lviv National Medical University celebrates its 120th anniversary, we bow our heads in honour of the distinguished scientists – founders, wonderful educators, and researchers – and continue to write about the history, traditions of high-quality education, the union of education, science

and practice, international recognition, and continuous improvement of training of specialists in accordance with the requirements of modern society.

Today 22 scientific schools actively function and develop in University. Every Year Danylo Halytsky Lviv National Medical University Ranks Among Top 3 Medical Institutes in the Country. Web metrics (2019) gave it a Country Rank of 12 out of 320 Universities in Ukraine, a World Rank of 3551 out of 27219 Universities in the World, a Continental (Europe) Rank of 1107 out of 5833 Universities in Europe.

In 2009, when the medical university celebrated its 225<sup>th</sup> anniversary since its foundation the Government of Ukraine launched a 5 Ukrainian Hryvnia Coin with the Seal, Name and Motto of the Medical University in the Honour and Respect of the Prestigious Institution.

Today Danylo Halytsky Lviv National Medical University combines 6 faculties, medical college, 78 departments (including 48 clinical departments), 14 academic buildings, 41 affiliated hospitals, University dental medical Centre for more than 2000 attendances during shift, teaching drugstore, botanical garden, CRL and Laboratory of industrial toxicology, Institute of clinical pathology, research centre for investigation of anticancer drugs, scientific library, 8 student hostels, sanatorium, student cafes and canteens, sports and health recovery camp "Medyk".

At 78 University departments, at the Institute of Clinical Pathology, in the Central Research Laboratory (CRL) and Laboratory of industrial toxicology are working 1211 scientists: 134 Doctor of Sciences and more than 620 PhD degree holders, including 113 full professors, 369 associate professors, 50 senior tutors, 662 assistant professors, 17 researchers. Among them there are 23 Members, 7 Corresponding Members of Academy of Sciences, 13 Honored Workers of Science and Technology, 7 Honored Workers of Education, 19 Honored Doctors, 1 Honored Worker of Physical Culture and Sport, 9 Laureates of the State Prize of Ukraine in Science and Technology<sup>23, 24</sup>.

## SUMMARY

This article presents an overview of the professional, scientific and social working of a prominent Polish pathologist – professor Witold Nowicki. Professor W. Nowicki is rightly considered as one of the great clinical pathologist of the first half of XX century. He was apprentice of the founder and

---

<sup>23</sup> Zimenkovsky BS. Professors of Danylo Halytsky National Medical University of Lviv: 1784-2009. Lviv: Nautilus XXVIII, 2009. 452 p. [in Ukrainian]

<sup>24</sup> Danylo Halytsky National Medical University of Lviv: 2004. Lviv, Nautilus, 2004. [in Ukrainian]

first head of the pathological anatomy department of John Casimir University of Lviv professor Andrzej Obrzut. He remained rich scientific heritage – more than 90 papers in Polish, German and French languages. Result of many years of work in institution of the pathological anatomy in cooperation with other teachers was fundamental three-volume textbook “Anatomia Patologiczna”, which was illustrated by more than 1200 pictures, performed under personal management of professor W. Nowicki (*Fig. 8, Ref. 23*).

## REFERENCES

1. Zerbino D.D. Vitold Novitsky is a prominent clinical pathologist of the first half of the twentieth century (on the 100th anniversary of his birth). *Archive of Pathology*. 1978, No. 10: 77–79 [in Russian]
2. Zerbino D.D., Volos L.I., Ivashchenko V.A. Professor Witold Nowicki – great clinical pathologist of first half of the XX century, Head of the Department of Pathological Anatomy (1919–1941) of the Medical Faculty of Lviv Jan Kazimierz University (dedicated to the 140<sup>th</sup> anniversary of the birth). XXI Zjazd Polskiego Towarzystwa Patologów Lublin, 26–28 września 2019 r. Streszczenia Abstracts. *Pol J Pathol*. 2019; 8–9. [in English]
3. Albert Z. Anatomia patologiczna we Lwowie w XVIII-XX wieku. *F Arch Hist Filoz Med* 2001; 56 (3): 229–251; Language : PL.
4. Shapiro I.Ya. Essays on the history of the Lviv Medical Institute. Lviv, LGMI 1959: 150–154 [foto] [in Russian]
5. Hahn W. Kronika Uniwersytetu Lwowskiego [Chronicle of Lvov University]. Lvov 1912; 2: 265, 349–350, 455–457. [in Polish]
6. Wielka ilustrowana encyklopedia powszechna. Krakow, 1938, Bd. 1–22.
7. Zwoździak W. Historia Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Lwowskiego [History of the Faculty of Medicine of the Lwów University]. *Arch Hist Med (Warsz)* 1965; 28: 57–85, 209–280, 309–336. [in Polish]
8. Nowicki W. Andrzej Obrzut. (Wspomnienie pośmiertne) [Andrzej Obrzut. (Obituary)]. *Przegl Lek* 1910; 49: 600. [in Polish]
9. Nowicki W. O skombinowanym zastosowaniu pośrednich sposobów w badaniu stolców tyfusowych, paratyfusowych i czerwonkowych [On combined appliance of indirect methods in examination of stools of typhus, paratyphus, and dysentery-infected patients]. Kraków. Reprint from *Przegl Lek* 1917; 8: 2. [in Polish]
10. Nowicki W. Ueber chronisch entstehendes Gasblaschenemphysem (Pneumatosis cystoides) [About chronic arising “gas bubble emphysema”]. *Virchows Archiv fur pathologie Anatomie und Physiologie und fur klinische Medizin* 1909; 198: 143–182

11. Nowicki W. Obrazy histologiczne twardzieli, szczególnie w jej okresie zejściowym [Histological pictures of scleroma, particularly at its end stage]. Pol Gaz Lek 1933; 12; 696-700. [in Polish]

12. Nowicki W. Rak – jako zagadnienie w nauce [Cancer as an issue in science]. Pol Gaz Lek 1939; 18: 1–3. [in Polish]

13. Nowicki W. Sprawa przyrostu raka płuc w świetle materiału sekcyjnego Instytutu Anatomji Patologicznej U. J. K. we Lwowie. [Report of increase in lung cancer cases in autopsy material of Institute of Pathological Anatomy UJK in Lvov]. Pol Gaz Lek 1931; 10: 99. [in Polish]

14. Nowicki W. Otwór górny klatki piersiowej w świetle badań anatomicznych i stosunek jego gruźlicy płuc pochodzenia szczytowego [Superior apertura of thorax in light of anatomical studies and its relation to apical pulmonary tuberculosis]. Pam Tow Lek 1914; 110: 1–67, 137–175, 259–283. [in Polish]

15. Nowicki W. Dalsze badania doświadczalne nad stosunkiem nadnercza do nerki [Further experimental studies on relation of suprarenal gland to kidney]. Lwowski Tyg Lek 1910; 5: 439–441. [in Polish]

16. Nowicki W. Anatomja patologiczna podręcznik do użytku studentów i lekarzy. Część ogólna [Pathological Anatomy: handbook for students and medical doctors. General Part]. Drukarnia Gubrynowicza i syna. Druk W.L. Anczyca i spółki Kraków 1928; 596. [in Polish]

17. Nowicki W. Anatomja patologiczna szczegółowa. Podręcznik do użytku studentów i lekarzy. Tom II [Systemic Pathological Anatomy. Handbook for students and medical doctors. Volume II]. Polska Akademia Umiejętności, Kraków 1936; 471. [in Polish]

18. Nowicki W, Franke U. W sprawie utworzenia Związku polskich towarzystw lekarskich i wydawania jego naukowego biuletynu [In case of establishment of Polish Medical Societies Association and editio of its scientific bulletin]. Pol Gaz Lek 1925; 4: 26–27. [in Polish]

19. Nowicki W. Morszyn [Morszyn]. Pol Gaz Lek 1932; 12: 814–815. [in Polish]

20. Nowicki W. Otwarcie Domu Zdrojowego w Morszynie – Zdroju [Opening of health-resort Centre in Morszyn Spa]. Pol Gaz Lek 1938; 17: 645–648. [in Polish]

21. Bonusiak W. Kto zabił profesorów lwowskich? [Who killed Lvovian Professors?] 1st ed. Krajowa Agencja Wydawnicza, Rzeszów 1989. [in Polish]

22. Zimenkovsky B.S. Professors of Danylo Halytsky National Medical University of Lviv: 1784-2009. Lviv : Nautilus XXVIII, 2009. 452 p. [in Ukrainian]

23. Danylo Halytsky National Medical University of Lviv : 2004. Lviv, Nautilus, 2004. [in Ukrainian]

**Information about authors:**

**Zerbino D. D.,**

Academician of National Academy of Medical Sciences of Ukraine,  
Professor of the Department of Pathological Anatomy  
and Forensic Medicine

Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
69, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine

**Volos L. I.,**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of the Department of Pathological Anatomy  
and Forensic Medicine

Danylo Halytsky Lviv National Medical University  
69, Pekarska str., Lviv, 79010, Ukraine



**MINIMUM INHIBITORY AND BACTERICIDAL  
CONCENTRATIONS OF ANTIBACTERIAL DRUGS SEPARATELY  
AND TOGETHER WITH METABOLIC COMPLEXES  
OF *LACTOBACILLUS RHAMNOSUS GG*  
AND *SACCHAROMYCES BOULARDII***

**Isayenko O. Yu., Kotsar O. V.**

**INTRODUCTION**

Nowadays the resistance of microorganisms to antibacterial drugs is a global problem of healthcare<sup>1</sup>. Due to the increase in cases of diseases caused by resistant bacteria, the severity of their treatment, frequent mortality, the World Health Organization recommends the development of new antimicrobial agents against multidrug-resistant pathogens<sup>2</sup>. The most dangerous are ESKAPE microorganisms, which are characterized by high antimicrobial resistance. These include the following microorganisms: *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter spp*<sup>3</sup>.

It is known that derivatives and metabolic products of microorganisms are successfully used to combat etiologically significant pathogens of diseases separately and together with antibacterial drugs. Scientists have shown that the combined antimicrobial use of nisin (product of metabolism of *Streptococcus lactis*) with penicillin / chloramphenicol is effective against *Staphylococcus aureus* SA113 and *Staphylococcus pseudintermedius* DSM21284. The combination of vancomycin / ciprofloxacin against resistant and methicillin-susceptible strains of *S. aureus*<sup>3</sup>, with polymyxin is effective in inhibiting pseudomonas growth<sup>4</sup>.

---

<sup>1</sup> Trafton A. Probiotics and antibiotics create a killer combination. Delivered together, the two join forces to eradicate drug-resistant bacteria. *MIT News Office*. 2018. URL: <http://news.mit.edu/2018/probiotics-antibiotics-kill-drug-resistant-bacteria-1017>. (дата звернення: 17.10.2018)

<sup>2</sup> Geitani R., Moubareck A.C., Touqui L., Sarkis K.D. Cationic antimicrobial peptides: alternatives and/or adjuvants to antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*. 2019. Vol. 19, No 1. P. 54–60.

<sup>3</sup> Field D., O'Connor R., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. In vitro activities of nisin and nisin derivatives alone and in combination with antibiotics against *Staphylococcus* biofilms. *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 508–517.

<sup>4</sup> Field D., Seisling N., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Synergistic nisin-polymyxin combinations for the control of *Pseudomonas* biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 1713–1719.

Combinations of actagardine (lantibiotic, produced by *Actinoplanes brasiliensis*) with ramoplanin / metronidazole / vancomycin showed a partially synergistic / additive effect to *Clostridium difficile*<sup>5</sup>. Lacticin (lacticin 3147 with *Lactococcus lactis*) with polymyxin B were effective against *S. aureus* strain<sup>6</sup>. Plantaricin (product of metabolism of *Lactobacillus plantarum*) in combination with various antibiotics has been shown to be highly effective against the microorganism *Candida albicans*<sup>7</sup>. The methicillin-resistant strain of *S. aureus* ATCC 700699 was highly sensitive to the combination of antimicrobial agents: durancin (durancin 61, produced by *Enterococcus durans*) with vancomycin<sup>8</sup>. Enterocin CRL35 (producer of *Enterococcus mundtii* CRL35) with tetracycline / erythromycin / chloramphenicol had a bactericidal effect on *Listeria innocua* 7 microorganisms<sup>9</sup>.

The widespread use of metabolites of probiotic strains of microorganisms is due to their pronounced antimicrobial properties and a wide spectrum of action. Today, substances of microbial origin, which are used in scientific and research developments to combat antibiotic-resistant microorganisms, as well as lantibiotics, which are in clinical and late preclinical trials, are obtained using traditional nutrient media. These methods include the cultivation of producers on production nutrient media, followed by separation. The cleaning stage is time-consuming, requires additional time, equipment and financial costs. With this in mind, we have developed a new direction for the production of metabolic complexes of probiotic microorganisms with a high level of antimicrobial activity without the use of traditional nutrient media<sup>7</sup>. The advantages of this method are simplicity, accessibility, elimination of an additional purification step, and a reduction in production time. Along with this, the improvement consists in obtaining antimicrobial metabolic complexes with more pronounced properties than in production environments due to the combination of the effectiveness of structural components (disintegrate) and

---

<sup>5</sup> Mathur H., O'Connor R., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Analysis of anti-*Clostridium difficile* activity of thuricin CD, vancomycin, metronidazole, ramoplanin, and actagardine, both singly and in paired combinations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013. Vol. 57. No 6. P. 2882–2886.

<sup>6</sup> Draper L.A., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. The two peptide lantibiotic lacticin 3147 acts synergistically with polymyxin to inhibit gram negative bacteria. *BMC Microbiology*. 2013. Vol. 13. P. 212–218.

<sup>7</sup> Sharma A., Srivastava S. Anti-candida activity of two-peptide bacteriocins, plantaricins (Pln E/F and J/K) and their mode of action. *Fungal Biology*. 2014. Vol. 118. No 2. P. 264–275.

<sup>8</sup> Hanchi H., Hammami R., Gingras H., Kourda R., Bergeron M.G., Ben Hamida J., Ouellette M., Fliss I. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiology*. 2017. No 12. P. 205–212.

<sup>9</sup> Вальшев А.В. Комбинация антибиотиков и бактериоцинов – эффективный способ борьбы с резистентными микроорганизмами. Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН. 2016. № 4. С. 2–6. URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-4>.

metabolites<sup>10,11</sup>. Metabolic complexes obtained by cultivating microbial cells of the probiotic strains *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii* in their own ultrasonic disintegrates showed pronounced activity against many antibiotic-resistant opportunistic and pathogenic microorganisms. This effectiveness of the combined use of the metabolic complexes of bacteria *L. rhamnosus GG* and *S. boulardii*, obtained by the author, with antibacterial drugs by serial dilution has not been previously studied. Work on the determination of changes in minimum inhibitory concentrations (MIC) and minimum bactericidal concentrations (MBC) of antibiotics in combination with biologically active substances of lactobacilli and saccharomycetes was not carried out. The aim of this study was to determine the sensitivity of multidrug-resistant strains to antibacterial drugs, both independently and in combination with the metabolic complexes of bacteria *L. rhamnosus GG* and *S. boulardii* for the possibility of creating on their basis, antibiotic “accompaniments-preparations” and antimicrobial agents with multifunctional activity.

## **1. Obtaining biologically active metabolic complexes of probiotic strains of microorganisms by author’s method without the use of traditional nutrient media**

### **1.1. Obtaining metabolic complexes of *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii* by the author’s method**

Microbial cells of *Lactobacillus rhamnosus GG* (with the symbiotic PREEMA®, Schonen, Switzerland) and *Saccharomyces boulardii* (with the probiotic preparation BULARDI®, Schonen, Switzerland) were dissolved in 0,9% sodium chloride solution, incubated overnight (temperature  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ). The microbial mass was washed with a 0,9% sodium chloride solution at least three times (1000 g, 30 minutes).

Disintegrates (structural components) were obtained by irradiation with low-frequency ultrasonic waves (generator G3-109) of a suspensions of *L. rhamnosus GG* or *S. boulardii* (the concentration of which corresponded to 10,0 units on the McFarland (McF) scale, Densi-La-Meter (PLIVA – Lachema Diagnostika, (Czech Republic)). Processing was carried out in an aqueous medium in a ring device of the generator in the frequency ranges  $\Delta f_2 = 35 \div 50$  kHz ( $f_{\text{max}} = 40,0$  kHz) with an excitation amplitude of

---

<sup>10</sup> Спосіб отримання метаболітів пробіотичних штамів бактерій: пат. 123122 Україна. № 2017 08821; заявл. 04.09.17; опубл. 12.02.18, Бюл. № 3. 4 с. URL: <http://uapatents.com/7-123122-sposib-oderzhannya-metabolitiv-probiotichnikh-shtamiv-bakterijj.html>.

<sup>11</sup> Спосіб одержання комбінації метаболітів пробіотичних штамів грибів і бактерій: пат. 126603 Україна. № 2018 01032; заявл. 02.05.18; опубл. 25.06.18, Бюл. № 3. 5 с.

$U = 15 \text{ V}$  at a load of  $R = 50 \ \Omega$  ( $P = 5 \text{ W}$ .) The coefficient of conversion of electric into acoustic power was  $\eta \approx 5\%$ , that is, the average power the acoustic vibrations at the location of biological objects reached (0,25–0,5) W.

Ultrasonic disintegrates of lactobacilli and saccharomycetes were used to cultivate their own microbial cells to obtain metabolic complexes of probiotic origin. Suspensions of *L. rhamnosus GG* or *S. boulardii* with an optical density of 10,0 units on the McF scale (seed is 10% of the total volume) were added to the disintegrates. They were cultured under microaerophilic conditions for three days (temperature  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ), centrifuged (1000 g, 30 minutes), filtered (Vladipor MFAS-B membrane filters No. 4, pore diameter 0,2  $\mu\text{m}$ )<sup>12</sup>.

Biologically active substances of probiotic microorganisms obtained by this method are highly active metabolic complexes free of residues of nutrient media. Their pronounced antimicrobial properties are due to the use of proprietary probiotic microorganisms' own ultrasonic disintegrates for cultivation. This allowed to increase the level of antimicrobial activity of the final product due to a combination of the effectiveness of structural components and metabolites of products<sup>13</sup>.

## **1.2. Obtaining a combination of the metabolic complex of *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii* by the author's method**

The preparation of microbial suspensions of probiotic strains of lactobacilli and saccharomycetes and the production of disintegrate (structural components) by irradiation with low-frequency ultrasonic waves corresponded to the previous method for producing metabolic complexes. To obtain a combination of metabolites, a mixture of microbial suspensions of *L. rhamnosus* and *S. boulardii* (1: 1), with an optical density of 10,0 units on the McF scale, was introduced into the lactobacillus disintegrate. Seeds accounted for 10% of the total volume. Then the mixture was cultured under microaerophilic conditions for three days (temperature  $37 \pm 1^\circ\text{C}$ ), centrifuged (1000 g, 30 minutes), filtered ("Vladipor" MFAS-B membrane filters No. 4, pore diameter 0,2  $\mu\text{m}$ ).

A new direction has been proposed for the production of combined biologically active substances of probiotic strains without the use of

---

<sup>12</sup> Спосіб отримання метаболітів пробіотичних штамів бактерій: пат. 123122 Україна. № 2017 08821; заявл. 04.09.17; опубл. 12.02.18, Бюл. № 3. 4 с. URL: <http://uapatents.com/7-123122-sposib-oderzhannya-metabolitiv-probiotichnikh-shtamiv-bakterijj.html>.

<sup>13</sup> Спосіб одержання комбінації метаболітів пробіотичних штамів грибів і бактерій: пат. 126603 Україна. № 2018 01032; заявл. 02.05.18; опубл. 25.06.18, Бюл. № 3. 5 с.

production nutrient media. This method allows the rational use of production resources through a combination of successive stages of obtaining structural components and metabolic products. The advantage also lies in the simplification of the technology of obtaining a combination of metabolites due to the joint cultivation of various types of microorganisms. This eliminates the multi-stage procedures for the separate production of vital products of various probiotic strains, in particular bacteria and fungi, due to the combination of various stages in a single process. The combined biologically active substances of the microorganisms *L. rhamnosus GG* and *S. boulardii* have pronounced antimicrobial properties against many antibiotic-resistant opportunistic and pathogenic microorganisms. The advantage of this combination of the metabolic complex of lactobacilli and saccharomycetes is an increase in antidiphtheria activity compared to individual metabolic complexes<sup>14</sup>.

## **2. Determination of the sensitivity of multidrug-resistant bacterial strains to the antibiotic as alone or in combination with a metabolic complex**

### **2.1. Material for determination of MIC and MBC of antibacterial drugs as alone or in combination with a metabolic complex against multidrug-resistant pathogens**

Three samples of probiotic origin were selected: the metabolic complex *L. rhamnosus GG*, obtained by culturing lactobacilli in their own disintegrate (ML), the metabolic complex *S. boulardii*, obtained by culturing saccharomycetes in their own disintegrate (MS) and a combination of the metabolic complex *L. rhamnosus GG* and *S. boulardii*, obtained by culturing co-cultures of lactobacilli and saccharomycetes in lactobacillus disintegrate (MLS). Metabolic complexes in the experiment were used in bacteriostatic concentrations of selected pathogens 0,01 – 0,14 mg / ml of total protein determined by the Lowry method<sup>15</sup>.

The following test cultures were used for research: resistant strains of *Pseudomonas aeruginosa* PR, *Enterococcus faecalis* PR, *Lelliottia amnigena* (*Enterobacter amnigenus*) PR isolated from patients with inflammatory and purulent-inflammatory diseases of the respiratory tract. Antibiotic-resistant cultures of *P. aeruginosa* PR (to cefoperazone, cefepime, imipenem, meropenem, cefotaxime, ceftriaxone) *L. amnigena*

---

<sup>14</sup> Ісаєнко О.Ю. Протидифтерійні властивості структурно–метаболітних комплексів пробіотичних штамів лактобактерій і сахароміцетів в тестах *in vitro* та *in vivo*. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, № 6. С. 51–61. doi: 10.15407/fz65.06.051.

<sup>15</sup> Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem*. 1951. Vol. 193. No 1. P. 265–275.

(*E. amnigenus*) PR (to ceftriaxone, cefepime, levofloxacin, ampicillin, doxycycline, amoksiklav), *E. faecalis*PR (to gentamicin, ceftriaxone, ofloxacin) were taken from the collection of microorganisms of the laboratory for the prevention of respiratory infections, SI «I. Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine». Bacterial suspensions were prepared using 0,9% sodium chloride solution. The optical density of the samples corresponded to 0,5 units on the McFarland scale (Densi-La-Meter device (PLIVA-Lachema Diagnostika, Czech Republic)).

## **2.2. Determination of MIC (inhibitory) antibiotic concentration alone or in combination with a metabolic complex**

The sensitivity of the antibiotic-resistant bacterial strains to the test substances was determined using the serial dilution micromethod in a liquid nutrient medium according to the order<sup>16,17</sup>. The technique was carried out in polystyrene 96-well plates manufactured by EXIMKARGOTREYD LLC (Ukraine). Amikacin (amikacin sulfate, Lekhim-Kharkiv) and ciprofloxacin (Ananta Medicare, Great Britain) were used as antibacterial drugs.

The serial dilution method was based on double serial dilutions of antibiotics: ciprofloxacin (from 64 mg / ml to 0,03 mg / ml) and amikacin (from 1024 mg / ml to 0,5 mg / ml). The experimental samples contained a liquid nutrient medium (Muller-Hinton broth), a bacterial suspension of test cultures and various concentrations of antibacterial drugs individually or in combination with metabolic complexes. Negative control K (-) – nutrient medium with test substances (instead of test cultures, 0,9% sodium chloride solution was added). Positive control K (+) – nutrient medium with test cultures (instead of the test substances, 0,9 % sodium chloride solution was added). The optical density of the initial samples was measured (0 hours) after incubation at a temperature of  $(37 \pm 1)^{\circ}\text{C}$  after ~ 22 hours. To establish the minimum bactericidal concentration (MBC) the contents of the well were inoculated onto a solid nutrient medium (Mueller – Hinton agar).

The MIC (inhibitory) concentration (MIC) of the antibiotic alone or in combination with the metabolic complex was considered the lowest concentration that inhibits the growth of multidrug-resistant strains of

---

<sup>16</sup> The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. 2019. URL: <http://www.eucast.org>.

<sup>17</sup> Методика визначення та оцінка чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів (заснована на рекомендаціях EUCAST – Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів: наказ Міністерства охорони здоров'я України. 2017. URL: [ukrbio.com.ua](http://ukrbio.com.ua) > files > Seminar > EUCAST\_UKR\_2017\_full\_UB.

microorganisms. The calculation of the results was evaluated visually (complete suppression of visible growth) and spectrophotometrically (the optical density of the samples was measured using an Lisa Scan EM analyzer (Erba Mannheim, Czech Republic) at a wavelength of 630 nm). To calculate the degree of inhibition of test cultures by research substances, the formula was used:

$$\% \text{ Inhibition (suppression)} = 100 - \frac{Od - On}{Op} \times 100,$$

where: OD – is the optical density of the experimental sample, On – is the optical density of the negative control, Op – is the optical density of the positive control<sup>18</sup>.

Statistical processing of the results was carried out using Microsoft Office Excel 2007 and Statistica 10.0 (StatSoft Inc., USA). The experimental data are presented as the mean value (x) indicating the standard deviation of the arithmetic mean (SD). Statistical comparison between the individual groups was performed using one-way analysis of variance (ANOVA) corrected by the Bonferroni test. The differences were considered statistically significant when the values were \* –  $p < 0.05$ , \*\* –  $p < 0.01$ , \*\*\* –  $p < 0.001$  relative to the negative control C (-) and § –  $p < 0.01$ , # –  $p < 0.001$  relative to the positive control. The experiment was repeated three times.

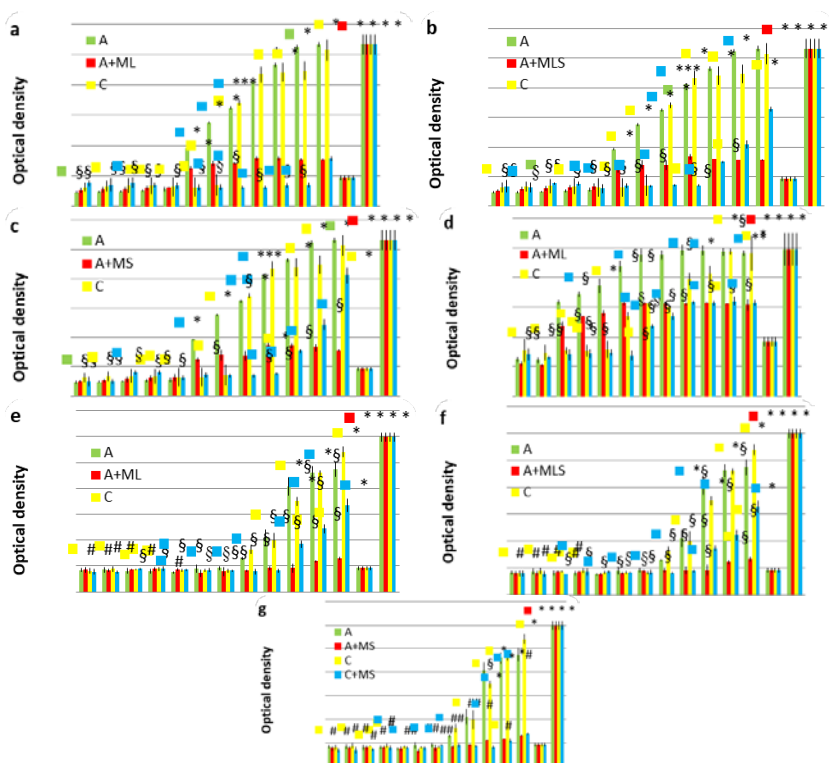
### **3. The results of minimal inhibitory and bactericidal concentrations of combination of amikacin or ciprofloxacin with metabolic complexes of *L. rhamnosus* GG and *S. boulardii*, obtained by the author's method against multidrug-resistant microorganisms**

The optical density of samples of microorganisms after incubation in the studied substances was at the initial level and with indicators of negative control, which indicated 100% inhibition of pathogens (Fig. 1 a, b, c, d, e, f, g). When a combination of ML with ciprofloxacin (C) was added to the medium, the MIC of the latter relative to *L. amnigena* (*E. amnigenus*) decreased from 1 mg / ml to 0,06 mg / ml. The optical density of these samples was  $0,07 \pm 0,005$  (100% inhibition) compared with a separate application of the indicated antibiotic concentration – the optical density of which was  $0,447 \pm 0,03$  (16,2% inhibition) (Fig. 1, a). The combination of bacteriostatic concentrations of C with ML (0,02 mg / ml) was accompanied by a significantly larger ( $p < 0,05$ ) decrease in the optical density of the samples ( $0,1562 \pm 0,006$ ) relative to samples with similar doses of the antibiotic ( $0,5147 \pm 0,03$ ). The degree of growth inhibition of *L. amnigena* (*E. amnigenus*) was: under the influence of C + ML – 70,7%,

---

<sup>18</sup> Sudagidan M., Yemeniciog˘lu A. Effects of nisin and lysozyme on growth inhibition and biofilm formation capacity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw milk and cheese samples. *Journal of Food Protection*. 2012. Vol. 75. No 9. P. 1627–1633.

and C – 3,5% ( $p = 0,003$ ). This can be explained by the fact that the addition of metabolites to antibiotics with a concentration lower than MIC had a more inhibitory effect on the growth of microorganisms.



**Fig. 1.** The MIC value for *L. amnigena* (*E. amnigenus*) PR (a, b, c), *E. faecalis* PR (d), *P. aeruginosa* PR (e, f, g) combinations of amikacin (A) or ciprofloxacin (C) with metabolic complex of *L. rhamnosus* GG (ML) obtained by culturing lactobacilli in their own disintegrate (a, d), a combination of amikacin or ciprofloxacin with the metabolic complex of *L. rhamnosus* GG and *S. boulardii* (MLS), obtained by culturing co-cultures of lactobacilli and saccharomycetes in lactobacillus disintegrate (b, f), a combination of amikacin or ciprofloxacin with the metabolic complex of *S. boulardii* (MS) obtained by cultivation saccharomycetes in own disintegrate (c, g), negative control C (-) – nutrient medium with the studied filtrates, positive control C (+) – nutrient medium with test cultures. The optical density data are presented as the average of the research and control samples ( $x \pm SD$ ,  $n = 3$ )

Notes: the differences are significant \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  relative to the negative control C (-) and § –  $p < 0,01$ , # –  $p < 0,001$  relative to the positive control C (+)



The strain *L. amnigena* (*E. amnigenus*) showed less sensitivity to the combined action of ciprofloxacin with MLS and MS: a decrease in the MIC of the antibacterial drug from 1 mg / ml to 0,25 mg / ml ( $p < 0,05$ ) was observed (Fig. 1, b, c). Under the influence of the indicated concentration of ciprofloxacin, growth inhibition of *L. amnigena* (*E. amnigenus*) was observed, which amounted to 11,9 % (optical density  $0,4343 \pm 0,02$ ) against 100 % inhibition when combined with MS and MLS (0,01 mg / ml) (optical density  $0,07 \pm 0,003$  ( $p = 0,001$ ) and  $0,075 \pm 0,004$  ( $p = 0,001$ ), accordingly).

A significant inhibition of the multidrug-resistant strain of *P. aeruginosa* was observed with the combined use of MS with ciprofloxacin: the bactericidal concentration decreased from 1 mg / ml to 0,12 mg / ml ( $p < 0,0002$ ) (Fig. 1, g). At the indicated antibiotic concentration, inhibition of pseudomonas growth was accompanied by a decrease in the optical density of  $0,3498 \pm 0,01$ , and when the antibiotic and MS were combined, it was  $0,08 \pm 0,006$  (complete elimination of the pathogen). The MIC of ciprofloxacin to *P. aeruginosa* decreased equally (from 1 mg / ml to 0,25 mg / ml,  $p < 0,02$ ) when combined with the metabolite complexes ML (0,07 mg / ml) or MLS (0,1 mg / ml) (Fig. 1, e, f). The optical densities of combinations of ciprofloxacin with ML ( $0,08 \pm 0,006$ ) and MLS ( $0,08 \pm 0,004$ ) corresponded to 100% inhibition of growth of this pseudomonas strain. The concentration of ciprofloxacin is lower than the MIC reduced the optical density of the samples to  $0,3498 \pm 0,01$  (growth inhibition – 58,4%), and when combined with ML –  $0,1851 \pm 0,01$  (84,5% death of microbial cells), with MLS –  $0,1733 \pm 0,009$  (inhibition – 86,5%).

The data presented show that the MIC value of antimicrobial agents can be reduced by using metabolic complexes of lactobacilli and saccharomycetes with respect to multidrug-resistant pathogens. The addition of metabolites to the bacteriostatic concentration of antibiotics has a high inhibitory effect on the growth and reproduction of microbial cells of the pathogen, and is manifested by a significantly larger decrease in the optical density of test cells compared to the action of a single antibiotic. Therefore, when using low concentration antibiotics with metabolic complexes, the synergistic antimicrobial activity persists.

The minimum inhibitory concentration of ciprofloxacin in relation to the multidrug-resistant strain of *E. faecalis* decreased from 4 mg / ml to 2 mg / ml when combined with ML (0,14 mg / ml) (Fig. 1, d). No changes in MIC of amikacin (A) by *E. faecalis* under the influence of ML were noted. However, with the combined use of amikacin with ML, which causes a bacteriostatic effect, there was a significant decrease in the optical density ( $0,119 \pm 0,007$ ) of enterococcal test cells relative to amikacin ( $0,1584 \pm 0,009$ ). These indicators indicate 89,1% and 73,1% inhibition of pathogen growth, respectively ( $p = 0,007$ ).

The use of ML with amikacin had a great influence on the growth and reproduction of *P. aeruginosa* microbial cells: the bactericidal concentration decreased from 16 mg / ml to 2 mg / ml. The optical density of these samples with a metabolic complex was  $0.09 \pm 0.01$ , in contrast to the optical density without ML  $0,4068 \pm 0,04$  ( $p = 0,002$ ) (Fig. 1, e). The combination of ML (0,07 mg / ml) with amikacin in a concentration below the MIC relative to the pathogen under study caused a greater inhibition of the growth of pseudomonas microbial cells compared to the action of a single antibacterial drug. Thus, the optical density of samples with the highest of these concentrations with the relative to pseudomonas strain ( $0,4615 \pm 0,02$ ) decreased with the addition of ML ( $0,1182 \pm 0,003$ ) ( $p = 0,0007$ ).

Similar antimicrobial activity was observed when amikacin was co-administered with a combination of the MLS metabolic complex against a multidrug-resistant strain of *P. aeruginosa* (Fig. 1, f). Their combined effect reduced the bactericidal concentration of amikacin from 16 mg / ml to 2 mg / ml ( $p = 0,002$ ). It should be noted that the addition of MLS (0,1 mg / ml) to all tested different concentrations of antibiotic also led to a statistically significantly greater bacteriostatic effect on the selected strain of *P. aeruginosa* than with a single application of the latter ( $p < 0,05$ ). These data confirm the results of the combined effects of ML and amikacin. The minimum concentration of amikacin required for complete inhibition of *P. aeruginosa* growth decreased from 16 mg / ml to 4 mg / ml ( $p = 0,02$ ) when combined with the metabolic complex of saccharomycetes (Fig. 1, g). The minimum bactericidal concentrations (MBC) of combinations of antibacterial drugs with metabolic complexes for all selected multidrug-resistant strains correspond to their minimum inhibitory concentrations.

#### **4. Analysis of susceptibility indicators of multidrug-resistant microorganisms to the combined use of antibacterial drugs with metabolic complexes of *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii*, obtained by the author's methods**

Dependence was found between the antimicrobial effect in a separate test of antimicrobial agents and their combine use with metabolic complexes. The correlation coefficient between the antibacterial activity of amikacin and their combinations with ML against *P. aeruginosa* is  $r = 0,7368$ ,  $p = 0,007$ . A strong correlation for this microorganism was established between the degree of inhibition of pathogen growth under the influence of amikacin and its combination with MLS ( $r = 1$ ,  $p = 0,007$ ) and MS ( $r = 0,9496$ ,  $p = 0,007$ ). A strict direct correlation for this pathogen was found with a combination of ciprofloxacin with MS ( $r = 1$ ,  $p = 0,02$ ) in comparison with a separate use of a production drug. A correlation was determined between the bacteriostatic

concentration of ciprofloxacin compared with its combination with MLS ( $r = 0,968$ ,  $p = 0,002$ ) and MS ( $r = 0,73$ ,  $p = 0,03$ ). A strong negative correlation was also observed between the antimicrobial effect of bactericidal concentrations of ciprofloxacin, both separately and in combination with ML for representatives of *L. amnigena* (*E. amnigenus*) ( $r = 1$ ,  $p = 0,04$ ) and *E. faecalis* ( $r = 1$ ,  $p = 0,002$ ). A strong direct correlation between microorganisms *L. amnigena* (*E. amnigenus*) ( $r = 0,999$ ,  $p = 0,0001$ ) and *E. faecalis* ( $r = 1$ ,  $p = 0,002$ ) was formed between bacteriostatic concentrations of ciprofloxacin separately and together with ML. This indicates that potentiation of metabolic complexes and antibacterial drugs occur not only with bactericidal concentrations of the last one. With the combined use of metabolic complexes with bacteriostatic concentrations of production drugs, a significantly enhanced antimicrobial effect is observed. A correlation dependence was also settle between combinations that did not cause a decrease the MIC of the drug. This allows us to conclude that the combined use of metabolic complexes with antibiotics, in any case, to a greater extent inhibits antibiotic-resistant pathogens in comparison with the individual action of the antibiotic.

The combination of amikacin and ciprofloxacin with ML / MLS / MSC showed high antimicrobial activity against *P. aeruginosa*. Potentiation of ciprofloxacin with ML / MLS / MS was detected in relation to *L. amnigena* (*E. amnigenus*). An increase in the antibacterial effect to *E. faecalis* was observed with a combination of ciprofloxacin with ML (Table 1). A positive result is any reduction in the MIC of the drug in combination with the active substance (metabolic complex). Diagnostic value is a decrease in the inhibitory dose of the antibiotic  $\geq 8$  times<sup>19</sup>.

According to the results of the experiments, it was found that all the studied metabolic complexes showed synergistic activity with amikacin or ciprofloxacin and reduced their MIC by 4–8 times relative to *P. aeruginosa*. Among them, the greatest joint effect was observed when using amikacin with ML and MLS, and ciprofloxacin with MS. The maximum combined antimicrobial activity was observed when testing ciprofloxacin with ML to *L. amnigena* (*E. amnigenus*): the concentration of the drug decreased by 16 times. And when it is combined with MLS or MS to the same microorganism, the bactericidal concentration decreased four times. The smallest effect (2 times) was obtained with the simultaneous use of ciprofloxacin with ML in relation to *E. faecalis*.

---

<sup>19</sup> EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. *EUCAST*. Version 2.0. 2017. URL: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_170711.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf).

Table 1

**Changes the MIC of antibacterial drugs when used in combination with metabolic complexes of *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii*, obtained by the author's methods for multidrug-resistant microorganisms (method of serial dilutions) (n = 3)**

Antibacterial drugs	Multidrug-resistant microorganisms								
	<i>P. aeruginosa</i>			<i>L. amnigena</i> ( <i>E. amnigenus</i> )			<i>E. faecalis</i>		
	metabolic complexes of <i>L. rhamnosus</i> GG and <i>S. boulardii</i>								
	ML	MLS	MS	ML	MLS	MS	ML	MLS	MS
Amikacin	8	8	4	-	-	-	-	-	-
Ciprofloxacin	4	4	8	16	4	4	2	-	-

Note: ML is the metabolic complex of *L. rhamnosus* GG obtained by cultivation of lactobacilli in its own disintegrates, MLS is the combination of the metabolic complex of saccharomycetes and lactobacilli, obtained by cultivation of joint cultures of lactobacilli and saccharomycetes in the disintegrate of lactobacilli, MS is the metabolic complex of *S. boulardii* obtained by cultivation of saccharomycetes in its own disintegrates; 2–16 – synergistic effect (a decrease in the number of MIC of an antibacterial drug) – there is no synergistic effect (a decrease in MIC of an antibacterial drug was not observed).

Thus, changes in the MIC of antibacterial drugs in combination with the metabolic complexes of *L. rhamnosus* GG and *S. boulardii*, obtained by culturing products in the disintegrate of probiotic microorganisms that suppressed the growth of multidrug-resistant test cultures, occurred in relation to different bacteria to varying degrees. Experimental studies of the combined effects of metabolic complexes with antibacterial drugs have shown that the effectiveness of synergistic action depends on the antibiotic and the sensitivity of test cultures to experimental combinations.

**5. Assessment of the sensitivity of multidrug-resistant microorganisms to the combined action of antibacterial drugs with the metabolic complexes *Lactobacillus rhamnosus* GG and *Saccharomyces boulardii* obtained by the author's methods**

According to preliminary results, antibacterial drugs with metabolites showed a high level of synergistic activity<sup>20</sup>. Amikacin and ciprofloxacin

<sup>20</sup>O.Y. Isayenko, O.V. Knysh, O.V. Kotsar, T.N. Ryzhkova, G.I. Dyukareva, Simultaneous and sequential influence of metabolite complexes of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* and antibiotics against poly-resistant Gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol 11. No 1. P. 139–145. DOI: <https://doi.org/10.15421/022021/>

were selected according to two criteria. Firstly, they belong to different groups of antibacterial drugs. These antimicrobial agents have a different mechanism of action on microbial cells of pathogens. Aminoglycosides (amikacin) – block protein synthesis and destroy the cytoplasmic membranes of bacteria, fluoroquinolones (ciprofloxacin) – disrupt DNA synthesis in bacterial cells. Secondly, the selected antibiotics attract attention because they can be used to treat infectious skin diseases<sup>21</sup>. The study allowed us to determine not only the degree of suppression of pathogens depending on the concentration of research combinations, but also to establish the effectiveness of the combined use of metabolite complexes with antibacterial drugs that cause various damage to microbial cells of etiologically significant pathogens. The results showed that the effectiveness of the antimicrobial combined effect does not depend on the mechanism of action of the antibiotic on microbial cells of pathogens. Reducing the therapeutic dose of antibacterial drugs, while not reducing the effectiveness of treatment, is important. Of special actuality is the above with respect to drugs with severe toxicity, in particular aminoglycosides.

The results of the combined use of the metabolic complexes of *L. rhamnosus GG* and *S. boulardii* with antibacterial drugs are shown to have a synergistic effect, which was manifested by potentiation (substances enhance the antimicrobial effect of each other) or indifferent effect (the effect of one substance does not depend on the presence of the other) for both antibiotics. The antimicrobial combined effect was accompanied by the following changes. The strain of *L. amnigena (E. amnigenus)* showed even greater sensitivity to the combined use of an antibacterial drug with the metabolic complex ML (a 16-fold decrease in MIC was noted). The data presented have important scientific and practical value, based on the following. Firstly, some representatives of *Enterobacteriaceae*, in particular *E. aerogenes*, have polyresistance to fluoroquinolones, beta-lactams, and other antibiotics. The evidence obtained can solve this problem through the introduction of innovative therapeutic approaches to combat antibiotic-resistant pathogens. Secondly, due to a metagenomic analysis of pathological material obtained from patients with purulent wounds, an overwhelming amount of DNA was found representatives of the family *Clostridiaceae* and *Enterobacteriaceae*. It was difficult to isolate these pathogens during bacteriological studies (*S. aureus* was isolated

---

<sup>21</sup> Галимзянов Ф.В. Лечение инфицированных ран и раневой инфекции : учебное пособие. Екатеринбург: УГМА, 2012.88 с. URL: <https://docplayer.ru/30252647-Lechenie-inficirovannyh-ran-i-ranevoy-infekcii.html>.

predominantly)<sup>22,23</sup>. These results prove the potential for constructing based on metabolic complexes of lactobacilli and saccharomycetes of “accompaniments-preparations” to antibiotics for the treatment of wound infections<sup>24,25,26</sup>. Resistant to ciprofloxacin *E. faecalis* showed moderate resistance to the combined use of the antibiotic with the metabolite complex ML, despite a decrease in MIC by only half.

## CONCLUSIONS

The results of combined using of metabolites *L. rhamnosus*GG and *S. boulardii* with antibiotics show synergetic activity which manifested potential and indifferent actions. Metabolic complexes demonstrate a potentiation with antibiotics with different mechanism of action. An intensity of changes depends from concentration of antibacterial drugs and individual sensitivity of test-strains. An increased antimicrobial activity was observed for four combinations ML with such antibiotics (against *P. aeruginosa* – amikacin or ciprofloxacin, against *L. amnigena* (*E. amnigenus*) and *E. faecalis* – ciprofloxacin); with MLS and MS – for three combinations (against *P. aeruginosa* – amikacin or ciprofloxacin, against *L. amnigena* (*E. amnigenus*) – ciprofloxacin). Expressed potentiation was established by using of combination ML or MLS with amikacin and MS with ciprofloxacin against *P. aeruginosa*. MIC of these antibiotics decreased by 8 times. The largest decrease of MIC (by 16 times) was received by

---

<sup>22</sup> Щуплова Е.А., Фадеев С.Б. Изучение видового состава микрофлоры очагов гнойно-воспалительных процессов с использованием разных методических подходов. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2016. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-vidovogo-sostava-mikroflory-ochagov-gnoynovospalitelnyh-protssosov-s-ispolzovaniem-raznyh-metodicheskikh-podhodov>.

<sup>23</sup> Тец Г.В., Тец В.В., Ворошилова Т.М., Смирнова Е.И., Кардава К.М., Кармян Т.А., Заславская Н.В., Викина Д.С., Зайцева М.А., Артеменко К.Л., Вечерковская М.Ф. Кауфман А.С. Выбор антибиотика в микробиологическом исследовании гнойно-воспалительных процессов. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2017. Т. 62, № 6. С. 372–375. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-372-375>.

<sup>24</sup> Isayenko O.Y., Knysh, O.V., Kotsar, O.V. Ryzhkova T.N. Dyukareva, G.I. Simultaneous and sequential influence of metabolite complexes of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* and antibiotics against poly-resistant Gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2020. Vol 11. No 1. P. 139–145. doi: <https://doi.org/10.15421/022021>.

<sup>25</sup> Isayenko, O., Knysh, O., Kotsar, O., Ryzhkova, T., Dyukareva, G. Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. № 2. P. 245–250. doi: [10.15421/021937](https://doi.org/10.15421/021937).

<sup>26</sup> Isayenko, O.Y., Knysh, O.V., Babych, Y.M., Ryzhkova, T.N., Dyukareva, G.I. Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol 10. № 1. P 3–8. doi: [10.15421/021901](https://doi.org/10.15421/021901).

combination ML with ciprofloxacin to *L. amnigena* (*E. amnigenus*). Due to the proven effective combined antimicrobial activity of the studied substances of lactobacilli and saccharomycetes with antibacterial drugs, it is possible to reduce the therapeutic concentration of the antibiotic, shorten the period of its use, and slow down the likelihood of developing chronic diseases. Thus, the metabolite complexes obtained by the author's methods are promising for development, "accompaniments-preparations" for new generation antimicrobials.

## SUMMARY

Nowadays the resistance of microorganisms to antibacterial drugs is a global problem healthcare. In this work, the sensitivity of multidrug-resistant strains (*Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus faecalis*, *Lelliottia amnigena* (*Enterobacter amnigenus*)) was determined, both separately and in combination with the metabolic complexes *Lactobacillus rhamnosus GG* and *Saccharomyces boulardii*, obtained by culturing microbial cells in the disintegrate of probiotic microorganisms. The advantages of the new direction of obtaining metabolic complexes with pronounced antimicrobial properties in relation to many antibiotic-resistant opportunistic and pathogenic microorganisms are simplicity, accessibility, elimination of an additional stage of purification from traditional nutrient media, shortened production time, increased antibacterial activity due to the combination of the effectiveness of disintegrates and metabolites. Potentiation of the antibacterial action of the metabolic complexes of *L. rhamnosus GG* and *S. boulardii* with various mechanisms of antibacterial drugs has been established. The intensity of the changes depends on the concentration of antibacterial drugs and the individual sensitivity of the test culture of the pathogen. Potentiation was established by the combined interaction of metabolic complexes with ciprofloxacin, amikacin. The proof of this fact was the decrease of MIC by 8–16 times. Due to the proven effective combined antimicrobial activity of the metabolites of lactobacilli and saccharomycetes with antibacterial drugs, it is possible to reduce the therapeutic concentration of the antibiotic, shorten the period of its use, and slow down the likelihood of developing chronic diseases. Metabolic complexes are promising "accompaniments-preparations" for the treatment of infectious diseases caused by multidrug-resistant strains.

## REFERENCES

1. Trafton A. Probiotics and antibiotics create a killer combination. Delivered together, the two join forces to eradicate drug-resistant bacteria. *MIT News Office*. 2018. URL: <http://news.mit.edu/2018/probiotics-antibiotics-kill-drug-resistant-bacteria-1017>. (дата звернення: 17.10.2018).

2. Geitani R., Moubareck A.C., Touqui L., Sarkis K. D. Cationic antimicrobial peptides: alternatives and/or adjuvants to antibiotics active against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *BMC Microbiology*. 2019. Vol. 19, No 1. P. 54–60.
3. Field D., O'Connor R., Cotter P. D., Ross R. P., Hill C. In vitro activities of nisin and nisin derivatives alone and in combination with antibiotics against *Staphylococcus* biofilms. *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 508–517.
4. Field D., Seisling N., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Synergistic nisin-polymyxin combinations for the control of *Pseudomonas* biofilm formation. *Frontiers in Microbiology*. 2016. Vol. 7. P. 1713–1719.
5. Mathur H., O'Connor R., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. Analysis of anti-*Clostridium difficile* activity of thuricin CD, vancomycin, metronidazole, ramoplanin, and actagardine, both singly and in paired combinations. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2013. Vol. 57. No. 6. P. 2882–2886.
6. Draper L.A., Cotter P.D., Ross R.P., Hill C. The two peptide lantibiotic lactacin 3147 acts synergistically with polymyxin to inhibit gram negative bacteria. *BMC Microbiology*. 2013. Vol. 13. P. 212–218.
7. Sharma A., Srivastava S. Anti-candida activity of two-peptide bacteriocins, plantaricins (Pln E/F and J/K) and their mode of action. *Fungal Biology*. 2014. Vol. 118. No 2. P. 264–275.
8. Hanchi H., Hammami R., Gingras H., Kourda R., Bergeron M.G., Ben Hamida J., Ouellette M., Fliss I. Inhibition of MRSA and of *Clostridium difficile* by durancin 61A: synergy with bacteriocins and antibiotics. *Future Microbiology*. 2017. No 12. P. 205–212.
9. Вальшев А.В. Комбинация антибиотиков и бактериоцинов – эффективный способ борьбы с резистентными микроорганизмами. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН*. 2016. № 4. С. 2–6. URL: <http://elmag.uran.ru:9673/magazine/Numbers/2016-4>.
10. Спосіб отримання метаболітів пробіотичних штамів бактерій: пат. 123122 Україна. № 2017 08821; заявл. 04.09.17; опубл. 12.02.18, Бюл. № 3. 4 с. URL: <http://uapatents.com/7-123122-sposib-oderzhannya-metabolitiv-probiotichnikh-shtamiv-bakterijj.html>.
11. Спосіб одержання комбінації метаболітів пробіотичних штамів грибів і бактерій: пат. 126603 Україна. № 2018 01032; заявл. 02.05.18; опубл. 25.06.18, Бюл. № 3. 5 с.
12. Ісаєнко О.Ю. Протидифтерійні властивості структурно-метаболітних комплексів пробіотичних штамів лактобактерій і сахароміцетів в тестах *in vitro* та *in vivo*. *Фізіологічний журнал*. 2019. Т. 65, No 6. С. 51–61. doi: 10.15407/fz65.06.051.



13. Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr A.L., Randall R.J. Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem.* 1951. Vol. 193. No. 1. P. 265–275.

14. The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing. Breakpoint tables for interpretation of MICs and zone diameters. Version 9.0. 2019. URL: <http://www.eucast.org>.

15. Методика визначення та оцінка чутливості мікроорганізмів до антимікробних препаратів (заснована на рекомендаціях EUCAST – Європейського комітету з визначення чутливості до антимікробних препаратів: наказ Міністерства охорони здоров'я України, 2017. URL: [ukrbio.com.ua](http://ukrbio.com.ua) > files > Seminar > EUCAST\_UKR\_2017\_full\_UB.

16. Sudagidan M., Yemencioğlu A. Effects of nisin and lysozyme on growth inhibition and biofilm formation capacity of *Staphylococcus aureus* strains isolated from raw milk and cheese samples. *Journal of Food Protection.* 2012. Vol. 75. No 9. P. 1627–1633.

17. EUCAST guidelines for detection of resistance mechanisms and specific resistances of clinical and/or epidemiological importance. *EUCAST.* Version 2.0. 2017. URL: [https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST\\_files/Resistance\\_mechanisms/EUCAST\\_detection\\_of\\_resistance\\_mechanisms\\_170711.pdf](https://www.eucast.org/fileadmin/src/media/PDFs/EUCAST_files/Resistance_mechanisms/EUCAST_detection_of_resistance_mechanisms_170711.pdf).

18. Isayenko O.Y., Knysh O.V., Kotsar O.V., Ryzhkova T.N., Dyukareva G.I. Simultaneous and sequential influence of metabolite complexes of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* and antibiotics against poly-resistant Gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems.* 2020. Vol 11. No 1. P. 139–145. doi: <https://doi.org/10.15421/022021>.

19. Галимзянов Ф.В. Лечение инфицированных ран и раневой инфекции: учебное пособие. Екатеринбург: УГМА, 2012. 88 с. URL: <https://docplayer.ru/30252647-Lechenie-inficirovannyh-ran-i-ranevoy-infekcii.html>.

20. Щуплова Е.А., Фадеев С.Б. Изучение видового состава микрофлоры очагов гнойно-воспалительных процессов с использованием разных методических подходов. *Бюллетень Оренбургского научного центра УрО РАН.* 2016. № 2. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/izuchenie-vidovogo-sostava-mikroflory-ochagov-gnoyno-vozpалitelnyh-protsessov-s-ispolzovaniem-raznyh-metodicheskikh-podhodov>.

21. Тец Г.В., Тец В.В., Ворошилова Т.М., Смирнова Е.И., Кардава К.М., Карамян Т.А., Заславская Н.В., Викина Д.С., Зайцева М.А., Артеменко К.Л., Вечерковская М.Ф. Кауфман А.С. Выбор антибиотика в микробиологическом исследовании гнойно-воспалительных процессов. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017. Т. 62, № 6. С. 372–375. doi: <http://dx.doi.org/10.18821/0869-2084-2017-62-6-372-375>.

22. Isayenko O., Knysh O., Kotsar O., Ryzhkova T., Dyukareva G. Evaluation of anti-microbial activity of filtrates of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* against antibiotic-resistant gram-negative bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol. 10. № 2. P. 245–250. doi: 10.15421/021937.

23. Isayenko O.Y., Knysh O.V., Babych Y.M., Ryzhkova T.N., Dyukareva, G.I. Effect of disintegrates and metabolites of *Lactobacillus rhamnosus* and *Saccharomyces boulardii* on biofilms of antibiotic resistant conditionally pathogenic and pathogenic bacteria. *Regulatory Mechanisms in Biosystems*. 2019. Vol 10. № 1. P 3–8. doi: 10.15421/021901.

**Information about authors:**

**Isayenko O. Yu.,**

MD, PhD in Medicine,

Leading Researcher of the Laboratory of Respiratory Infections Prevention  
SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology  
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”  
14/16, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Ukraine

**Kotsar O. V.,**

PhD in Medicine,

Associate Professor of the Department of Microbiology,  
Virology and Immunology D. P. Grineva  
Kharkiv National Medical University  
4, Nauky Ave, Kharkiv, 61022, Ukraine

**MODERN ASPECTS OF DEVELOPMENT  
OF ANTI-STAPHYLOCOCCAL DRUGS  
OF A NEW GENERATION BASED ON *S. AUREUS* ADHESINS  
AND PROBIOTIC STRAINS OF LACTOBACILLI**

**Kalinichenko S. V.**

**INTRODUCTION**

One of the most relevant nosocomial infections are infections of Staphylococcal origin, which leads to complications of almost 30% of all surgical interventions, which is a serious problem in clinical medicine. The most common source of *Staphylococcus aureus* is practically healthy carriers among healthcare professionals and patients. It is known that the bacteriocarriers there is a restructuring of the mechanisms of protection of the macro body with the formation of immunological imbalance. Traditional methods remediation of bacteriocarriers with antibacterial drugs are ineffective – carrier is eventually restored and requires repeated courses of treatment, and the use of repeated courses of antibiotics leads to even more oppression of the immune system of the carrier and the formation of antibiotic resistant strains of microorganisms. The strategic direction of WHO considers the gradual replacement of antibiotics with prophylactic drugs of new generations.

The infectious process is initiated after the adhesion and colonization of mucosal mucous membranes by microorganisms. That is, if it is possible to influence the pathogenic bacteria in the initial stage of colonization of the macroorganism - suppress the adhesion of bacteria, it is possible to suppress the development of the infectious process. The above forms the basis of the anti-adhesive strategy for the development of new generation immunobiological drugs.

Regarding natural stimulation of local immunity and natural anti-infectious resistance of macroorganism mucus membranes, it is now widely used to treat the representatives of normal microbiota (bacteria of the genus *Lactobacillus*) with pronounced antagonistic and immunomodulatory properties.

The combination of these two strategies provides the opportunity for the development of new generation immunobiological drugs that, on the one hand, will suppress the persistent properties of pathogens, and on the other hand, will stimulate local immunity and anti-infectious resistance of the mucous membranes.

The concept of the presented work is to combine probiotics and / or their biologically active compounds with *S. aureus* adhesins, which will enable, on

the one hand, to block receptors for attachment of *S. aureus* to the epithelial cells, and on the other to stimulate the local link of the immune response.

### **1. Microbiological aspects of chronic staphylococcal upper respiratory tract infection**

*S. aureus* plays a significant role in the occurrence of suppurative and inflammatory diseases of different localization and occupies leading positions in the etiological structure of nosocomial infections<sup>1</sup>. Thus, hospital staphylococcal genesis infections complicate surgical intervention, increasing the length of stay of a patient in a medical institution by an average of 12–16 days and playing a significant role in fatal cases in hospitals of surgical and obstetric-gynecological profile (mortality from various nosological forms of lethality in various nosological forms of nosocomial infections ranges from 35% To 60%, and in case of generalization of the process reaches 90–100%)<sup>2</sup>. It is important to note that the most dangerous source of staphylococcal infection are practically healthy carriers<sup>3</sup>. Intranasal carrier of staphylococcus aureus, especially among such representatives of decreed groups as medical workers, is very dangerous for a wide circle of the population<sup>4</sup>. At the same time, it is known that the detection of staphylococcal carriers among patients and medical personnel and the timely eradication of the pathogen can control the outbreaks of staphylococcal infections in inpatient facilities and thus reduce the risk of developing purulent-inflammatory complications, including fatal ones. It has been established that among medical personnel nasal carrier of staphylococcus aureus can reach 35%<sup>5</sup>. Mostly, at the expense of these

---

<sup>1</sup> Пономаренко С.В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы). *Анналы Мечниковского Института*. 2013. № 3. С. 13–17.

<sup>2</sup> Colburn N.E., Cadnum J., Flannery E., Chang S.. Perception vs Reality: Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Carriage Among Healthcare Workers at a Veterans Affairs Medical Center. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016. V. 37, №1. P.110-112. (208). DOI: 10.1086/646174.

<sup>3</sup> Chen B., Dai X., He B., Pan K., Li H., Liu X., Bao Y., Lao W., Wu X., Yao Y., Huang S. Differences in Staphylococcus aureus nasal carriage and molecular characteristics among community residents and healthcare workers at Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Southern China. *BMC Infectious Diseases*. 2015. V. 15, № 1. P. 303. DOI: 10.1186/s12879-015-1032-7.

<sup>4</sup> Drilling A., Coombs G.W., Tan Hui-leen, Pearson J.C., Boase S., Psaltis Alkis, Speck P., Vreugde S., Wormald P.J. Cousins, siblings, or copies: the genomics of recurrent Staphylococcus aureus infections in chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 01 Oct. V. 4, № 12. 2014. P. 953–960. DOI: 10.1002/alar.21423.

<sup>5</sup> Egyir B., Guardabassi L., Nielsen S. S., Larsen J. Prevalence of nasal carriage and diversity of Staphylococcus aureus among inpatients and hospital staff at Korle Bu Teaching Hospital, *Ghana Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2013. V. 1, № 4. P.189–193. DOI: 10.1016/j.jgar.2013.05.006.

individuals, there is the circulation and accumulation of hospital strains of staphylococci characterized by polyresistance to antibiotics.

The risk groups for the development of staphylococcal intestinal infection include pregnant women, newborns (especially preterm infants), persons of the elderly and senile, patients with immunodeficiency states, including iatrogenic ones (therapy with corticosteroids, cytostatics etc.), patients who undergo surgical intervention with the installation of plastic catheters, dentures, drainages, etc.

Another risk group that needs to detect and eradicate *Staphylococcus aureus* is a person with frequent exacerbations of chronic inflammatory diseases, especially the upper respiratory tract (URT) associated with *S. aureus*. According to the literature, among the most common chronic diseases of staphylococcal genesis in otolaryngology, a significant part belongs to chronic tonsillitis (CT) and chronic rhinitis (CR) and sinusitis (CS)<sup>6</sup>.

In connection with the above, we investigated the species, quantitative composition and frequency of extraction of individual representatives of the microflora of the mucous membranes of the nasopharynx of practically healthy persons, patients with ENT pathology and carriers of *S. aureus*. 36 patients were examined on CT and 33 persons on CR and CS in the stage of exacerbation. Among the examined patients 34 men and 35 women aged 18 to 25 years old. All patients were treated at the Department of Otolaryngology of the Communal Healthcare Establishment “Kharkiv City Student Hospital” (CHE KCSH). The control group consisted of 10 practically healthy persons (5 men and 5 women) aged 18 to 20 years. Also, 89 health workers of the specified institution were examined in order to identify healthy carriers of *S. aureus*.

The study material was mucus from the surface of the tonsils (135 samples) and nasal passages (132 samples) obtained from the abovementioned persons. Totally 267 samples were selected and investigated.

In the course of the research, 24 strains of *S. aureus* were isolated from patients with CT, 21 strains – from patients with CR and CS and 24 strains from carriers.

It has been found that in practically healthy persons from the mucous membranes of the throat most often isolated coagulase negative staphylococci,  $\alpha$ -hemolytic streptococci (*S. mitis* and *S. dysagalactiae*), non-hemolytic streptococci (*S. mutans*), *Lactobacillus spp.*, Nonpathogenic corynebacteria and bacteria of genera *Peptostreptococcus*, *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Bacteroides*. Coagulase-negative staphylococci, non-pathogenic Neisseria,

---

<sup>6</sup> Мані Ханс. Оптимізація органозберігаючого лікування хронічного тонзиліту з використанням високоенергетичного лазера : автореф. дис. ... канд. мед наук : 14.01.19. Київ, 2014. 20 с.

non-pathogenic corynebacteria and aerococcus were most often sown from the nasal mucosa of almost healthy people. The concentration of microbiota ranged from 1.7 to 7.6 lg CFU / g of the material studied.

When exacerbation of chronic tonsillitis was most often isolated by strains of *S. pyogenes* – in (89,3 ± 2,8)% of patients, the second place was taken by strains *S. aureus* – the frequency of their withdrawal was observed in (69,4 ± 3,1)% of patients in the association With other conditionally pathogenic microorganisms. When exacerbations of chronic forms of rhinitis and sinusitis were most often isolated by strains *S. aureus* – in (63,6 ± 2,9)% of patients, both in monoculture and in association with other opportunistic pathogens. Lactobacilli in the period of exacerbation were removed only in (6.4 ± 2.1)% of patients.

We also conducted a survey of the medical personnel of the CHE KCSH for the presence of *S. aureus* bacterioses, with the degree of staphylococcal colonization of their mucous membranes. According to the obtained data, among 89 examined medical workers, 24 had *S. aureus* isolated from the nose, which accounted for 30.3% of the examined personnel. Moreover, in 9 people *S. aureus* was isolated from both the nose and throat. The results obtained do not contradict the literature<sup>7</sup>.

Comparative analysis of indicators revealed a significant difference between the degree of colonization of mucous membranes with *Staphylococcus aureus* in patients with ENT pathology (during exacerbation) and carriers. Thus, the rate of microbial population of *S. aureus* (lg CFU / g) of the mucous membranes of the throat and nose of patients was, respectively, 1.8 times (p <0,01) and 1.2 times (p <0,05) higher than the corresponding indicator defined for disease carriers. However, despite the above fact, the degree of population of the mucous membranes of medical staff was quite significant – 3.4–5.4 lg CFU / g.

For the development of an infectious process, in the first stage, microorganisms should attach to eukaryotic cells (adhesion). This process is considered as the initial stage of colonization, which provides the development of invasive lesions. Most scientists believe that the potential pathogens of infections are microorganisms that have high adhesion<sup>8</sup>.

---

<sup>7</sup> Пономаренко С.В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы) *Анналы Мечниковского Института*. 2013. № 3. С. 13–17; Пономаренко С.В. Біологічні властивості *Staphylococcus aureus* ізольованих із різних осередків вегетування, та оптимізація лабораторної діагностики стафілококової інфекції: автореф. дис. ... канд. мед наук: 03.00.07. Харків, 2015. 26 с.; Egyir B., Guardabassi L., Nielsen S.S., Larsen J. Prevalence of nasal carriage and diversity of *Staphylococcus aureus* among inpatients and hospital staff at Korle Bu Teaching Hospital, *Ghana Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2013. V. 1, № 4. P. 189–193. DOI: 10.1016/j.jgar.2013.05.006.

<sup>8</sup> Бухарин О.В. Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство: Медицина. Екатеринбург : Вид. УрО РАН, 1996. 208 с.

It was found that among isolated *S. aureus* strains ( $9.9 \pm 0.7\%$ ) were low-adhesion, ( $36.3 \pm 1.4\%$ ) were medium- adhesion, and ( $53.8 \pm 1.6\%$ ) had high Adhesive activity. Non-adhesive strains of *S. aureus* from the examined biotopes were not allocated.

The fact that the vast majority of *S. aureus* isolates were middle and high capacity for adhesion, in our opinion, can be explained from the perspective of the pathogenesis of infection, a respiratory tract is a constant and rapid renewal mucous layer due ciliary cells because microorganisms capable of sufficiently firmly attached to epithelial cells, are more likely to expansion.

Study of the adhesive potential of clinical strains of *S. aureus* has allowed to establish the difference in this activity between isolates that have been removed from the mucous membranes of the mouth and nose. Thus, *S. aureus* isolates isolated from the mucous membranes of the nose of patients and carriers had significantly higher rates compared to isolates removed from the mucous membranes of the pharynx. AAI (average adhesion index) and IAM (index of adhesion of microorganisms) strains from the mucous membranes of the nose exceeded the corresponding indices of isolates from mucous membranes of pharynx in 1,35–2,1 times ( $p < 0,01$ ). It should be noted that despite the mentioned differences in AAI and IAM, CA (the coefficient of involvement of red blood cells in adhesion) for different groups of staphylococci was not significantly different (by criterion  $\chi^2 p = 0.08-0.9$ ). Correlation analysis determined the absence of a linear relationship between the number of passages and the adhesion indicators of the studied cultures ( $r = -0.68$  and  $-0.69$ , respectively, for the indicators of SPA and IAM)<sup>9</sup>.

Bacteria adherent to the epithelial cells begin to produce specific enzymes that cause their further migration ability and ability to withstand protective factors macroorganism. Enzymes that promote invasion of microbes and their subsequent persistence in the host belongs to the pathogenicity factors (PF). To PF bacteria causing ability to resist the defense mechanisms of macroorganism, especially anticomplementary (ACA) and antilysozyme activity (ALA), which is associated with migrating to other organisms and their habitats further vegetation<sup>10</sup>. By the level of activity of these persistence factors, evaluate the virulent potential of pathogens.

In determining the parameters of *S. aureus*, it was found that ( $9.7 \pm 0.3\%$ ) strains of staphylococci isolated from patients were

---

<sup>9</sup> Антушева Т.І., Калініченко С.В. Вплив ультразвукових хвиль на адгезію патогенних коринебактерій Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 17–18 жовт. 2012 р. Харків, 2012. С. 90.

<sup>10</sup> Пономаренко С.В. Біологічні властивості *Staphylococcus aureus* ізольованих із різних осередків вегетування, та оптимізація лабораторної діагностики стафілококової інфекції : автореф. дис. ... канд. мед наук: 03.00.07. Харків, 2015. 26 с.

characterized by a very high level of the indicated activity ( $52.8 \pm 0.4\%$ ) of strains – high ( $36, 1 \pm 0.5\%$ ) – in the middle and ( $1.4 \pm 0.1\%$ ) of strains – had a low level of anticomplementary activity. In the study of ACA strains of *S. aureus* isolated from the medical staff, a very high level of activity was observed in ( $11,1 \pm 0,3\%$ ) isolates, ( $60,0 \pm 0,1\%$ ) of strains had a high level of activity, and ( $28, 9 \pm 0.4\%$ ) of isolates had an average activity level. Low levels of anti-complementarity in strains of *S. aureus*, extracted from the medical staff, were not detected.

The evaluation ALA of *S. aureus* showed that ALA was absent in ( $29.8 \pm 1.7\%$ ) strains isolated from patients. In isolates approached from medical personnel, this attribute was absent only in ( $2,2 \pm 0,1\%$ ).

To PF, which contribute to the invasion of bacteria in the tropical tissue of the macroorganism, belongs to lecithinase and plasmocoagulase. The presence of lecithinase facilitates the penetration of staphylococci through the tissue barrier, since it acts on lecithin and other phosphoglycerides, and the products of hydrolysis of lecithin toxicly affect the macroorganism. Plasmocoagulase causes blood clotting with the formation of a thrombin-like substance that interacts with the prothrombin and envelops the bacterium in a fibrin film, which has considerable resistance to the protective factors of the immune system of the macroorganism and serves as an additional capsule for staphylococci<sup>11</sup>.

Lecithinase was detected in all isolates of *S. aureus* strains isolated from the mucous membranes of the pharynx and the nose as carriers and patients. However, the rate of its synthesis by bacterial cells was different. When comparing the time of appearance of this trait, it was found that after 24 hours it was detected in ( $85.2 \pm 1.6\%$ ) *S.aureus* isolates removed from carriers and only in ( $78.1 \pm 1.2\%$ ) of cultures removed from sick persons after 48 hours lecithinase activity was detected in ( $14.8 \pm 0.8\%$ ) and ( $21.9 \pm 1.1\%$ ) isolates, respectively. That is, the greater proportion of clinical isolates *S.aureus* produced this enzyme of pathogenicity in a day ( $p < 0,05$ ).

It has been determined that all strains of *S. aureus* we studied had plasmocoagulase activity. However, the quantitative determination of the activity of extracellular plasmocoagulase showed differences in its activity in different strains. Thus, ( $89,0 \pm 1,8\%$ ) isolates of *S. aureus* had plasmocoagulase activity at the level of – ( $120 \pm 5$ ) UM / ml, others ( $11,0 \pm 0,9\%$ ) – at the level ( $60 \pm 5$   $\mu\text{mol}$  / ml. Moreover, among strains removed from patients, all *S. aureus* possessed high activity of plasmocoagulase, and among strains isolated from carriers only ( $88,5 \pm 1,4\%$ ) of isolates.

---

<sup>11</sup> Стафілокок. Класифікація і лабораторна діагностика : навч.-метод. посіб. / Волянський Ю.В. та інші. Харків : Стиль Издат, 2012. С. 75–76.



The degree of activity of the manifestation of these enzymes characterizes, to a large extent, the pathogenicity of clinical strains of staphylococci<sup>12</sup>.

At the present stage of science development, many scholars support the idea that the main form of the existence of microorganisms in biocenoses is biofilms, in which the exchange of information occurs with the help of specialized signaling molecules, which makes the microbial community work as a single organism<sup>13</sup>. In this case, the microorganisms that are part of the biofilms are generally more resistant to antimicrobials, have the ability to counteract the factors of immune defense and are characterized by the ability to exchange information between cells and the collective coordination of gene expression<sup>14</sup>.

The study of the ability to biofilm formation in *S. aureus* cultures showed that all clinical isolates were able to form biofilms. At the same time ( $33,3 \pm 1,6$ )% of strains showed weak ability to biofilm formation, ( $41,7 \pm 1,8$ )% – characterized by an average level of biofilm formation, and ( $25,0 \pm 1,5$ )% high.

The strains isolated from the mucous membranes of the carriers were predominantly weak in the formation of biofilms. Whereas ( $97,3 \pm 1,7$ )% of the carriers isolated from the mucous membranes of the nose were characterized by moderate and high biofilm formation potential. *S. aureus* isolated from the mucous membranes of the pharynx and nose of the patients mostly had a moderate and high degree of formation of biofilms – respectively ( $89,9 \pm 1,6$ )% and ( $96,6 \pm 1,8$ )%.

Thus, it was determined that among the medical staff of the CHE KCSH the level of carriers of *S. aureus* was 30.3%. It has been experimentally established that the degree of secretion of *S. aureus* in the mucous membranes of carriers of *S. aureus* was at the level of 3.4–5.4 lg CFU / g. Isolated strains had high levels of anti-complementary, anti-lysozyme, lecithin and plasmocoagulase activity and had the ability to biofilm formation. The above data largely explain the processes of formation of bacteriological and chronic forms of infectious diseases.

## **2. Lactobacilli as a component of "nasal" probiotic drugs to restore anti-infectious resistance of the mucous membranes of the upper respiratory tract**

Lactobacilli are fairly common in the environment, have high biological activity and are involved in the colonization resistance of the mucous

---

<sup>12</sup> Бухарин О.В. Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство : Медицина. Екатеринбург : Вид, УрО РАН, 1996. 208 с.

<sup>13</sup> Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. Медицина : Екатеринбург: Вид, УрО РАН, 1999. 367 с.

<sup>14</sup> Там само.

membranes<sup>15</sup>. The population level of lactobacilli of the genital and digestive tract is well studied, but regarding the population of lactobacilli of the mucous membranes of the upper respiratory tract and their population level – in the literature there are only isolated reports<sup>16</sup>. In connection with the above, we have studied the frequency of extracting lactobacilli from the mucous membranes of the nasopharynx of practically healthy persons, patients with chronic forms of ENT pathology and carriers of *S. aureus*.

Comparison of our results on lactobacilli colonize the mucous membranes of the upper respiratory tract contingent surveyed showed that in patients with chronic tonsillitis number of lactobacilli was, on average, 2.5 times ( $p = 0.001$ ) lower than the number in the mucous membranes of healthy people :  $(2.7 \pm 0.4)$  lg CFU / g vs.  $(6.6 \pm 0.9)$  lg CFU / g. Number of lactobacilli in patients with XP and cholesterol was at  $(3,7 \pm 0,9)$  lg cfu / g, which is also lower compared to the practically healthy people, on average, 1.8 times ( $p < 0.01$ ). The level of lactobacilli colonize the mucous membranes of the upper respiratory tract carriers *S. aureus* was also lower compared to the practically healthy people, on average, 1.5 times ( $p < 0.05$ ) and was  $(4,4 \pm 0,4)$  lg CFU / g. So determined that the level of lactobacilli population in the nasopharynx of healthy people is much higher than in patients and carriers. Such violations in ecological niche can promote more intensive development of pathogenic microorganisms, including staphylococci. From our point of view, patients with low population levels of lactobacilli nasal microbiota may require correction.

Currently sanitation *S. aureus* carriers occurs with the use of antimicrobials and not always effective<sup>17</sup>. The effects of antibiotic treatment lead to deterioration microecology all internal human environment and, above all, reducing representatives of normal microflora. As set habitat of the human body is a kind of extracorporeal body, the formation dysbiotic changes on any parts of the mucous membranes leads to disorders of the immune system and homeostasis of the whole macroorganism and increases the likelihood of complication. The key to this system is to provide

---

<sup>15</sup> Маслянюк Р.П., Божик Л.Я., Романович М.С. Мікробіоз кишечника та імунітет. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького*. 2011. Т. 13, № 4(50). С. 134–139; Парфенов А.И. Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбиотной кишечной микрофлоры. *Архив патологии*. 2012. № 2. С. 21–25; Войда Ю.В., Солонина Н.Л. Микроэкология человека и роль пробиотических препаратов в терапии гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии. *Annals of Mechnikov Institute*. 2012. № 2. С. 27–37.

<sup>16</sup> Рижкова Т.А. Мікробіологічна характеристика мікрофлори мигдаликів, *Corynebacterium diphtheriae* та особливості між бактеріальних взаємовідносин за аеробних і мікроаерофільних умов : автореф. дис. ... канд. мед наук : 03.00.07. Харків, 2009. 24 с.

<sup>17</sup> Чанышева Р.Ф. Оптимизация технологий борьбы со стафилококковыми инфекциями : автореф дис. ... к. мед. н. : 14.02.02 : Нижний Новгород, 2014. 22 с.

antiinfectious resistance, which manifests itself in antagonism to the alien flora of microorganisms impede adhesion of pathogens to the epithelial cells of the mucous membranes and the regulation of the immune system.

In recent years, data on the effectiveness of the use of probiotic strains of lactobacilli in the prophylaxis and treatment of not only diseases of the gastrointestinal and genital tract (GI tract and GT), but also respiratory system diseases<sup>18</sup>. Overseas multicenter, double-blind, controlled, placebo-controlled trials have demonstrated that course administration of oral probiotics containing lactobacilli helps to increase the body's resistance to upper respiratory tract diseases, shorten the duration of respiratory infections, and reduce the need for antibiotic therapy<sup>19</sup>.

On the basis of lactobacilli, there are many pharmaceutical preparations for the restoration of biocenoses of the urogenital and digestive tract<sup>20</sup>, but virtually no drugs are being used to restore the microflora of the upper respiratory tract. Known only work units, in which studies were conducted on the ability to normalize the biocenoses of palatine tonsils with a probiotic of "local" use – a solution of lactobacillus<sup>21</sup>.

---

<sup>18</sup> Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека: ТОБ «Червона Рута-Тур», 2008. 552 с.; Metehan Ozen, Gonca Kocabas Sandal, Ener Cagri Dinleyici. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review Expert Opinion on Biological Therapy 2015. V. 15, № 1. P. 9–20. DOI: 10.1517/14712598.2015.980233; Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. Effect of Lactobacillus gasseri PA 16/8, Bifidobacterium longum SP 07/3, B. Bifidum MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. Clin Nutr. Vol. 24. 2005. P.481–491. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.006; Tapiovaara L., Pitkaranta A., Korpela R. Probiotics and the Upper Respiratory Tract – A Review Pediatric Infectious Diseases. 2016. V. 1 (3:19). P. 1–7. DOI: 10.21767/2573-0282.100019

<sup>19</sup> Shan Liu, Pengwei Hu, Xiaoxin Du, Tao Zhou, Xiaofang Pei. Lactobacillus rhamnosus GG Supplementation for Preventing Respiratory Infections in Children: A Meta-analysis of Randomized, Placebo-controlled Trials. Pediatrics. 2013. V. 50. P. 377–381. DOI: 10.1007/s13312-013-0123-z; Shah M.M., Saio M., Yamashita H., Tanaka H., Takami T., Ezaki T., Inagaki N. Lactobacillus acidophilus strain L-92 induces CD4(+)CD25(+)Foxp3(+) regulatory T cells and suppresses allergic contact dermatitis. Biological and pharmaceutical bulletin. 2014. V. 35, № 4. P. 612–616. DOI: 10.1248/bpb.35.612.

<sup>20</sup> Lazarenko L., Babenko, Shynkarenko-Sichel L., Pidgorskyi V., Mokrozub V., Voronkova O., Spivak M. Antagonistic action of lactobacilli and bifidobacteria in relation to Staphylococcus aureus and their influence on the immune response in cases of intravaginal Staphylococcosis in mice. Probiotics and Antimicrobial Proteins. 2012. V. 4., № 2. P. 78–89; Mokrozub V.V. Antistaphylococcal action of lacto- and bifidobacteria and interleukin-2. *Мікробіологічний журнал*. 2013. Т. 75, № 6. С. 17–21; Калініченко С.В., Бабич Є.М., Рижкова Т.А., Маслій І.Г., Коротких О.О., Даніліна С.С., Солянік О.Г., Шикова О.А., Скляр Н.І., Ткач Л.М., Балак А.К. Сучасний стан розробки та застосування пробіотичних, пребіотичних та синбіотичних препаратів (огляд літератури). *Анали Мечниковського Інституту*. 2013. № 3. С. 5–12.

<sup>21</sup> Заболотна Д.Д. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування пробіотиків в комплексній терапії хронічних неспецифічних запальних та алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.19 : Київ, 2010. 38 с.

Therefore, in our opinion, the perspective direction of modern microbiology is the development and creation of new highly effective probiotic drugs “local” for the regulation of microbiota of the mucous membranes of the upper respiratory tract.

For most lactobacilli, microaerophilic cultivation conditions are optimal. In view of this, for the restoration of the biocenosis of the digestive tract, industrial strains of probiotics are often encapsulated. In capsules, lactobacilli strains have the ability to continue to be stored and act only in certain areas of the digestive tract, where the capsule is destroyed. In gynecology for the restoration of normal flora vagina use suppositories or pills with lactobacilli, which slowly “melt”, gradually releasing lactobacilli. However, in contrast to the oropharynx, in the genital, and in the digestive paths, there is no permanent aeration of mucous membranes. Therefore, given the specific conditions for the use of probiotics for the restoration of the mucous membrane, it was advisable to study the biological properties of lactobacilli under aerobic cultivation conditions and compare them with similar properties in microaerophilic conditions.

We tested probiotic strains of *Lactobacillus* spp., Isolated from industrial preparations that are freely available in drugstores in Ukraine.

It was established that under aerobic conditions of cultivation in investigated lactobacilli strains, the inhibition of glucose consumption processes was 1,2–1,3 times ( $p < 0,05$ ) compared with microaerophilic conditions. Similar results were obtained for indicators of the growth of lactobacilli: under aeration conditions, the accumulation of biomass strains was 1.2–1.8 times lower ( $p < 0.05$ ). That is, under the aerobic conditions in lactobacilli, the level of metabolic and growth processes decreased. This may be due to less favorable vegetative conditions.

Study of adhesion of *Lactobacillus* under aerobic and microaerophilic culture conditions are not established significant changes in adhesion performance, indicating the ability of lactobacilli colonize the mucous membranes of the oropharynx in conditions of constant aeration.

The findings are positive for determining the applicability of lactobacilli in the treatment of chronic inflammatory processes of the upper respiratory tract staphylococcal origins, because despite the unfavorable conditions for lactobacilli (for gas composition of the atmosphere cultivation), they have the ability to adhesion and sufficient potential for further development.

### **3. Prerequisites for the development of antistaphylococcal agents based on probiotic strains of lactobacilli and *S. aureus* adhesives**

Currently, the prophylaxis of staphylococcal infections is based on the use of either staphylococcal vaccine or staphylococcal ataxin, which relates to prophylactic immunobiological drugs of the first generation, which can

cause significant reactivity [Мані Ханс]. In addition, these immunobiological drugs have a short “protective” duration of 1 year and do not affect the processes of colonization resistance of macroorganism.

The strategic direction of WHO considers the gradual replacement of such immunobiological drugs with second-generation prophylactics aimed at addressing the fundamental problem of prophylactic and infectious medicine – the fight against colonization and persistence of pathogens on the mucous membranes of various ecological niches. Preparations of such a direction may include agents based on adhesins of bacteria<sup>22</sup> and lactobacilli strains<sup>23</sup>.

We obtained experimental specimens that contained either adhezine *S. aureus* or cells of probiotic strains of *Lactobacillus spp.* or a mixture of adhesives and lactobacilli in a ratio of 1:1.

For experimental samples were prepared microbial suspension adhesins reference strain *S. aureus* ATCC 25923 in accordance with standard optical density of 1.0; 5.0 and 10.0 units per McFarland scale using the device Densi-La-Meter (production PLIVA-Lachema, Czech Republic, wavelength 540 nm). For adhesins suspension of *S. aureus* ATCC 25923 were irradiated for 3 hours, ultrasound (US) with a frequency of 60 kHz and a power of 5 watts, ultrasonic frequency of 18 kHz and a power of 16 W and electromagnetic radiation range of 61.0 GHz band and 42, 2 GHz. Physical inductors were provided by the specialists of O. Ya. Usikov Institute for Radio Physics and Electronics National Academy of Sciences of Ukraine under the agreement on scientific and practical cooperation.

The adhesion can be evaluated by the number of teichoic acid (TA) in the samples. Experimentally determined that the TA level was higher in samples obtained using ultrasound at a frequency of 60 kHz and a power of 5 W and electromagnetic wave frequency range of 61.0 GHz.

To prove the presence of adhesins in experimental samples, conducted experiments in vitro, designed to study the effect obtained drugs on human

---

<sup>22</sup> Єлісеєва І.В., Бабич Є.М., Ждамарова Л.А., Білозерський В.І., Колпак С.А., Балак О.К. Дослідження дії дифтерійного бактерійного антигенного препарату, одержаного за допомогою електромагнітного випромінювання надзвичайно високої частоти, на формування гуморального антитоксичного імунітету та колонізаційну резистентність в піддослідних тварин. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 3, Т. 2(123). С. 277–282; Єлісеєва І.В., Бабич Є.М., Білозерський В.І., Ждамарова Л.А., Колпак С.А. Вплив експериментальних бактеріальних препаратів збудника дифтерії, одержаних за допомогою фізичних чинників, на адгезію тест-штамів *S. Diphtheria*. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 4, Т. 1(133). С. 264–268; Антушева Т.І. Біологічні властивості штамів *Corynebacterium diphtheriae* та оцінка повноти детоксикації екзотоксину при застосуванні фізичних чинників : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07. Київ, 2014. 24 с.

<sup>23</sup> Калініченко С.В., Коротких О.О., Антушева Т.І. Протиінфекційна резистентність слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 4(1). С. 269–273.

erythrocytes. Treatment of human erythrocytes formalized supernatants control samples did not lead to significant changes in adhesion properties of *S. aureus* clinical strains – the interval was within  $2,5 \leq \text{IAM} \leq 4,0$  (group medium adhesive microorganisms), indicating a lack of control samples adhesins. Treatment of red blood cells supernatants experimental models resulted in significant changes in adhesion properties of *S. aureus* clinical strains – the interval was within  $0,74 \leq \text{IAM} \leq 2,1$  (group low adhesion microorganisms). The results give reason to believe that the supernatants derived experimental samples containing surface antigens, adhesins that block the relevant receptors of erythrocytes, as a result, does not allow test cultures attach to the surface structures of erythrocytes.

The next stage was the study of the possibility of using adhezins *S. aureus*, whole cells of the probiotic strain *L. rhamnosus GG* and their mixtures for the sanitation of staphylococcal carriers on the model of nasal staphylococcal carriage developed in animals<sup>24</sup>.

Rabbits from chronic rhinitis of staphylococcal genesis were divided into the following groups: Group I (n = 5) rabbits, which for 6 days three times a day, 4% aqueous solution of erythromycin was caught in the nose; Group II (n = 5) rabbits, which for 6 days were swallowed up to 0.1 ml of *S. aureus* adhezins in the nose three times a day; Group III (n = 5) rabbits, which received a 0.1 ml suspension of lactobacillus *L. rhamnosus GG* in physiological saline at a density of 3 units on the McFarland scale for 6 days; IV group (n = 5) of rabbits, which for 6 days three times a day, a 0.1 ml suspension of *L. rhamnosus GG*, in a physiological solution, a density of 3 units on the McFarland scale and adhezins *S. aureus* (1:1); V group (n = 3) of rabbits – as carrier control (for 6 days, three times a day, the nasal cavity was injected into 0.1 ml of physiological saline). Subsequently, after 1, 7, 14 and 30 days, an animal survey was carried out to determine the population level of *S. aureus* and the values of the local immunity index – lysozyme and secretory immunoglobulin A (sIgA).

It has been established that the rabbits sanitation with antibiotics did not lead to complete eradication of staphylococci. The examination of animals of this subgroup in 7, 14 and 30 days found in all rabbits the presence of *S. aureus* in the amount of 0.9–3.2 lg CFU / g. This may be due to the persistence of the pathogen in deeper layers of the mucous membrane and its subsequent development in connection with the absence of the agent of negative influence. The incidence of lactobacilli inclusion mucous nose in

---

<sup>24</sup> Спосіб одержання лабораторної моделі хронічного назального носійства стафілококового генезу у кролів: пат. UA 113116 U G09B 23/28 Україна. u 2016 07616: заявл. 11.07.2016; опубл. 10.01.2017, Бюл. № 1, 2017.

rabbits of a given group decreased to 0.6-1.2 lg CFU / g, the lysozyme level was  $6.9 \pm 1.8 \mu\text{g} / \text{ml}$ , and the level of sIgA was  $1.52 \pm 0.23 \text{ mg} / \text{ml}$ .

Rabbits sanitation by cells of lactobacillus also resulted in the gradual eradication of *S. aureus*. The examination of animals in this group after 7, 14 and 30 days established the presence of *S. aureus* in the amount of 0.9–1.6 lg CFU / g in animals for 7 days and in the amount of 0.3–0.6 lg CFU / g on 14 Day. On day 30, *S. aureus* was not detected.

At 30 days in animals of this group, the degree of population of lactobacilli of the nasal mucosa increased by 1.8-2.0 times ( $p < 0.05$ ), the level of lysozyme – 2.8–3.3 times ( $p < 0.01$ ), the level of sIgA – 1.6–2.0 times ( $p < 0.05$ ) compared with the control group. In our opinion, this may be due to the active population of lactobacilli ecological niche and the production of biologically active substances that inhibited the growth and development of staphylococci and stimulated the development of its own normoflora.

Rabbits sanitation by *S. aureus* adhesives also led to the gradual eradication of *S. aureus*. The animals in this group tested the presence of *S. aureus* in the amount of 0.6-1.2 lg CFU / g in animals at 7 days and in the amount of 0.3 lg CFU / g for 14 days. At 30 days *S. aureus* was not detected. The extent of lactobacillus placement of the nasal mucosa for 30 days in the rabbits of this group was at the level of the control group, the level of lysozyme increased in 1.2–1.4 times ( $p < 0.01$ ), the level of sIgA – in 1.2–1.6 times ( $P < 0.05$ ) compared with the control group.

Rabbits sanitation with a mixture of adhesins with lactobacilli cells resulted in the complete elimination of *S. aureus*. The examination of animals in this group after 7 days showed the absence of *S. aureus*. The same results were obtained after 14 and 30 days after the rehab. In animals of this group for 30 days the degree of lactobacilli inclusion in the nasal mucosa increased in 2.2-2.5 times ( $p < 0.05$ ), lysozyme level – in 3.2–3.9 times ( $p < 0.01$ ), The level of sIgA – 1.8–2.2 times ( $p < 0.05$ ) compared with the control group.

The indicated points to the expediency of purposeful search and development of new immunobiological drugs that would have participated in the formation of anti-infectious resistance of the upper respiratory tract mucous membranes, suppressed the colonization properties of pathogens and were safe for humans.

## CONCLUSIONS

Taking into account the WHO announced in 2011–2020 a strategy aimed at replacing the first generation of antibiotics and immunobiological drugs with new, more effective means, the concept of the creation of novel agents based on adhesins of bacteria and representatives of human normophytes is very promising.

In the structure of nosocomial infections, *S. aureus* occupies leading positions, which is due, first of all, to carriers among medical personnel. Currently, immunobiological drugs to prevent carriers and methods for the sanitation of carriers of *S. aureus* are outdated. In connection with what we conducted experimental research on the preconditions for the development of anti-staphylococcal immunobiological drugs of the new generation.

As a result of the research, it was determined that the population level of *Lactobacillus spp.* On the upper respiratory tract mucous membranes of patients with chronic tonsillitis (CT), chronic rhinitis (CR), chronic sinusitis (CS) and carriers of *S. aureus* is much lower than that of practically healthy persons, whereas the population level of *S. aureus* is sufficient High – 3.4–9.7 lg CFU / g. The study of the biological properties of *S. aureus* strains isolated from patients and carriers has shown their high persistent and virulent properties and the ability to level the effect of the protective forces of the macroorganism.

Taking into account long-term experience of using probiotic strains of lactobacilli to restore microbiota of mucous membranes of the alimentary canal and genital tract, which contributes to the restoration of anti-infective resistance of the mucous membranes, and the absence of such preparations in Ukraine for correction of microbiocenosis of the upper airway mucous membranes, we have been conducting studies on the possibility of developing new generation antistheel drugs. – on the basis of adhesins *S. aureus* and cells of the probiotic strain *L. rhamnosus GG*. According to experimental data, the samples obtained suppressed the colonization properties of *S. aureus* isolates and, in experiments on laboratory animals, contributed to the restoration of normal flora and anti-infectious resistance of the mucous membranes of the upper respiratory tract.

Thus, it has been shown that this research direction is promising and needs further development.

## **SUMMARY**

Nosocomial infections of staphylococcal genesis play a leading role in the occurrence of complications with prolonged stay of patients in the infectious institution. For the prevention / treatment of infectious diseases caused by *Staphylococcus aureus*, antibiotics or immunobiological preparations of the 20th century are used.

Today, the WHO strategy for antimicrobial therapy aims at the development of a new generation of immunobiological drugs. These drugs can be classified anti staphylococcal products based on bacterial adhesins and representatives of the humans flora. We were studies experimental samples containing adhesins of *S. aureus*, or cells probiotic strain *L. rhamnosus GG*, or a mixture thereof. In experiments *GG* on laboratory



animals determined by the effectiveness of the samples: nasal readjustment of rabbits that have been artificially reproduced staphylococcal chronic rhinitis, the samples for 6-7 days resulted in irradiation of *S. aureus*, restoration of normal flora and anti-infectious resistance of the mucous membranes of the nose animals.

## REFERENCES

1. Пономаренко С.В. Микробиологические аспекты стафилококковой инфекции на современном этапе (обзор литературы) *Анналы Мечниковского Института*. 2013. № 3. С. 13–17.
2. Colburn N.E., Cadnum J., Flannery E., Chang S. Perception vs Reality: Methicillin-Resistant Staphylococcus aureus Carriage Among Healthcare Workers at a Veterans Affairs Medical Center. *Infection Control & Hospital Epidemiology*. 2016. V. 37, № 1. P. 110–112. (208). DOI: 10.1086/646174.
3. Chen B., Dai X., He B., Pan K., Li H., Liu X., Bao Y., Lao W., Wu X., Yao Y., Huang S. Differences in Staphylococcus aureus nasal carriage and molecular characteristics among community residents and healthcare workers at Sun Yat-Sen University, Guangzhou, Southern China. *BMC Infectious Diseases*. 2015. V. 15, № 1. P. 303. DOI: 10.1186/s12879-015-1032-7.
4. Drilling A., Coombs G.W., Tan Hui-leen, Pearson J.C., Boase S., Psaltis Alkis, Speck P., Vreugde S., Wormald P.J. Cousins, siblings, or copies: the genomics of recurrent Staphylococcus aureus infections in chronic rhinosinusitis. *International Forum of Allergy & Rhinology*. 01 Oct. V. 4, № 12. 2014. P. 953–960. DOI: 10.1002/alr.21423.
5. Egyir B., Guardabassi L., Nielsen S.S., Larsen J. Prevalence of nasal carriage and diversity of Staphylococcus aureus among inpatients and hospital staff at Korle Bu Teaching Hospital, *Ghana Journal of Global Antimicrobial Resistance*. 2013. V. 1, № 4. P. 189–193. DOI: 10.1016/j.jgar.2013.05.006
6. Мані Ханс. Оптимізація органозберігаючого лікування хронічного тонзиліту з використанням високоенергетичного лазера : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.19. Київ, 2014. 20 с.
7. Бухарин О.В. Усвяцов Б.Я. Бактерионосительство: Медицина. Екатеринбург : Вид. УрО РАН, 1996. 208 с.
8. Антушева Т.І., Калініченко С.В. Вплив ультразвукових хвиль на адгезію патогенних коринебактерій. Стратегія і тактика боротьби з інфекційними захворюваннями : матеріали міжнар. наук.-практ. конф., Харків, 17–18 жовт. 2012 р. Харків, 2012. С. 90.
9. Пономаренко С.В. Біологічні властивості Staphylococcus aureus ізольованих із різних осередків вегетування, та оптимізація лабораторної діагностики стафілококової інфекції : автореф. дис. ... канд. мед наук : 03.00.07. Харків, 2015. 26 с.

10. Стафілокок. Класифікація і лабораторна діагностика: навч.-метод. посіб. / Волянський Ю.В. та ін. Харків : Стиль Издат, 2012. С. 75–76.

11. Бухарин О.В. Персистенция патогенных бактерий. Медицина : Екатеринбург : Вид. УрО РАН, 1999. 367 с.

12. Маслянюк Р.П., Божик Л.Я., Романович М.С. Мікробіоз кишечника та імунітет. *Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.З. Гжицького*. 2011. Т. 13, № 4(50). С. 134–139.

13. Парфенов А.И. Бондаренко В.М. Что нам дал вековой опыт познания симбионтной кишечной микрофлоры. *Архив патологии*. 2012. № 2. С. 21–25.

14. Войда Ю.В., Солонина Н.Л. Микроэкология человека и роль пробиотических препаратов в терапии гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве и гинекологии. *Анналы Мечниковского Института*. 2012. № 2. С. 27–37.

15. Рижкова Т.А. Мікробіологічна характеристика мікрофлори мигдаликів, *Corynebacterium diphtheriae* та особливості між бактеріальних взаємовідносин за аеробних і мікроаерофільних умов : автореф. дис. ... канд. мед наук : 03.00.07. Харків, 2009. 24 с.

16. Чанышева Р.Ф. Оптимизация технологий борьбы со стафилококковыми инфекциями : автореф. дис. ... к. мед. н. : 14.02.02 : Нижний Новгород, 2014. 22 с.

17. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Микрофлора и здоровье человека: ТОВ «Червона Рута-Турс», 2008. 552 с.

18. Metehan Ozen, Gonca Kocabas Sandal, Ener Cagri Dinleyici. Probiotics for the prevention of pediatric upper respiratory tract infections: a systematic review *Expert Opinion on Biological Therapy* 2015. V. 15, № 1. P. 9–20. DOI:10.1517/14712598.2015.980233.

19. Vrese M., Winkler P., Rautenberg P. Effect of *Lactobacillus gasseri* PA 16/8, *Bifidobacterium longum* SP 07/3, *B. Bifidum* MF 20/5 on common cold episodes: a double blind, randomized, controlled trial. *Clin Nutr*. Vol. 24. 2005. P. 481–491. DOI: 10.1016/j.clnu.2005.02.006.

20. Tapiovaara L., Pitkaranta A., Korpela R. Probiotics and the Upper Respiratory Tract – A Review *Pediatric Infectious Diseases*. 2016. V. 1(3:19). P. 1–7. DOI: 10.21767/2573-0282.100019.

21. Shan Liu, Pengwei Hu, Xiaoxin Du, Tao Zhou, Xiaofang Pei. *Lactobacillus rhamnosus* GG Supplementation for Preventing Respiratory Infections in Children: A Meta-analysis of Randomized, Placebo-controlled Trials. *Pediatrics*. 2013. V. 50. P. 377–381. DOI: 10.1007/s13312-013-0123-z.

22. Shah M.M., Saio M., Yamashita H., Tanaka H., Takami T., Ezaki T., Inagaki N. Lactobacillus acidophilus strain L-92 induces CD4(+)/CD25(+)/Foxp3(+) regulatory T cells and suppresses allergic contact dermatitis. *Biological and pharmaceutical bulletin*. 2014. V. 35, № 4. P. 612–616. DOI: 10.1248/bpb.35.612.

23. Lazarenko L., Babenko, Shynkarenko-Sichel L., Pidgorskyi V., Mokrozub V., Voronkova O., Spivak M. Antagonistic action of lactobacilli and bifidobacteria in relation to Staphylococcus aureus and their influence on the immune response in cases of intravaginal Staphylococcosis in mice. *Probiotics and Antimicrobial Proteins*. 2012. V. 4., № 2. P. 78–89.

24. Mokrozub V.V. Antistaphylococcal action of lacto- and bifidobacteria and interleukin-2. *Мікробіологічний журнал*. 2013. Т. 75, № 6. С. 17–21.

25. Калініченко С.В., Бабич Є.М., Рижкова Т.А., Маслій І.Г., Коротких О.О., Даніліна С.С., Солянік О.Г., Шикова О.А., Скляр Н.І., Ткач Л.М., Балак А.К. Сучасний стан розробки та застосування пробіотичних, пребіотичних та синбіотичних препаратів (огляд літератури). *Аннали Мечниковського Інститута*. 2013. №3. С. 5–12.

26. Заболотна Д.Д. Клініко-експериментальне обґрунтування застосування пробіотиків в комплексній терапії хронічних неспецифічних запальних та алергічних захворювань верхніх дихальних шляхів : автореф. дис. ... докт. мед. наук : 14.01.19 : Київ, 2010. 38 с.

27. Єлісеєва І.В., Бабич Є.М., Ждамарова Л.А., Білозерський В.І., Колпак С.А., Балак О.К. Дослідження дії дифтерійного бактерійного антигенного препарату, одержаного за допомогою електромагнітного випромінювання надзвичайно високої частоти, на формування гуморального антитоксичного імунітету та колонізаційну резистентність в піддослідних тварин. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Вип. 3, Т. 2(123). С. 277–282.

28. Єлісеєва І.В. Бабич Є.М., Білозерський В.І., Ждамарова Л.А., Колпак С.А. Вплив експериментальних бактеріальних препаратів збудника дифтерії, одержаних за допомогою фізичних чинників, на адгезію тест-штамів *S. Diphtheria*. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 4, Т. 1(133). С. 264–268.

29. Антушева Т.І. Біологічні властивості штамів *Corynebacterium diphtheriae* та оцінка повноти детоксикації екзотоксину при застосуванні фізичних чинників : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 03.00.07. Київ, 2014. 24 с.

30. Калініченко С.В., Коротких О.О., Антушева Т.І. Протиінфекційна резистентність слизових оболонок верхніх дихальних шляхів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 4(1). С. 269–273.

31. Спосіб одержання лабораторної моделі хронічного назального носійства стафілококового генезу у кролів: пат. UA 113116 U G09B 23/28 Україна. u 2016 07616: заявл. 11.07.2016; опубл. 10.01.2017, Бюл. № 1, 2017.

**Information about author:**

**Kalinichenko S. V.,**

Ph. D., M. D., Senior Research Scientist,

Head of the Laboratory of Viral Infections

SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology  
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”

14\16, Pushkinska str., Kharkiv, 61057, Ukraine

## CHARACTERISTICS OF SPECIALIZED MEDICAL CARE PERSONNEL PROVISION IN TRANSCARPATHIAN REGION, UKRAINE

Keretsman A. O., Melnichuk N. I.

### INTRODUCTION

Human resources are the basis of the health care system. Providing a healthy lifestyle and well-being for people of all ages significantly depends on the human resources of the health care system (HCS), in particular their relevance to the needs of the population, as well as the acceptability and quality of the services they provide<sup>1</sup>. That is why the implementation of United Nations initiatives, international commitments in the framework of European integration processes significantly changes the health care system in Ukraine, which is reflected in Presidential Decree № 722/2019 “On Sustainable Development Goals of Ukraine until 2030”<sup>2</sup>. The main goal of the reform is to provide all citizens equal access to high-quality medical services, which requires a balanced health-workforce policy and targeted actions for its implementation and realization. After the passing the Law of Ukraine (October 19, 2017) № 2168-VIII “On state financial guarantees of health care”<sup>3</sup> of funding and infrastructure of primary care based on the principle “money follows the patient”, and from April 1, 2020, similar principles were applied to other types of medical care. All allocations of the state budget for public medical care services are accumulated in the National Health Service of Ukraine (NHSU) and are paid to health care institutions (HCI) for the result of their work, namely for medical services.

Thus, before changing the structure of the system, firstly it is needed to analyze its human resource. The implementation of the medical reform leads to corresponding changes in the structure of services and this influences the requirement for health-workforce, especially for specialized experts. Taking into account differences in the geographical distribution of health-workforce dentistry in Ukraine<sup>4</sup> we think that the study of human resource potential of

---

<sup>1</sup> Global strategy on human resources for health: workforce 2030. URL: [https://www.who.int/hrh/resources/global\\_strategy\\_workforce2030\\_14\\_print.pdf?ua=1](https://www.who.int/hrh/resources/global_strategy_workforce2030_14_print.pdf?ua=1).

<sup>2</sup> Указ Президента України від 30.09.2019 № 722/2019 «Про Цілі сталого розвитку України на період до 2030 року». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/722/2019>.

<sup>3</sup> Закон України від 19.10.2017 № 2168-VIII «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>.

<sup>4</sup> Богдан Д., Бойко А., Василькова А. та ін. Кадрові ресурси системи охорони здоров'я в Україні. Ситуаційний аналіз. Проект USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я»

secondary care doctors at the regional level, particularly in the Transcarpathian region as one of the regions with low density of health workers and specific geographical locations of its territories is really needed.

Situational analysis of the characteristics and trends of staffing specialized medical care at the regional level is particularly relevant to determine the purpose and objectives of the study.

### **1. Workforce risks**

Medical reform in 2020 is going through the following stages: by January 31, 2020, the autonomy and computerization of health care institutions (HCIs), which are mostly transformed into municipal non-profit enterprises (MNPEs), should be completed. By February 2020 – the list of medical services that will be provided free of charge to patients in hospitals had to be published; by April 2020 – the reorganized HCIs had to register in the electronic system eHealth, as well as enter into agreements with the NHSU; from April 1, 2020 – the start of new rules of medical care services for secondary (specialized) and tertiary (highly specialized) medical care. Specialized and highly specialized health care institutions do not receive a budget subvention anymore and are funded by the NHSU for the number of services provided under the Medical Guarantee Program (the so-called “money follows the patient” approach)<sup>5</sup>.

Also during the year, according to the Cabinet of Ministers of Ukraine, hospital districts with the formation of reference HCIs should be created. They will unite medical institutions that have received a license to serve the population of a certain area. It is also expected to implement the system of electronic medical records and electronic sick-leaves records.

So as a result of the health care reform in 2020 for the citizens is going to be a number of positive developments: the patient can choose the health care institution and a doctor to obtain free medical care (in case he/she has a direction from a family physician) on one’s own, which removes the reference to the place of residence that forced the patient to go to the hospital at the place of residence, or to pay “charity” to the desired hospital. The first way of the access to free medical services on secondary level in the reformed medicine becomes the electronic direction got after “primary” doctor visit, and that doctor is family doctor, physician, pediatrician, with whom the Declaration is signed. The self-appeal to obtain free medical care will be

---

URL: <https://www.umj.com.ua/article/138238/obgruntuvannya-kontseptsiyi-bezperervnogo-vdoskonalennya-natsionalnoyi-sistemi-ohoroni-zdorov-ya-ukrayini>.

<sup>5</sup> Устінов О.В. Реформування медичної галузі в Україні отримало законодавче забезпечення №4 (84) VII – VIII 2011 р. URL: <https://www.umj.com.ua/article/writer/ustinov-a-v>.

possible only in cases when the patient's condition is requiring emergency medical care, obstetrician-gynecologists help (including medical care during childbirth, including surgery), pediatricians, psychiatrist, narcologist emergency treatment and emergency delivery brigade (emergency) medical care. Dental care (except emergency cases), beauty treatments, massage are and will be paid.

Medical reform of tertiary care will proceed likewise, however, considering the complexity of those services and the corresponding features of the HCIs, some of which are members of the National Academy of medical Sciences there is going to function a special financial regulation, in particular, there will be pilot projects financing for the provision of medical services in private research institutions, also Unified State Information System of organ transplantation and tissues and stuff is going to be created.

The main effects on HCIs' work are: work on a modified funding model: they will work as non-profit type enterprises, and not as budget institutions. It provides their financial independence, which will be the basis of competitiveness between HCIs. This means hospitals are required to take care of involving patients and increasing quality of their services on their own, because more patients hospital helps, better funding it gets. But NHSU funding and autonomy do not mean that HCIs will not be able to receive funds from the governmental budget. Some programs on local or state budget funds may be used to cover specific expenses, but this funding will not be major and will not be considered as content any more. Local councils can help HCIs to save money and more effectively structure the expenses by exempting them from certain public services and taxes.

The reform implementation leads to changes in the services structure, which gives number of risks in the context of personnel (health-workforce) policy: will it satisfy new challenges and needs of the industry or will it provide qualified health care to the population. Both international and Ukrainian experts noted that studying on the dynamics of such changes seem to be really necessary recently<sup>6,7,8</sup>. In fact before for a long time in Ukraine, specialization of medical staff occurred at the stage of internship training after the state distribution, which took into account only actual needs of the institutions and not its dynamic changes in condition of

---

<sup>6</sup> Campbell, J., Buchan, J., Cometto, G., David, B., Dussault, G., Fogstad, H., ... & Quain, E.E. Human resources for health and universal health coverage: fostering equity and effective coverage. *Bulletin of the World Health Organization*. 2013. № 91. С. 853–863.

<sup>7</sup> Conceptual framework for human resources for health / Global Health Workforce Alliance. URL: <https://www.capacityproject.org/framework>.

<sup>8</sup> Надутий К.О., Лехан В.М., Найда І.В. Обґрунтування концепції безперервного вдосконалення національної системи охорони здоров'я України. Український медичний часопис, 2019. URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.129.138238>.

reforming. In addition, for the past ten years, there was spontaneous intra-industry migration of medical staff: the state distribution of specialists existed, but they were free to change their work on their own, that partially reflected trends of changes in the structure of services, physicians, pediatricians and some medical specialists became general practitioners and family doctors. At the same time there was also a reverse process when primary care physicians had a very narrow specialization<sup>9</sup>.

There is still a great risk of external labour migration, including health workforce whose contributions to the staffing situation of other countries is significant. It is difficult to estimate the exact scale of external migration because the imitations of national statistical reports on human resources in the health care area of Ukraine<sup>10</sup>.

## 2. The results and discussion

The research methodology involved the use of complex methods: bibliosemantic, analytical and medical statistics.

Data of scientific literature, regulatory documents of Ukraine and the official WHO documents, Center for health statistics of the MOH of Ukraine and Transcarpathian regional medical information-analytical center (reporting forms 17, 20 and 47) were sources of information for this research.

The analysis of staff provision according to the level of medical care was done by using the data of Center of medical statistics of MOH of Ukraine and Transcarpathian regional medical information-analytical center (reporting forms 17, 20 and 47). Specialists were divided according to specialization into groups: therapeutic, surgical, obstetric, pediatric, diagnostic and others.

The research objective was to study the ratio of medical staff to the population of the Transcarpathian region (calculated per 10 thousand population), to analyze regional differences in staffing comparing to other parts of Ukraine, to study trends secondary care staffing resources in the dynamics 2014–2018.

At present time Ukraine has formed a powerful human resource of qualified professionals, however the lack of actual data on migration of health workers<sup>11</sup> and the lack of a unified strategy of human resources<sup>12</sup> planning still

---

<sup>9</sup> Закон України «Про формування та розміщення державного замовлення на підготовку фахівців, наукових, науково-педагогічних і робітничих кадрів, підвищення кваліфікації та перепідготовку кадрів» зі змінами, внесеними згідно із Законом України від 05.09.2017 № 2145-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5499-17>.

<sup>10</sup> Национальная система учета кадровых ресурсов здравоохранения. Пособие по внедрению URL: [http://www.who.int/hrh/documents/brief\\_nhwa\\_imp-guide/en](http://www.who.int/hrh/documents/brief_nhwa_imp-guide/en).

<sup>11</sup> Diallo K. Data on the migration of health-care workers: sources, uses, and challenges. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004. №82. С. 559–636.



do not solve qualified specialists out flow problem (for example, 20% of dentists who are officially working in Poland come from Ukraine).

There is a still a question about what kind of specialists do we need and in what quantity? There for, in the process of medical reform the state order for training and education specialists and their redistribution must be based on objective factual data of human resources of the country in particular and in its separate regions. However, in different countries, the approaches to specialization of medical staff, his responsibility is classified in different ways, and that complicates comparative analysis. The nomenclature of health care specialties in European countries count 53 units, but in Ukraine there is a tendency to increase this number: 123 specialties in 2011, 124 in 2019. In particular, the Decree of the Ministry of Health of Ukraine (February 22, 2019 No. 446) “Some issues of continuous professional development of doctors” approved nomenclature of medical specialties including 124 specialties: 1) general medicine – 17 specialties; 2) surgery – 18 specialties; 3) pediatrics – 25 specialties; 4) dentistry – 6 specialties; 5) other – 58 specialties. And by the way, medical specialists with higher education is much wider concept than the doctors who provide direct medical care to patients, but the number of who is also used to describe the human resources situation in the healthcare industry.

At the same time, in the conditions of modern transformation of the industry there is a significant disproportion of specialists in different fields, among which some are very fashionable and some of the mare not really popular. And that complicates the distribution of the medical staff equability and creates a number of new problems. Among the most common is the availability of certain types of medical care to the rural population; uncertainty correlation between primary and specialized health-workforce in accordance with international standards; the uncertain role of a highly specialized doctors in the transformed health care system

According to the results of the analysis of the health system staff resources in the Transcarpathian region, the proportion of specialized medical care physicians (SMC) on 01.01.2019 year was 80.6%, primary health care physicians (PMC) – 15.9% and emergency medical care (EMC) is 3.5%, which almost corresponds to the distribution of workforce by types of medical care in Ukraine (79%, 18% and 3%, respectively). The structure and staffing of the health system by type of medical care has not really changed since 2014. The correlation between primary care physicians (PMC) and secondary care physicians (SMC) in 2018 was 1:5 and in the

---

<sup>12</sup> Auriol L, Sexton J. Human resources in science and technology: measurement issues and international mobility. In: International mobility of the highly skilled. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development. 2002. C. 13–39.

dynamics for 2014-2018 has been almost the same (1:5.4 in 2014). At the same time it does not match the same ratio in the European Union, where the corresponding index is 1:3.

Directly specialized medical care in the Transcarpathian region in 2018 was provided by 3553 physicians (physical persons). For staff provision analysis for specialized medical care experts were divided according to their specialization into 6 professional groups: therapeutic, surgical, obstetric, pediatric, diagnostic and other specialties. The group of other specialties include following physicians (oncologists, neurologists, dentists, geneticists, epidemiologists, otolaryngologists, psychologists, psychiatrists and others).

The biggest group of specialists (physical persons) is the group called others (36,0%), then therapeutic group (32,4%) and surgical group (12,4%). Such structure distribution is common since 2014. At the same time in the dynamics 2014-2018 there is gradual decrease of quantity of doctors in each professional group, except therapeutic (the quantity of doctors in which while the period of study has increased from 1117 to 1152 persons (+3,1%) (Table 1)

Table 1

**The Structure of specialized medical care staff provision  
by groups of specialties of the health care system  
in Transcarpathian region (2014-2018)**

Physical persons at the institutions in general	Years									
	2014		2015		2016		2017		2018	
	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%	abs.	%
Doctors in general	3803	100,0	3865	100,0	3790	100,0	3683	100,0	3553	100,0
Therapeutic group	1117	29,4	1162	30,0	1176	31,1	1133	30,8	1152	32,4
Surgical group	459	12,1	455	11,8	448	11,8	436	11,8	438	12,4
Obstetric and Gynecology group	254	6,7	261	6,8	255	6,7	255	6,9	245	6,9
Pediatric group	196	5,2	203	5,3	164	4,3	160	4,3	152	4,3
Diagnostic group	298	7,8	296	7,7	292	7,7	290	7,9	286	8,0
Others	1479	38,8	1488	38,4	1455	38,4	1409	38,3	1280	36,0

Listed in table.1 information tells about the increase of the share of physicians in the therapeutic group by 3.0% and a decrease of 0.9% of the share of physicians in the pediatric group with the largest share (36.0%) of physicians belonging to the group of others in the dynamics 2014–2018.

Provision of doctors providing specialized medical care for the population of the region in 2018 is 31.07 per 10 thousand populations, with individuals – 28.3, respectively. Among the represented professional groups, the largest indicator of the provision for the population in Transcarpathian region with both full-time positions and individuals was in the therapeutic group and the group of other specialists – 10.43 and 9.18 per 10 thousand population and 9.18 and 9.04 per 10 thousand persons respectively.

The provision analysis of the population of the region with specialists during the period of study (2014–2018) shows different trends of indicators in different groups (Table 2).

Table 2

**Population provision dynamics in Transcarpathian region  
with doctors providing specialized medical care  
(2014–2018, per 10 thousand populations)**

Years	Provision indicator	Professional groups						
		Doctors in general	Therapeutic	Surgical	Obstetric and Gynecology	Pediatric	Diagnostic	Others
2014	Full-time positions	31,47	9,65	3,90	1,76	1,69	3,12	9,59
	Individuals	30,33	8,91	3,66	2,03	1,56	2,38	10,14
2015	Full-time positions	31,94	9,85	3,95	1,78	1,75	3,21	9,63
	Individuals	30,75	9,25	3,62	2,08	1,62	2,36	10,21
2016	Full-time positions	31,77	10,12	4,03	1,74	1,41	3,20	9,65
	Individuals	30,17	9,36	3,57	2,03	1,31	2,32	10,06
2017	Full-time positions	31,61	10,13	4,02	1,77	1,42	3,19	9,45
	Individuals	29,32	9,02	3,47	2,03	1,27	2,31	9,70
2018	Full-time positions	31,07	10,43	3,98	1,74	1,35	3,10	9,18

	Individuals	28,30	9,18	3,49	1,95	1,21	2,28	9,04
--	-------------	-------	------	------	------	------	------	------

So during the study period, medical specialists positions provision for the population has not statistically significantly changed (31,47 per 10 thousand population in 2014 and 31,07 in 2018, respectively), but during 2014–2018 the level of staff provision was reduced from 95.2% to 92,0%. This situation shows not only the shortage of health-workforce in the region, but also its gradual increase.

Providing full-time positions for doctors in 2018 in different groups varies strongly: in the therapeutic it is 88.0%, in surgical – 87,0%, in obstetric – 112,0%, in pediatric – 89,6%, in diagnostic 73.5%, other specialty – 98.5%. It should be also mentioned that the dynamics during the analyzed five years says that the provision of doctors in all groups decreases, and most significantly in the group of other professionals (7.2%), surgical (6.7%) and therapeutic (4.3%). Thus, taking in account the existing shortage of staff and because of the geography of Transcarpathian region (four borders with other countries), we assume the impact of external migration on the decrease the coverage level of doctors providing health care for the population.

In General, the number of established positions for medical specialists in hospitals has a tendency to decrease from 3946,5 in 2014 to 3587,8 in 2018 (9.1%). In this case, the difference between the nominal and occupied positions in 2018 is 312,5 that reveals the existing problem of staff shortage. These trend indicators are typical in general and in Ukraine, where this indicator decreased by 11.1%.

In the context of individual occupational groups, the number of established positions for doctors in the dynamics during the analyzed five years has increased at the expense of physicians (8.2%) and surgeons (2.4%). But the provision of the positions for doctors in other professional groups is gradually decreasing, which is typical for Ukraine and for other countries in general (table 3).

As we can see from the results of the study the largest rate of decrease in the number of full-time positions for doctors during this period is typical for the pediatric group (-20.1%), and this decrease is almost twice the rate of decrease in full-time positions for doctors in this group in Ukraine (-12.4%). However, the largest shortage of staff is more typical for the therapeutic group (11.4%). Thus, with a general shortage of staff providing specialized medical care in 8.7%, in pediatrics group it reaches 10.4%, in diagnostic – 8.7%, in the group of other specialties – 7.8%, in the surgical group – 6.8%, and in obstetrics and gynecology – 4.0%.

At the end of 2018, the staffing rate of doctors providing specialized medical care was 92.0%, and in all groups divided the specialty it exceeded

the corresponding indicators in Ukraine and was enough good for the standards for providing quality medical care (at least 75%).

Table3

**Dynamics of the number of full-time and employed positions of doctors in certain professional groups (Transcarpathian region, 2014-2018)**

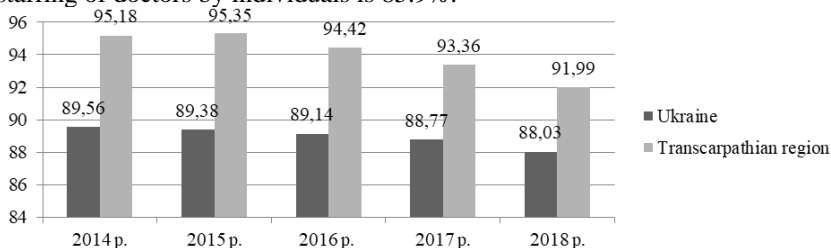
Years	Positions	Professional groups						
		Doctors in general	Therapeutic	Surgical	Obstetric and Gynecological	Pediatric	Diagnostic	Others
2014	Full-time positions	3946,5	1210,5	488,5	220,3	212,5	390,8	1263,3
	Occupied positions	3756,3	1138	464,3	216,5	198,8	377,3	1206,3
2015	Full-time positions	4013,8	1237,5	496,3	223,3	219,8	404	1268,8
	Occupied positions	3827,3	1177,5	469,5	219,8	207,5	386,3	1212,3
2016	Full-time positions	3991	1271,3	506,5	218,8	177,3	402,5	1270,3
	Occupied positions	3768,5	1191,3	471,8	217,3	166,3	379	1204,5
2017	Full-time positions	3970,3	1272,5	504,5	222,8	178	401,3	1247,0
	Occupied positions	3706,8	1172	471,3	216,3	163	374,5	1168,5
2018	Full-time positions	3900,3	1309,5	500	219	169,8	388,8	1214,8
	Occupied positions	3587,8	1175,5	468	210,5	154,3	357,8	1126,8

In the dynamics 2014-2018, the staffing indicator decreased from 95.2% to 92.0%, which corresponds to the trend of the indicator in Ukraine (Fig. 1).

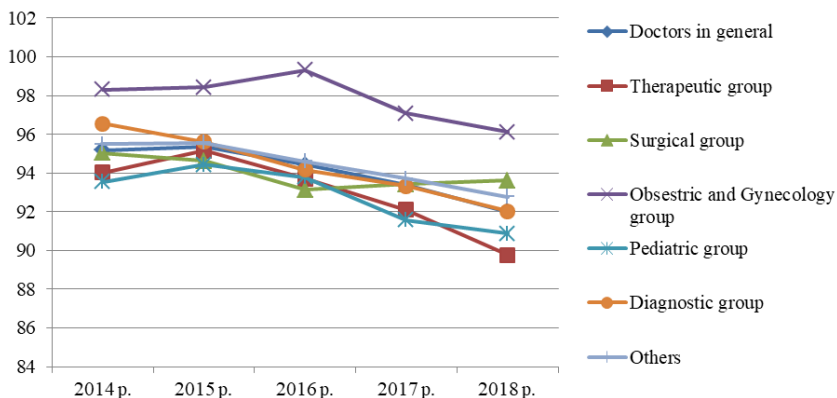
The staffing rate for doctors in certain professional groups during the study period 2014–2018 in the Transcarpathian region also tended to decrease. Moreover, the decreases in the diagnostic and therapeutic groups were the most significant (Fig. 2).

The staffing rate of specialized medical care specialists, taking into account part-time job in 2018 was 100%, as in other professional groups: therapeutic – 102%, surgical – 106.8%, pediatric – 101.5%, diagnostic –

125%. The exception is the obstetrics and gynecology group where the staffing of doctors by individuals is 85.9%.



**Fig. 1. Dynamics of the staffing rate of doctors providing specialized medical care in the health care system of Transcarpathian region and Ukraine (2014-2018)**



**Fig. 2. Dynamics of the staffing rate of doctors in certain professional groups of the health care system in the Transcarpathian region (2014-2018)**

If we look at the human resources in the Transcarpathian region in terms of individual biogeochemical zones (lowland, foothills and mountains), which differ in demographic characteristics, geochemical characteristics and socio-economic factors, it turns out that at the end of 2018 the problem of shortage of medical staff is found in all zones. At the same time, the number of vacant positions for specialists is the largest in the lowlands, but the staffing rate is still more than 90%, as it is in other areas (Table 4).

However, the indicator of the provision of individuals with specialists in the mountain zone is the lowest (88.3% against 97.3% in the foothills and 91.3 – in the lowlands), which must be taken into account when developing workforce policy in the region.

Thus, the presence of a shortage of medical staff that provides specialized medical care in the region, and a greater rate staffing reduction of

these specialists in certain professional groups compared to Ukraine, in our opinion, indicates the impact of internal and / or external migration of health care sector workers in the Transcarpathian region.

Table 4

**Personnel potential of the health care system in the Transcarpathian region in 2018 in terms of individual biogeochemical zones**

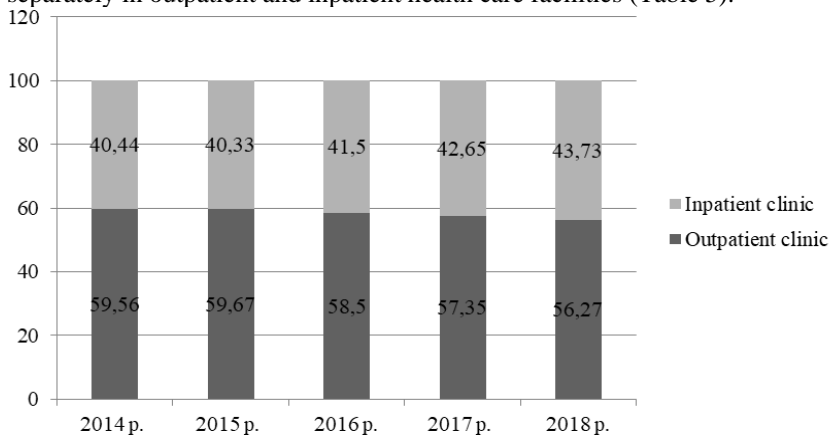
Biogeochemical zone	Positions of doctors, abs.		Number of individuals in Occupied positions	Staffing	Provision of full-time positions, per 10 thousand population	Provision for individuals, per 10 thousand population
	Full-time positions	Occupied positions				
Lowland area	1090,25	984,75	996,00	90,32	8,69	7,93
Foothill area	990,75	905,25	964,00	91,37	7,89	7,68
Mountain area	332,00	307,00	292,00	92,47	2,64	2,33

The intra-industry structure of specialized medical care staffing in 2018 differed significantly by the of doctors' place of work. Thus, from the total number of medical positions, 57.2% of positions are provided in outpatient clinics and 42.8% – in hospitals, of which 56.3% and 43.7% are employed, respectively. The largest number of positions held in outpatient clinics is occupied by physicians of the therapeutic group (79.6%). Instead, the largest number of positions in hospitals belongs to doctors of the surgical group (82.9%) and pediatric group (74.1%). At the same time, the number of positions of doctors of obstetrics and gynecology group that provide outpatient and inpatient care is almost the same (51.1% and 48.9%), and the number of positions of doctors of pediatric and diagnostic groups in hospitals of the region significantly exceeds their number in outpatient clinics (74.1% and 67.1%, respectively) (Fig. 3).

The distribution of the number of doctors who provide specialized medical care in outpatient clinics and hospitals in the dynamics of 2014–2018 in the Transcarpathian region has not really changed, in general and in some professional groups, except pediatric group. Thus, in 2014 43.9% of pediatricians worked in outpatient clinics, but by 2018 their number decreased by 1.7 times and amounted to 25.9%.

At the same time, it should be noted that in 2018 in all groups of doctors in certain specialties there are vacancies, as evidenced by the difference

between full-time and occupied positions as a whole in the region and separately in outpatient and inpatient health care facilities (Table 5).



**Fig. 3. Intra-branch structure of doctors of the health care system in the Transcarpathian region by place of work in the dynamics of 2014–2018**

Table 5

**Positions of doctors who provide specialized medical care and their employment in outpatient clinics and hospitals in the Transcarpathian region (2018)**

Group	The number of positions in the whole institution			Of these, in outpatient clinics			Of them in the hospital		
	Staff positions	Occupied positions	Vacancies	Staff positions	Occupied positions	Vacancies	Staff positions	Occupied positions	Vacancies
Doctors in general	3900,3	3587,8	312,5	2229	2018,8	210,1	1671,3	1569	102,3
Therapeutic group	1309,5	1175,5	134	1055	935,8	119,3	254,5	239,8	14,8
Surgical group	500	468	32	88,3	80	8,3	411,8	388	23,8
Obstetric & Gynecological group	219	210,5	8,5	110,8	107,5	3,3	108,3	103	5,3
Pediatric group	169,8	154,3	15,5	48,5	40	8,5	121,3	114,3	7



Diagnostic group	388,8	357,8	31	130,8	118	12,8	258	239,8	18,3
------------------	-------	-------	----	-------	-----	------	-----	-------	------

The number of vacancies for specialist doctors in the CHI's in general is 312.5 full-time units, mostly in outpatient clinics (210.1 vs. 102.3). The largest number of vacancies in general is more typical for the therapeutic group (134 full-time units), as well mostly in outpatient clinics – 119.3 full-time units. Instead, in hospitals it is more observed in the surgical group (23.8 full-time units).

As for the secondary level of medical care in general, and taking into account the intra-sectoral structure of doctors in health care system, this situation indicates a shortage of staff, and the reasons needs further study accounting the demographic and geographical characteristics of the Transcarpathian region. Monitoring the human resources potential of the region in the dynamics can be an informative tool for the regional workforce policy development in the context of modern medical reform.

## CONCLUSIONS

The results of analysis in the Transcarpathian region allows to establish that in 2018 the share of doctors providing specialized medical care reaches 80.6%, which in relation to the share of primary care physicians is 1:5 and does not correspond to the corresponding ratio in the countries of the European Union where this index 1: 3. The largest share of specialists is represented by specialists from the professional group of other specialists (36.0%), the smallest – by the pediatric group (4.3). At the same time, in the dynamics for 2014–2018, a decrease in the share of doctors was found only in the pediatric group (0.9%).

It is established that the rate of doctors providing specialized medical care in 2018 is 31,07 per 10 thousand populations (individuals doctors – 28.3, respectively). Among the various professional groups, the highest level of provision is for physicians – to 10.43 per 10 thousand populations (individuals of doctors – 9.18, respectively).

It is proved that during 2014–2018 full-time positions of medical specialists in the Transcarpathian region declined by 3.2%, in particular due to the diagnostic (4.6%) and therapeutic groups (4.3%) and in 2018, it is 92.0% (Ukraine – 88,0%). In this case, the smallest positions staffing of individuals appears in the diagnostic group (73.5%), but the reduction in positions staffing of individual doctors the most significant is due to the professional group called other professionals (7.2%). Accounting the part-time and full-time positions of medical specialists in 2018 the level is 100% in all occupational groups, except obstetric and gynecological (85,9%).

In the dynamics during the study period (2014–2018 years) number of full-time posts of medical specialists decreased by 9.1% and corresponds to

tendency in Ukraine in general, in particular, due to the pediatric group (-20,1%). At the same time, the shortage of health-workforce in the Transcarpathian region in 2018 amounted 8.7%, mostly due to the therapeutic group (11.4 %).

In the context of individual biogeochemical zones of Transcarpathian region in 2018, a shortage of doctors was identified in all zones of the region, thus, a measure of full-time positions staffing of medical specialists in each area exceeds 90.0%. However, staffing of individuals of doctors positions is lowest in the mountain zone (88,3%).

While studying the intra-industry structure of the health care system with specialized medical care staffing, it was found that in 2018 the ratio between the number of positions of doctors in outpatient clinics and hospitals is 1: 1.3. At the same time, the largest numbers of positions in outpatient clinics are occupied by physicians (79.6%), in hospitals – by surgeons (82.9%).

In the dynamics for 2014–2018 there is a significant decrease in the number of pediatricians working in outpatient clinics in the region (1.7 times). At the same time, all professional groups have vacancies, regardless of the place of work. The current shortage of specialized medical care, in our opinion, indicates the possible impact of migration on its level.

Given the current shortage of staff and demographic and geographical features of the Transcarpathian region, the risks of losing health workers due to external migration may increase in the future, which may slow down the process of medical reform. Therefore, monitoring the human resources of the region in the dynamics can be one of the levers for the implementation of effective staff (workforce) policy in accordance with the objectives and mechanisms of the reform, taking into account regional specifics.

## **SUMMARY**

Analysis of staffing of the health system in the Transcarpathian region with specialized medical care, both in General and specific occupational groups of professionals, has allowed us to establish that in 2018 the proportion of doctors providing specialized medical care reaches 80.6 % (1:5 in relation to the proportion of primary care physicians) that does not match the corresponding ratio in the European Union 1:3. The rate of population provision in Transcarpathian region by medical specialists is 31,07 per 10 thousand population (individuals doctors and 28.3, respectively). The ratio between the number of positions in outpatient clinics and hospitals is 1:1,3.

In dynamics during 2014–2018 full-time positions staffing of medical specialists in the Transcarpathian region declined by 3.2%, in particular due to the diagnostic (4.6%) and therapeutic groups (4.3%) and in 2018 it was 92.0% (Ukraine – 88,0%), and the number of medical specialists' positions decreased by 9.1% (in particular, due to the pediatric group – by 20.1%).

The shortage of staff in the Transcarpathian region in 2018 amounted 8.7%, just due to the therapeutic group (11.4%), also there was a significant decrease in the number of pediatricians working in the outpatient clinics of the region indicated (1.7 times).

A shortage of doctors is identified in all zones of the region, but the staffing in each is more than 90.0%; except in the mountain zone (88,3%).

Taking into account shortage and demographic and geographic features of the Transcarpathian region in the future may increase risks of loss of health workers due to external migration may increase, which may slower the process of health reform in the future.

## REFERENCES

1. Global strategy on human resources for health: workforce 2030. URL: [https://www.who.int/hrh/resources/global\\_strategy\\_workforce2030\\_14\\_print.pdf?ua=1](https://www.who.int/hrh/resources/global_strategy_workforce2030_14_print.pdf?ua=1).
2. Указ Президента України від 30.09.2019 № 722/2019 «Про Цілі сталого розвитку України на період до 2030 року». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/722/2019>.
3. Закон України від 19.10.2017 № 2168-VIII «Про державні фінансові гарантії медичного обслуговування населення». URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/2168-19>.
4. Устінов О.В. Реформування медичної галузі в Україні отримало законодавче забезпечення №4(84) VII–VIII 2011 г. URL: <https://www.umj.com.ua/article/writer/ustinov-a-v>.
5. Campbell, J., Buchan, J., Cometto, G., David, B., Dussault, G., Fogstad, H., ... & Quain, E.E. Human resources for health and universal health coverage: fostering equity and effective coverage. *Bulletin of the World Health Organization*. 2013. № 91. С. 853–863.
6. Conceptual framework for human resources for health / Global Health Workforce Alliance. URL: <https://www.capacityproject.org/framework/>.
7. Надутий К.О., Лехан В.М., Найда І.В. Обґрунтування концепції безперервного вдосконалення національної системи охорони здоров'я України. *Український медичний часопис*. 2019. URL: <https://doi.org/10.32471/umj.1680-3051.129.138238>.
8. Закон України «Про формування та розміщення державного замовлення на підготовку фахівців, наукових, науково-педагогічних і робітничих кадрів, підвищення кваліфікації та перепідготовку кадрів» зі змінами, внесеними згідно із Законом України від 05.09.2017 № 2145-VIII. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/5499-17>.

9. Национальная система учета кадровых ресурсов здравоохранения. Пособие по внедрению URL: [http://www.who.int/hrh/documents/brief\\_nhwa\\_imp-guide/en](http://www.who.int/hrh/documents/brief_nhwa_imp-guide/en).

10. Богдан Д., Бойко А., Василькова А. та ін. Кадрові ресурси системи охорони здоров'я в Україні. Ситуаційний аналіз. Проект USAID «Підтримка реформи охорони здоров'я» URL: <https://www.umj.com.ua/article/138238/obgruntuvannya-kontseptsii-bezperernogo-vdoskonalennya-natsionalnoyi-sistemi-ohoroni-zdorov-ya-ukrayini>.

11. Diallo K. Data on the migration of health-care workers: sources, uses, and challenges. *Bulletin of the World Health Organization*. 2004. № 82. С. 559–636.

12. Auriol L, Sexton J. Human resources in science and technology: measurement issues and international mobility. *In: International mobility of the highly skilled. Paris, Organisation for Economic Co-operation and Development*. 2002. С. 13–39.

**Information about authors:**

**Keretsman A. O.,**

Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor of the Department of Social Medicine and Hygiene  
of the Medical Faculty

Uzhhorod National University

1, Narodna Square, Uzhhorod, 88000, Ukraine

**Melnichuk N.I.,**

Senior Lecturer of the Department of Dentistry of Postgraduate Education  
with a Course of Therapeutic and Orthopedic Dentistry

Uzhhorod National University

100, Starodomanynska Street, Uzhhorod, 88000, Ukraine

## ВИЗНАЧЕННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ОСОБЛИВОСТЕЙ ПРИДАТКІВ МАТКИ У РАЗІ ЇХ ПЕРЕКРУТУ В ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ

Коробко Ю. Є., Коноплицький В. С.

### ВСТУП

Перекрут придатків матки (яєчників) надзвичайно розповсюджена патологія в дитячій гінекології на території країн пострадянського простору та в країнах Європейського союзу. Ця проблема є дуже важливою, тому що впливає на репродуктивну функцію жінки, що є тісно пов'язаним із демографічною ситуацією в світі. Перекрути придатків матки становлять 2–17% від усієї гострої гінекологічної патології в дорослих<sup>1</sup>.

Перекрути придатків матки найчастіше пов'язані із супутньою патологією яєчників (функціональні кісти – 25%, цистаденоми – 30%, тератоми – 30%, параоваріальні кісти – 2–3%)<sup>2</sup>. Також у зоні ризику перебувають пацієнти з протяжною брижею придатків матки, аномаліями розвитку маткових труб, гемо- або гідросальпінксом, гідатидами Морганьї, з порушеною перистальтикою кишки, трубною гіпермобільністю, гемодинамічними порушеннями у брижі придатків, пацієнти, які перенесли оперативні втручання на органах малого тазу<sup>3</sup>.

Внаслідок перекруту придатків матки в них відмічаються різкі порушення кровопостачання органу, виникає набряк, крововиливи, некроз<sup>4</sup>. Розрізняють повний (на 360° та >) і частковий (< ніж на 360°) перекрут придатків матки. До факторів, що спричиняють ушкодження

---

<sup>1</sup> Bolli P, Schädelin S, Holland-Cunz S, Zimmermann P. Ovarian torsion in children: Development of a predictive score. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, № 43. P. 259–27. DOI: 10.1097/MD.00000000000008299

<sup>2</sup> Hayward L. M, Sellheim D, Scholl J, Jensen G, Chesbro S. Reflection on Nancy T. Watts' Division of Physical Therapist and Physical Therapist Assistant Responsibility in Clinical Practice: Future Directions. *Physical Therapy*. 2019. Vol. 99, № 10. P. 1272–1277. DOI: 10.1093/ptj/pzz089.

<sup>3</sup> Demir M, Barut M. U, Agar M, Karagecili S, Binici O, Bozkurt M, Yilmaz B, Sik A.B, Yumru A.E. Isolated torsion of a tubal ectopic pregnancy: must be kept in mind. *International J of Health Services Research and Policy*. 2017. Vol. 2, № 1. P. 10–13. DOI: 10.23884/ijhsrp.2017.2.1.02.

<sup>4</sup> Mutiso S.K, Oindi F.M. Pediatric ovarian torsion in a nine-year-old girl: A twisted tale of pain. *Int J Case Rep Images*. 2017. Vol. 8, № 5. P. 348–351. DOI: 10.5348/ijcri-201761-CR-10800.

придатків, відносять ішемію, підвищення утворення вільних радикалів, явища запалення, порушення нервової регуляції тону судин<sup>5</sup>.

На цей час у лікарів немає чіткої тактики щодо перекруту придатків матки: в яких випадках є можливість зберегти орган, виконавши деторсію, а в яких потрібно його видаляти. Така ситуація виникає в зв'язку із важкістю оцінки глибини ураження придатку, тому що макроскопічна картина зазвичай є більш складною, ніж гістологічна.

Враховуюче вищеописане, можна стверджувати, що на цей момент у хірургічній практиці є значна кількість випадків, коли є можливість провести органозберігаючі операції у випадках, коли макроскопічно придаток вважається нежиттєздатним<sup>6</sup>.

Зважаючи на наявну невідповідність візуальних ознак та морфологічних змін придатків матки у разі їх перекруту, доцільним напрямом у вивченні цієї проблематики є визначення структури яєчника на різних періодах перекруту та після деторсії органу. Оскільки за своєю будовою придатки матки у білих щурів близькі до будови яєчників людини, можна провести вагомі паралелі між результатами дослідження під час визначення тактики лікування.

## 1. Модель експерименту

Для експериментального дослідження було відібрано 48 білих щурів з масою  $200.0 \pm 20.0$  гр. Вибір цього виду тварин був пов'язаний із тим, що оваріо-менструальний цикл щурів має найбільше схожих рис із людським. Експеримент проводився на базі віварію відповідно до положень «Європейської Конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей», (Страсбург, 1986). Протягом усього експерименту щурів утримували на стандартному раціоні харчування за умов вільного доступу до питної води.

Експериментальна модель полягала в тому, що самиці щура під кетаміновим наркозом із розрахунку 20 мг/кг препарату проводили правобічний перекут яєчника на  $720^0$  у проекції яйцеводу з фіксацією органу в заданому положенні зовнішньою кліпсою із індиферентного металу (рис. 1).

Процес створення експериментальної моделі виконувався таким чином: після гоління та обробки розчином антисептику шкіри, тваринам, попередньо введеним у наркоз, виконували нижню

---

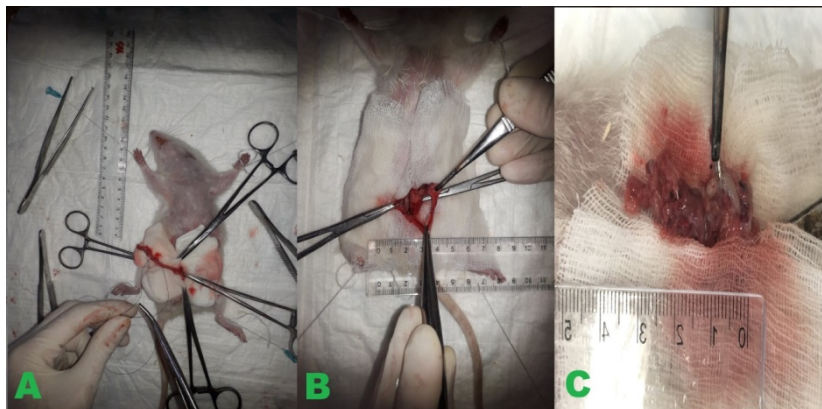
<sup>5</sup> Li C, Wang S, Tao X, Hu Y, Li X, Xiao X. Torsion of normal-sized ovary during late pregnancy: A case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res.* 2018. P. 1–5. DOI 10.1111/jog.13758.

<sup>6</sup> Park J. Y, Her K, Kim B. S, Maeng Yh. A completely isolated intestinal duplication cyst mimicking ovarian cyst torsion in an adult. *World J Gastroenterol.* 2014. Vol. 20, №2. P. 603–606. DOI 10.3748/wjg.v20.i2.603.

серединну лапаротомію розрізом довжиною 2,0–2,5 см. В лапаротомну рану виводили правий ріг матки з придатками та визначали місце створення перекруту яєчника на рівні яйцеводу (рис. 2).



**Рис. 1.** Експериментальна модель перекруту придатку матки



**Рис. 2.** I етап експерименту: А – виведення в рану правого придатку матки; В – визначення місця перекруту придатку матки; С – фіксація місця перекруту придатку матки металевою кліпсою

На визначеному місці створення патологічного процесу виконували перекрути придатків матки на  $720^\circ$  відносно їх поздовжньої вісі та фіксували в заданому положенні металевою кліпсою.

Шляхом випадкового відбору тварини були розподілені на чотири групи по шість тварин у кожній: I група – перекрут протягом 24 годин; II група – перекрут протягом 48 годин; III група – перекрут протягом 72 годин; IV група – перекрут протягом 96 годин. Контролем вважались придатки інтактних тварин.

Під час проведення I етапу експерименту у всіх тварин в чотирьох групах у вищенаведених терміни виконували релапаротомію з видаленням матеріалу для макроскопічного та морфологічного дослідження. На II етапі експерименту вивчались морфологічні зміни після 24-годинного періоду деторсії ніжки придатків матки різної тривалості (табл. 1).

Таблиця 1

**Модель проведення експерименту**

I етап експерименту. Модель перекруту яєчника.			
Тривалість перекруту яєчника у самиць щурів			
№ 6 1 доба	№ 6 2 доби	№ 6 3 доби	№ 6 4 доби
Екстирпація придатків матки для дослідження			
II етап експерименту. Деторсія яєчника після перекруту.			
№ 6 Через 1 добу	№ 6 Через 2 доби	№ 6 Через 3 доби	№ 6 Через 4 доби
Екстирпація придатків матки для дослідження через 1 добу після деторсії			

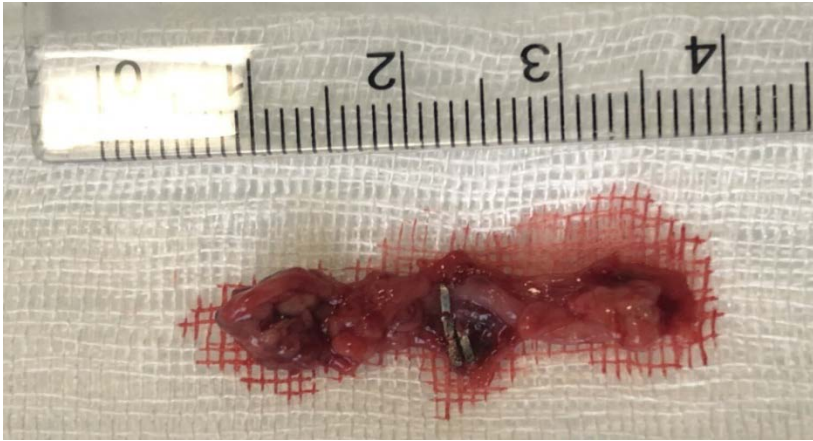
На II етапі експерименту, через 1, 2, 3 та 4 доби після створення моделі перекруту придатків матки, у всіх тварин під час релапаротомії усували перекрути шляхом видалення фіксуючої металевої кліпси та деторсії ніжки яєчника. Післяопераційна рана ушивалась наглухо. Ще через 24 години, які відводились на відновлення кровопостачання в яєчнику, у всіх тварин виконувалась повторна релапаротомія, оцінювались візуальні зміни в придатках матки, після чого забирали тканини яєчників для морфологічних досліджень.

Отримані зразки тканин фіксували в 10% водному розчині нейтрального формаліну протягом двох діб. Після фіксації вилученого інтраопераційно матеріалу його зневоднювали у системі багатоатомних спиртів висхідної концентрації з подальшою заливкою у парафінові блоки. Зрізи препаратів завтовшки 5–7 мкм забарвлювали гематоксиліном та еозином. Вивчення забарвлених мікропрепаратів, їх структурне дослідження з фотофіксацією виконували за допомогою морфометричного комплексу Olympus Imaging CORP Model No E – 410 DC 7:4 VD 56547931 за збільшення у 100 та 200 разів.

**2. Процес експерименту та обговорення його результатів**

Використовувався стандартний підхід у всіх щурів: у стані наркозу у живих тварин, обов'язково за умов працюючого серця і самостійно функціонуючої системи дихання виконували релапаротомію в терміни, зазначені дизайном I етапу експерименту, проводили огляд та ревізію органів черевної порожнини із візуальною макроскопічною оцінкою змін з боку органів репродуктивної системи. Під час макроскопічного дослідження у тварин через 24 години після створення експериментальної моделі перекруту придатків матки було виявлено повнокрів'я і набряк рогу матки, яйцеводу та яєчника (рис. 3).





**Рис. 3. Макрофото правого придатку матки в термін 24 години після створення моделі перекруту: 1 – набряк правого рогу матки; 2 – помірна гіперемія і набряк яйцеводу та яєчника**

Через 48 годин після створення моделі патологічного процесу макроскопічно визначалось збільшення набряку рогу матки, поява поодиноких ділянок венозного стазу в судинах брижі рогу матки, помірна гіперемія та набряк матки (рис. 4).



**Рис. 4. Макрофото правого придатку матки в термін 48 годин після створення моделі перекруту: поодинокі ділянки венозного стазу в судинах брижі правого рогу матки**

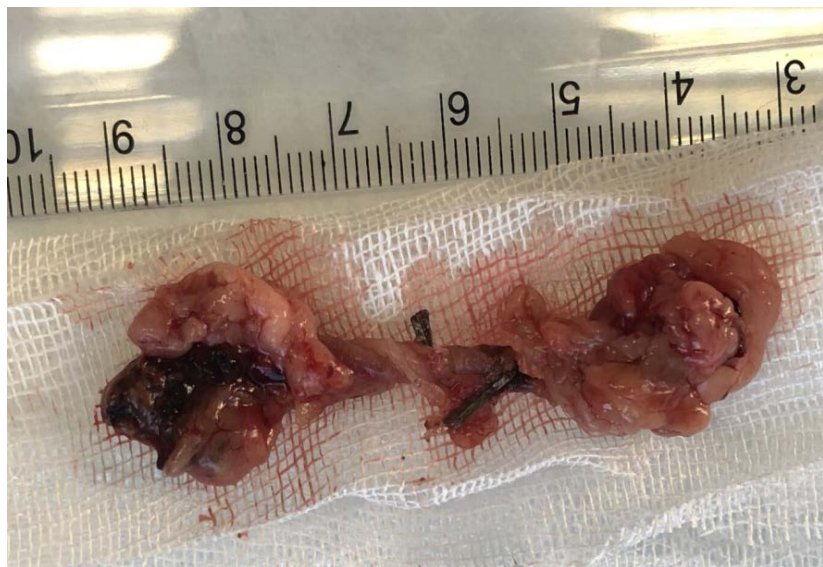
Через 72 години після створення моделі перекруту придатків матки після релапаротомії макроскопічно відмічались виражена гіперемія і набряк яйцеводу, зони крововиливів у яєчнику, множинні ділянки венозного стазу у судинах брижі і рогу матки (рис. 5).



**Рис. 5. Макрофото правих придатків матки в термін 72 години після створення моделі перекруту: 1 – виражена гіперемія та набряк яйцеводу; 2 – ділянки крововиливів у яєчнику; 3 – венозний стаз у судинах брижі**

Через 96 годин після створення перекруту придатків матки в черевній порожнині визначався мутний випіт, множинні зони крововиливів у яєчнику, значні ділянки венозного стазу в судинах рогу матки, значна гіперемія та набряк яйцеводу. Яйцеводи і придатки матки мали багрянний колір та важко диференціювались один від одного та від

оточуючої клітковини в зв'язку із масивним набряком, визначались множинні крововиливи (рис. 6).



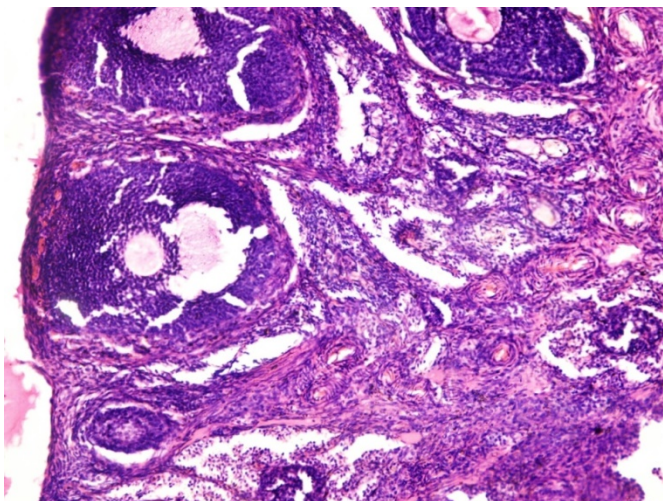
**Рис. 6. Макрофото правого придатку матки в термін 96 годин після створення моделі перекруту: 1 – виражена гіперемія та набряк яйцеводу; 2 – масивні крововиливи в яєчник**

Комплексна оцінка морфологічних змін у придатках матки експериментальних тварин відбувалась з урахуванням трьох основних ознак: некрозу паренхіми яєчників, порушень кровообігу, виразності ознак запалення.

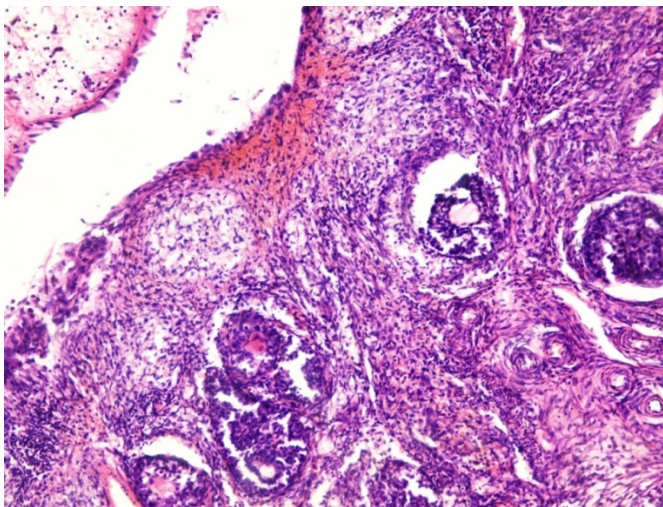
Під час морфологічного дослідження змін у придатках матки експериментальних тварин після їх однодобового перекруту визначались явища помірного повнокров'я судин яєчників та оточуючих тканин. Повнокров'я венозних судин було розповсюдженим, але без деформації судин та дилатації просвіту. В паренхімі та у фолікулах яєчників ділянки некрозу були відсутні. В клітковині на тлі набряку визначалось незначне накопичення перивезикального ексудату, який складався переважно із поодиноких сегментоядерних лейкоцитів та еритроцитів (рис. 7).

На відміну від попередньої групи тварин із одноденним терміном перекруту яєчників, у цей термін характерною була наявність поодиноких перивазальних крововиливів, більш виразна деформація судин внаслідок їх різкого повнокров'я. Ознаки некрозу в цих гістологічних препаратах були відсутні (рис. 8).



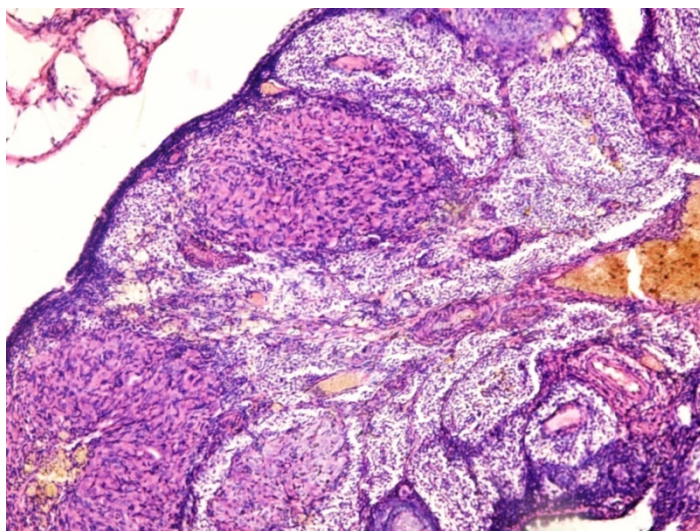


**Рис. 7.** Зміни в яєчнику щура після однодобового перекруту: 1 – судини мозкового шару яєчника; 2 – третинні фолікули яєчника з широким шаром фолікулярних нелютеїнізованих клітин; 3 – первинний фолікул; 4 – вогнищеві крововиливи та набряк у корковому шарі.  
Забарвлення гематоксилін та еозин.  $\times 100$



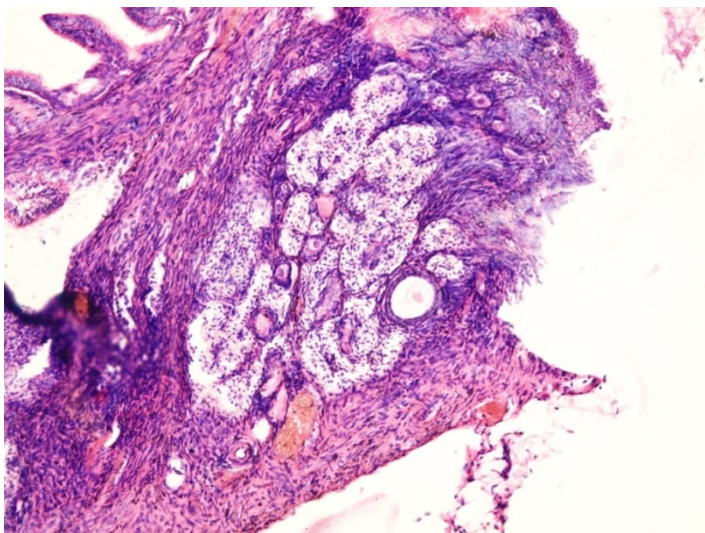
**Рис. 8.** Зміни в яєчнику щура після дводенного перекруту: 1 – вогнищеві крововиливи, набряк в корковому шарі яєчника; 2 – вторинні фолікули; 3 – оптично порожні судини мозкового шару; 4 – жовті тіла.  
Забарвлення гематоксилін та еозин.  $\times 100$

У серії препаратів експериментальних тварин із трьохдобовим перекрутом придатків матки морфологічно визначались ознаки дифузного стійкого порушення кровотоку. Судинна сітка венозного та артеріального русел була звивистою, деформованою та дилатованою. На відміну від попередніх періодів перекруту придатків матки, повнокров'я судин було більше вираженим безпосередньо в паренхімі яєчників. У цей період морфологічно почали визначатись ознаки некрозу в первинних фолікулах. Ознак некрозу у вторинних та третинних фолікулах не спостерігали (рис. 9).



**Рис. 9. Зміни в яєчнику щура після трьохденного перекруту:**  
**1 – дилатація та повнокров'я вен мозкового шару; 2 – поля клітин**  
**Сертолі та Лейдіга; 3 – великі жовті тіла з крововиливами в них.**  
**Забарвлення гематоксилін та еозин. × 100**

У гістологічних препаратах експериментальних тварин після чотирьохдобового перекруту придатків матки визначався набряк строми навколо судин яєчників, помірний коагуляційний некроз вогнищевого характеру. Спостерігались помірно виражені вогнищеві дистрофічні зміни у вигляді каріопекнозу та каріорексису в клітинах та їх ядрах, у зонах, що прилягали до ділянок некрозу мозкової речовини. Фолікули не мали структурних змін будови, які б відповідали ознакам некрозу. Більшість судин були дилатованими, визначалось розшарування рівня крові в їх просвітах на рідинний складник та формені елементи. Відмічались ділянки лімфомоноцитарної інфільтрації капсули деяких яєчників (рис. 10).



**Рис. 10.** Зміни в яєчнику щура після чотирьохденного перекруту:  
**1** – дилатація та повнокров'я вен мозкового шару; **2** – поля клітин Сертолі та Лейдіга; **3** – корковий шар із поодинокими преморбідними фолікулами; **4** – сполучнотканинна строма яєчника; **5** – первинний фолікул.  
 Забарвлення гематоксилін та еозин. × 100

Керуючись результатами дослідження, можна стверджувати, що порушення кровообігу у придатках матки щурів призводить до розвитку патологічних змін у них, інтенсивність яких збільшується пропорційно із тривалістю перекруту. Після усунення перекруту морфологічні зміни в яєчниках не зазнають незворотних некротичних змін та зберігають функціональність. У процесі проведення морфологічних досліджень у разі перекруту придатків матки у самиць щурів з'ясовано, що граничним терміном збереження гістологічної цілісності гонад були 3 доби.

Дані, що були отримані в експерименті, засвідчили, що присутня невідповідність між макроскопічними ознаками перекручених придатків матки і мікроскопічними змінами при їх морфологічному дослідженні. Попри присутність зовнішніх ознак суттєвих порушень (розвитку ділянок некрозів) у тканині придатків матки, після усунення перекруту спостерігалось відновлення в них кровотоку. Дослідження показали можливість виконання органозберігаючих операцій у разі перекруту придатків матки.

Нами було проведено вивчення особливостей морфологічної будови яєчників у щурів під час перекруту та після деторсії на основі граничного терміну 72 години (табл. 2).

Таблиця 2

**Кількісна оцінка структурних елементів яєчника  
під час перекруту та через 3 доби після його деторсії**

Показники	Контроль	Під час перекруту	Після деторсії	p <sub>1</sub>
				p <sub>2</sub>
Товщина одношарового епітелію, який покриває яєчник, мкм	8,22 ± 0,11	7,84 ± 0,1	9,68 ± 0,22	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Товщина білкової оболонки яєчника, мкм	19,18 ± 0,41	21,16 ± 0,59	17,24 ± 0,38	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05
Площа поперечного зрізу яєчника, ×10 <sup>3</sup> мкм <sup>2</sup>	9223 ± 19,38	10368 ± 22,59	8678 ± 18,52	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
Площа кіркового шару, ×10 <sup>3</sup> мкм <sup>2</sup>	8052 ± 16,32	8324 ± 17,82	7512 ± 16,36	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
Товщина кіркового шару, мкм	1672 ± 11,06	1734 ± 12,32	1428 ± 11,24	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01
Площа мозкового шару, × 10 <sup>3</sup> мкм <sup>2</sup>	2564 ± 13,96	3318 ± 15,16	2154 ± 14,22	p <sub>1</sub> <0,01 p <sub>2</sub> <0,01
Товщина мозкового шару, мкм	9058 ± 4,36	10014 ± 5,32	8694 ± 4,64	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,01
Співвідношення площі мозкового шару яєчника до кіркового	1:3	1:4	1:3,5	–
Діаметр кровеносних судин, що проходять через мозкову оболонку яєчника, мкм	12,34 ± 1,05	8,94 ± 0,76	17,38 ± 1,46	p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,05

Примітки: p<sub>1</sub> – достовірність різниці показників у тварин групи контролю та під час перекруту яєчника; p<sub>2</sub> – достовірність різниці показників у тварин в нормі та через 1 добу після деторсії яєчника

Як гістологічні ознаки атрезії фолікулів спостерігали: середню кількість генеративних елементів яєчників, пікнотизацію фолікулярних клітин та текоцитів, відшарування фолікулярних клітин від базальної мембрани, наявність апоптотичних тілець та/або клітинного детриту на периферії антрума, наявність макрофагів у печері фолікула,

гіпертрофію шару текоцитів. Атретичні фолікули характеризувалися стоншенням зернистого шару клітин.

В усіх термінах перекруту та після деторсії придатків матки у щурів яєчники були вкриті кубічним епітелієм, висота якого була меншою у разі перекруту, ніж у нормі, та більшою після деторсії. Під час перекруту та після деторсії, мікрворсинки на поверхні епітелію були частково редуковані. Білкова оболонка у тварин під час перекруту була товстішою через набряк та розшарування фіброзних волокон в порівнянні з контролем. Після усунення перекруту товщина білкової оболонки була меншою за товщину її в контрольній групі тварин.

Відмічалось зменшення діаметру кровоносних судин, що проходять через мозкову речовину яєчника, у разі 3-х добового перекруту в порівнянні з контролем на 27,55% та збільшення показника на 40,84% після його реторсії.

На першу добу експерименту у щурів із перекрутом придатків матки у кірковій речовині яєчників містилися фолікули різного ступеня зрілості неправильної форми. На відміну від норми, більша частина фолікулів на цьому етапі експерименту перебувала на початковій та пізній стадії атрезії. Більш виразні явища інволюції визначались у гістологічній структурі та морфометричних показниках вторинних та третинних фолікулів. На 2 та 3 добу перекруту відзначалося прогресування дегенерації фолікулів із заміщенням примордіальних фолікулів сполучною тканиною, про що свідчило їх більш рідке розташування та подекуди розташовування нерівномірними групами. Регрес первинних фолікулів перебігав шляхом утворення атретичних тіл у вигляді зморщеної блискучої оболонки, оточеної текоцитами. Атретизія вторинних та третинних фолікулів відбувалася через стадію атретичного тіла із подальшим заміщенням його інтерстиційними клітинами, а пізніше фіброзною тканиною з її гіалінозом.

Таким чином, кількість примордіальних фолікулів у яєчнику після 3-х добового перекруту зменшилась на 3,92% в порівнянні з нормою, а після деторсії збільшилось на 14,96%. При цьому площа примордіальних фолікулів під час перекруту збільшилась на 9,13% порівняно з нормою, а після деторсії стала нижче контролю на 5,93%.

Діаметр примордіальних фолікулів у разі перекруту придатків матки збільшився на 10,72% в порівнянні з контролем, а після деторсії – на 7,33% був нижчим за нормальну величину.

В усі терміни перекруту у більшій кількості зріючих фолікулів спостерігались ознаки дегенерації ооцитів – набряк цитоплазми, гіпохромія їх, гомогенізація або вакуолізація цитоплазми, в деяких випадках навіть деструкція клітин, гіпертрофія внутрішньої текальної оболонки, злуцування фолікулярних клітин у порожнину, що в



сукупності свідчило про початкові (на першу добу експерименту) та більш глибокі (на другу та третю добу) процеси атрезії. У частині атретичних фолікулів визначалось повнокров'я судин. Так, кількість атретичних фолікулів у яєчнику під час перекруту складала  $6,52 \pm 0,22$ , після деторсії –  $5,37 \pm 0,12$ , у групі контролю –  $4,82 \pm 0,11$  ( $p < 0,05$ ).

Кількість первинних фолікулів, їх діаметр, площа та кількість фолікулярних клітин у фолікулярному шарі первинного фолікула під час перекруту яєчника зменшилась у порівнянні з контролем, а після деторсії спостерігалось збільшення показників відносно норми.

Кількість вторинних фолікулів у яєчнику та їх площа під час перекруту зменшилась у порівнянні з контролем на 20,69% і 4,99%, а після деторсії показники збільшились відповідно на 23,71% і 9,12% ( $p < 0,05$ ).

Через I добу після деторсії дегенеративні зміни дозріваючих фолікулів були значно меншими в порівнянні з таким у групі із перекрутом гонад: діаметр вторинного фолікула під час перекруту складав  $208,16 \pm 1,22$  мкм, після деторсії –  $232,28 \pm 1,14$  мкм, у групі контролю –  $219,76 \pm 3,92$  мкм. Діаметр третинного фолікула під час перекруту гонад в середньому дорівнював  $482,46 \pm 5,82$  мкм, після деторсії –  $545,32 \pm 7,24$  мкм, у групі контролю –  $509,82 \pm 6,32$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Кількість третинних фолікулів у яєчнику та їх площа під час перекруту зменшилась у порівнянні з контролем на 33,23%, 19,9% відповідно та збільшилась після деторсії на 25,71% і 6,03% ( $p < 0,05$ ).

Строма кіркової речовини яєчників між фолікулами та жовтими тілами яєчників була представлена шарами волокнистої фіброзної тканини та інтерстиційними клітинами, що мали веретеноподібну форму. Строма мозкової речовини була представлена оформленою волокнистою фіброзною тканиною.

Площа клітин сполучнотканинної стромі коркового шару у нормі в середньому дорівнювала  $37,32 \pm 1,12$  мкм<sup>2</sup>, під час перекруту –  $32,78 \pm 0,74$  мкм<sup>2</sup>, після деторсії –  $41,56 \pm 0,88$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Площа клітин сполучнотканинної стромі мозкового шару в нормі складала  $49,33 \pm 1,42$  мкм<sup>2</sup>, під час перекруту –  $44,16 \pm 0,96$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), а після деторсії –  $52,62 \pm 1,86$  мкм<sup>2</sup> ( $p > 0,05$ ).

Через I добу після перекруту гонад визначались лейкостази в судинах із виходом поодиноких лейкоцитів за межі судинного русла, на другу – третю добу у яєчниках відмічались вогнища лейкоцитарної інфільтрації мозкової речовини, жовтих тіл, зустрічались поодинокі лейкоцити в кірковій речовині.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, під час перекруту гонад відмічались дегенеративно-дистрофічні зміни з боку складових елементів судинного русла, а також

з боку лютеїноцитів. Паренхіма кіркової та мозкової речовин при перекруті яєчника вже на першу добу характеризувалася пухким розташуванням волокон сполучної тканини. На третю добу експерименту відбувалася більш глибока дезорганізація та потовщення волокнистого компоненту строми. Також у цей термін спостерігались більш значні гемодинамічні зміни у вигляді стазу, паретичного розширення судин, периваскулярного набряку, яке було особливо виразним у мозковій речовині яєчників. Отже, відзначалось прогресування гіпоксії паренхіми яєчника.

Підводячи підсумки, можна вважати доведеним, що перекрут придатків матки у самиць призводить до прискореної та активної атрезії фолікулів, що своєю чергою сприяє зменшенню загальної кількості фолікулів у яєчниках, дегенерації та редукції вмісту лютеоцитів, збільшенню площі строми органу на тлі гемодинамічних порушень, зменшенню розмірів жовтих тіл та їх передчасному регресу, що сприяє поглибленню ушкоджуючого ефекту на всі структури придатків, внаслідок яких виникає зниження репродуктивного потенціалу яєчника.

Після деторсії яєчника в терміни до 72 годин після його перекруту визначається достовірне зворотне відновлення структурних компонентів яєчника як позитивний наслідок впливу деторсії.

Отримані дані довели, що в науково-дослідну практику можна рекомендувати застосування експериментальної моделі перекруту яєчника у щурів для дослідження ефективності впливу та термінів лікувальних факторів на відновлення морфологічних, структурних та функціональних характеристик органу.

## **АНОТАЦІЯ**

Перекрут придатків матки складає 2–17% від усієї гострої гінекологічної патології в дорослому віці, або у 4,9 випадках на 100 000 пацієнток віком від 1 до 20 років, що складає близько 3% від загальної кількості гострої гінекологічної патології у дівчат. Отримані в експерименті дані довели присутність невідповідності між макроскопічними та макроскопічними ознаками перекручених придатків матки. Попри присутність зовнішніх ознак суттєвих порушень, після проведення деторсії та відновлення в них кровотоку дослідження показали можливість виконання органозберігаючих оперативних втручань під час перекруту придатків матки. Щодо експериментальних досліджень доведено, що перекрут придатків матки призводить до активної атрезії фолікулів, що своєю чергою сприяє зменшенню розмірів жовтих тіл та їх передчасному регресу, розростанню строми органу на тлі гемодинамічних порушень, дегенерації та редукції вмісту лютеоцитів, що сприяють поглибленню ушкоджуючого ефекту на всі структури придатків матки,

наслідком чого є виникнення порушень фолікулогенезу, посилення атретичних процесів, у результаті яких формується зниження репродуктивного потенціалу яєчника. Після деторсії яєчника в терміни до 72 годин після його перекруту визначалось достовірне зворотне відновлення структурних компонентів яєчника як позитивний наслідок впливу деторсії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Bolli P, Schädelin S, Holland-Cunz S, Zimmermann P. Ovarian torsion in children: Development of a predictive score. *Medicine (Baltimore)*. 2017. Vol. 96, № 43. P. 259–27. DOI 10.1097/MD.00000000000008299.
2. Hayward L. M, Sellheim D, Scholl J, Jensen G, Chesbro S. Reflection on Nancy T. Watts' Division of Physical Therapist and Physical Therapist Assistant Responsibility in Clinical Practice: Future Directions. *Physical Therapy*. 2019. Vol. 99, № 10. P. 1272–1277. DOI 10.1093/ptj/pzz089.
3. Demir M, Barut M.U, Agar M, Karagecili S, Binici O, Bozkurt M, Yilmaz B, Sik A.B, Yumru A.E. Isolated torsion of a tubal ectopic pregnancy: must be kept in mind. *International J of Health Services Research and Policy*. 2017. Vol. 2, № 1. P. 10–13. DOI 10.23884/ijhsrp.2017.2.1.02.
4. Mutiso S.K, Oindi F.M. Pediatric ovarian torsion in a nine-year-old girl: A twisted tale of pain. *Int J Case Rep Images*. 2017. Vol. 8, № 5. P. 348–351. DOI 10.5348/ijcri-201761-CR-10800.
5. Li C, Wang S, Tao X, Hu Y, Li X, Xiao X. Torsion of normal-sized ovary during late pregnancy: A case report and review of the literature. *J Obstet Gynaecol Res*. 2018. P. 1–5. DOI 10.1111/jog.13758.
6. Park J.Y, Her K., Kim B.S, Maeng Yh. A completely isolated intestinal duplication cyst mimicking ovarian cyst torsion in an adult. *World J Gastroenterol*. 2014. Vol. 20, № 2. P. 603–606. DOI 10.3748/wjg.v20.i2.603.

### Information about authors:

**Korobko Yu. Ye.,**

Assistant Lecturer of the Department of Pediatric Surgery  
National Pirogov Memorial Medical University  
56, Pirogov str., Vinnytsia, 21018, Ukraine

**Konoplytskyi V. S.,**

Doctor of Medical Sciences,  
Professor of the Department of Pediatric Surgery  
National Pirogov Memorial Medical University  
56, Pirogov str., Vinnytsia, 21018, Ukraine

## ОСНОВНІ АСПЕКТИ РЕАБІЛІТАЦІЇ СТУДЕНТСЬКОЇ МОЛОДІ ЗІ СКОЛОТИЧНОЮ ПОСТАВОЮ

Куц-Бурдейна О. О.

### ВСТУП

Дослідження, які стосуються вивчення стану здоров'я студентської молоді, свідчать про тенденцію зниження фізичної і функціональної підготовленості. За останні десятиліття збільшилася кількість студентів, віднесених за станом здоров'я до спеціальної медичної групи. Одним із чинників, який негативно впливає на функціональні можливості організму, а також сприяє виникненню деяких хронічних захворювань, виступає дисбаланс розвитку опорно-рухового апарату, який може проявлятися порушенням постави<sup>1</sup>.

Розповсюдженість порушень постави у студентів зумовлена складністю організації роботи і відсутністю оптимальних методик фізичного виховання у закладах вищої освіти. Як відомо, у закладах вищої освіти кількість студентів з порушенням постави збільшується з кожним роком, що зумовлено низькою мотивацією молоді до занять фізичною культурою<sup>2</sup>.

На жаль, фізичні вправи, які використовуються для корекції постави, передбачають головним чином їх вплив на морфологічні особливості опорно-рухового апарату. При цьому застосовуються хореографічні і гімнастичні вправи, вправи з використанням фітболів

---

<sup>1</sup> Альошина А., Колос М. Корекція функціональних порушень опорно-рухового апарату студентів у процесі фізичного виховання. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві* : зб. наук. пр. Східноєвроп. нац. ун-ту ім. Лесі Українки / уклад. А.В. Цьось, С.П. Козіброцький. Луцьк : Східноєвроп. нац. ун-т ім. Лесі Українки, 2015. № 4(32). С. 52–56; Кашуба В.А., Носова Н.Л., Дудко М.В., Одноралова Н.А. Визуальний скрининг біогеометрического профіля осанки студентів в процесі фізического воститання. *Сучасні біомеханічні та інформаційні технології у фізичному вихованні і спорті* : матеріали III Всеукр. електронної конф. (Київ, 18 червня 2015 р.). Київ : НУФВСУ, 2015. С. 72–76; Дудко М.В. Характеристика состояния біогеометрического профіля осанки и физической подготовленности студентов в процес се фізического воститання. *Фізическое воститание студентов*. 2015. 0;4. С. 30–35.

<sup>2</sup> Дудко М.В. Характеристика состояния біогеометрического профіля осанки и физической подготовленности студентов в процес се фізического воститання. *Фізическое воститание студентов*. 2015. 0;4. С. 30–35.

Куц-Бурдейна О., Фурман Ю. Вплив бігових навантажень на функціональну підготовленість студенток з порушенням постави. *Спортивна наука України*. 2017. № 1(77). С. 38–42.

та вправ східної гімнастики, елементів калланетики. Однак слід зазначити, що деякі дослідники використовували вправи, які були спрямовані не лише на покращення морфофункціонального стану опорно-рухового апарату, але й функціонального стану організму.

З метою покращення стану постави та підтримки рівня функціональних можливостей застосовувались вправи аеробної спрямованості, що сприяють підвищенню та підтримці рівня функціональних можливостей серцево-судинної й дихальної систем. Розроблено програму занять для студентів з використанням систем пілатесу, стретчингу та атлетичної гімнастики з метою підвищення рівня розвитку фізичних якостей. А.І. Альошиною (2016) запропоновано систему профілактично-оздоровчих і корекційних заходів для студентів з порушенням постави<sup>3</sup>.

Попри те, що порушення постави є причиною зниження рівня фізичної та функціональної підготовленості у 60–65% студентів, кількість робіт, які відображають негативний вплив порушень постави на функціонування окремих систем організму студентської молоді, обмежена<sup>4</sup>. Доведено, що постава визначає функціональні можливості організму, які зумовлюються станом внутрішніх органів і систем. Водночас сьогодні інформація щодо покращення фізичної та функціональної підготовленості студентів з порушенням постави шляхом використання аеробних та анаеробних навантажень висвітлена фрагментарно. Тому пошук нових ефективних підходів до вдосконалення програм занять з фізичного виховання, які передбачають не лише корекцію порушення постави, але й покращення фізичної та функціональної підготовленості студентів, зумовлює актуальність дослідження.

## 1. Методи та організація дослідження

Одним із основних методів дослідження був педагогічний експеримент, який проводився у вигляді констатувального та формувального. Експеримент здійснювався з метою виявлення у студентів порушення постави та його типу. Визначали рівень стану біогеометричного профілю

---

<sup>3</sup> Альошина А., Колос М. Корекція функціональних порушень опорно-рухового апарату студентів у процесі фізичного виховання. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві* : зб. наук. пр. Східноєвроп. нац. ун-ту ім. Лесі Українки / уклад. А.В. Цюць, С.П. Козіброцький. Луцьк : Східноєвроп. нац. ун-т ім. Лесі Українки, 2015. № 4(32). С. 52–56.

<sup>4</sup> Дудко М.В. Характеристика состояния биометрического профиля осанки и физической подготовленности студентов в процес се физического воспитания. *Физическое воспитание студентов*. 2015. 0;4. С. 30–35

Мартьянюк О.А. Обоснование технологии мониторинга пространственной организации тела студентов в процессе физического воспитания. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві*. Луцьк : Волин, нац. ун-т ім. Л. Українки, 2009. № 4(8). С. 49–53.

постави студентів з використанням удосконаленої карти експрес-контролю біогеометричного профілю постави .

Функціональну підготовленість вивчали за показниками фізичної працездатності ( $PWC_{170}$ ), максимального споживання кисню ( $VO_{2max}$ ) за величиною максимальної кількості зовнішньої механічної роботи за 1 хв. (МКЗМР), показниками зовнішнього дихання, часом відновлення артеріального тиску та частотою серцевих скорочень після дозованих фізичних навантажень. Для цього використовувались методи велоергометрії, комп'ютерної спірографії, сфігмоманометрії та пульсоетрії. Показники аеробної продуктивності організму оцінювалися за відносною величиною максимального споживання кисню з використанням критеріїв Я.П. Пярната, а рівень фізичного здоров'я – за методикою експрес-оцінки соматичного здоров'я Г.Л. Апанасенка<sup>5</sup>.

Формувальний педагогічний експеримент проводився з метою оцінки ефективності розроблених програм для студентів зі сколіотичною поставою, тривалість формувального експерименту склала один навчальний рік. Систематизація матеріалу і первинна математична обробка були виконані за допомогою таблиць Microsoft®Excel 2010.

З огляду на особливості функціональної підготовленості студентів з порушенням постави нами було розроблено, теоретично обґрунтовано та впроваджено комплексний підхід до вдосконалення функціональної підготовленості студентів зі сколіотичною поставою, який включає єдність цілей, завдань, змісту, методів і форм фізичного виховання та їх взаємодії з позицій цілісності і системності.

Під час розробки комплексної програми ми дотримувались загальнометодичних принципів тренування, а саме: свідомості і активності, систематичності, послідовності, неперервності, поступовості, індивідуалізації та спеціальних принципів методики Пілатеса: концентрації, контролю м'язів, візуалізації, плавності, точності, центрування, а також принципу правильного дихання.

Факторний аналіз підготовленості юнаків та дівчат з порушенням постави виділив фактори, які визначили співвідношення вправ. З огляду на результати факторизації вивчених показників студентів зі сколіотичною поставою, розробляючи програму занять, варто дозувати вправи у співвідношенні: вправи, спрямовані на розвиток витривалості, – близько 35%; вправи для вдосконалення анаеробних

---

<sup>5</sup> Пярнат Я.П. Возрастно-половые стандарты (10–50 лет) аэробной способности человека : автореф. дис.... д-ра мед. Паук : 03.00.13 / Центральный гос. ин-т. физ. к-ры. Москва, 1983, 44 с.; Апанасенко Г.Л. О возможности количественной оценки здоровья человека. *Гигиена и санитария*. 1985. № 6. С. 55–58.

можливостей – близько 27%; вправи для розвитку силової статичної витривалості м'язів спини та сідничних м'язів мають складати близько 23%; а вправи, які сприятимуть вдосконаленню швидко-силових якостей, – близько 15%. Результати факторизації вивчених показників студенток вказують на необхідність дозувати вправи у такому співвідношенні: спрямовані на розвиток витривалості та аеробних можливостей мають складати близько 42%; вправи, переважно спрямовані на розвиток силової статичної витривалості м'язів спини, – близько 22%; вправи зі стимуляцією анаеробних можливостей організму – близько 21%, а дихальні вправи – близько 15%. Незалежно від статі для студентів з порушенням постави необхідно включати як вправи, спрямовані на зміцнення м'язів корсета, так і вправи, що покращують фізичну та функціональну підготовленість.

Отримані дані покладено в основу програми занять, яка складалася з чотирьох модулів: два з них спрямовані на розвиток аеробних можливостей у юнаків та дівчат (відповідно модуль I та II), два – на стимуляцію анаеробних можливостей організму юнаків та дівчат (відповідно модуль III та IV).

Під час розробки програми урахувалась функціональна підготовленість студентів з урахуванням абсолютного значення показника  $VO_{2max}$ , що дозволяло встановити діапазон величини енерговитрат для кожного досліджуваного (E<sub>max</sub>).

Розроблена програма виконувалась студентами у три етапи: підготовчий, основний і підтримуючий, кожен з яких вирішував відповідні завдання

Незалежно від модуля студенти займались тричі на тиждень, структура кожного заняття була типовою і складалась з трьох частин: розминки, основної та заключної.

У вступній частині кожного заняття (під час розминки), яка тривала близько 10–12 хв, студенти виконували дихальні, загальнорозвиваючі вправи.

В основній частині заняття юнаки виконували силові вправи, а дівчата – вправи за методикою Пілатеса для підвищення тонусу постуральних м'язів. Бігова робота чергувалась з ходьбою, поступово зменшуючи тривалість ходьби за рахунок збільшення тривалості бігу. Запропоновані нами модулі відрізнялись за режимом енергозабезпечення бігової роботи. У модулях I та II біг в основній частині занять виконувався в аеробному режимі енергозабезпечення, а III та IV – з періодичною стимуляцією під час бігу анаеробних процесів енергозабезпечення. У заняттях за модулем I і II застосовувався метод безперервної стандартизованої вправи, а за модулями III і IV – безперервної варіативної вправи.

Контроль за інтенсивністю бігу здійснювався самостійно кожним досліджуваним за допомогою монітору серцевого ритму, за показником ЧСС, що давало змогу підтримувати заплановану інтенсивність. У процесі занять здійснювався оперативний контроль за функціональним станом студентів.

У заключній частині заняття, яка тривала 3–5 хвилин, досліджувані виконували дихальні вправи, а також вправи на розслаблення м'язів, з високоамплітудними рухами кінцівок.

## 2. Результати дослідження

Оцінка результатів впровадження запропонованої програми проводилася відповідно до критеріїв ефективності протягом всього періоду занять (32 тижнів).

У студентів КГ1 та КГ2, які займалися за типовою програмою фізичного виховання для закладів вищої освіти, не спостерігалось змін рівня стану біогеометричного профілю постави, тобто жоден зі студентів не перейшов з низького на середній чи з середнього до високого рівня стану біогеометричного профілю постави (табл. 1).

Таблиця 1

**Розподіл студентів за рівнем стану біогеометричного профілю постави до та після експерименту (n = 69), %**

Група		Рівень стану біогеометричного профілю постави					
		до експерименту			після експерименту		
		низь- кий	серед- ній	висо- кий	низь- кий	серед- ній	висо- кий
КГ1(n = 11)	ю	18,2	81,8	0	18,2	81,8	0
КГ2(n = 10)	д	20,0	80,0	0	20,0	80,0	0
ЕГ1(n = 12)	ю	25,0	75,0	0	8,3	83,4	8,3
ЕГ2(n = 11)	д	54,5	45,5	0	45,5	54,5	0
ЕГ3(n = 12)	ю	16,7	83,3	0	12,5	75,0	12,5
ЕГ4(n = 13)	д	38,5	61,5	0	23,1	69,2	7,7

У студентів (ЕГ1) та студенток (ЕГ2) з порушенням постави, які виконували фізичне навантаження в аеробному режимі енергозабезпечення, відбулися позитивні зміни у розподілі рівня біогеометричного профілю постави. Так, у юнаків (ЕГ1) 2 студенти перейшли на середній рівень, 1 – на високий, а у дівчат (ЕГ2) – 1 студентка перейшла з низького на середній рівень (див. табл.1).

Заняття, під час яких активно стимулювалися не лише аеробні, але й анаеробні процеси метаболізму (модулі III і IV), позитивно вплинули на



стан біогеометричного профілю постави. Так, у групі юнаків (ЕГ3) 1 студент перейшов на середній рівень біогеометричного профілю, 1 – на високий рівень, а у групі дівчат (ЕГ4) – 2 студентки перейшли на середній рівень і 1 студентка – на високий (див. табл. 1).

Заняття за типовою програмою не призвели до покращення стану постави за показником «ромба Мошкова»(табл. 2).

Таблиця 2

**Вплив фізичних вправ за типовою програмою  
для закладів вищої освіти на показники постави юнаків  
зі сколіотичною поставою (n=22)**

Показник	Стать, група	Середні значення, $X \pm m$			
		до початку занять	через 8 тижнів	через 16 тижнів	через 32 тижнів
Різниця сторін «ромба Мошкова», см	ю, КГ1 (n = 11)	1,2±0,03	1,19±0,03	1,16±0,04	1,13±0,04
	д, КГ2 (n = 10)	1,59±0,05	1,54±0,05	1,49±0,05	1,48±0,05

Примітка: вірогідність відмінності показників відсутня

Після впровадження у процес фізичного виховання студентів занять за аеробним модулем нами були зареєстровані позитивні зміни стану постави. Як у юнаків (ЕГ1), так і у дівчат (ЕГ2) покращились показники різниці сторін «ромба Мошкова» через 16 тижнів від початку занять відповідно на 2,5% ( $p < 0,05$ ) та 2,3%, а через 32 тижні відповідно на 3,0% та 2,4% ( $p < 0,05$ ) (табл. 3).

Таблиця 3

**Вплив фізичних вправ за аеробним модулем на показники постави студентів зі сколіотичною поставою (n=23)**

Показник	Стать, група	Середні значення, $X \pm m$			
		до початку занять	через 8 тижнів	через 16 тижнів	через 32 тижнів
Різниця сторін «ромба Мошкова», см	ю, ЕГ1 (n = 12)	1,2±0,03	1,19±0,03	1,16±0,04*	1,13±0,04*
	д, ЕГ2 (n = 11)	1,59±0,05	1,54±0,05	1,49±0,05*	1,48±0,05*

Примітка: вірогідність відмінності показника відносно вихідних даних: \* –  $P < 0,05$

У студентів, які займались за анаеробним модулем, також спостерігалось вірогідне зменшення асиметрії у фронтальній площині, про що свідчить зниження показника різниці сторін «ромба Мошкова» (табл. 4).

Таблиця 4

**Вплив фізичних вправ за анаеробним модулем на показники постави юнаків зі сколіотичною поставою (n=25)**

Показник	Стать, група	Середні значення, $X \pm m$			
		до початку занять	через 8 тижнів	через 16 тижнів	через 32 тижнів
Різниця сторін «ромба Мошкова», см	ю, Г1 (n = 12)	1,23±0,04	1,2±0,05	1,18±0,04*	1,17±0,04*
Різниця сторін «ромба Мошкова», см	д, ЕГ2 (n = 13)	1,47±0,05	1,45±0,05	1,4±0,05*	1,37±0,04*

Примітка: вірогідність відмінності показника відносно вихідних даних: \* -  $p < 0,05$

Так, у юнаків (ЕГ3) через 16 тижнів після початку занять середні величини вірогідно зменшились на 2,1% ( $p < 0,05$ ), а через 32 тижні на 2,4% ( $p < 0,05$ ). У дівчат (ЕГ4) середні значення показника різниці «ромба Мошкова» зросли через 16 тижнів на 2,0% ( $p < 0,05$ ), а через 32 тижні – на 2,1% ( $p < 0,05$ ).

Отже, під час проведення дослідження нами було встановлено позитивний вплив фізичних вправ за розробленою програмою, який проявився в кількісному підвищенні рівні стану біогеометричного профілю постави та зменшенні асиметрії.

Як видно з таблиці 5, заняття за цією програмою не викликали вірогідних змін абсолютних і відносних показників фізичної працездатності, аеробної та анаеробної (лактатної) продуктивності.

За програмою занять закладів вищої освіти у юнаків з порушенням постави, вихідний рівень аеробної продуктивності яких за відносною величиною  $Vo_2 \max$  відповідав «низькому». У студентів, які займались за програмою закладів вищої освіти, не зареєстровано підвищення РАП за відносною величиною максимального споживання кисню.

Заняття за цією програмою не викликали вірогідного зростання середніх величин відносних показників  $PWC_{170}$  та  $Vo_2 \max$ . (табл. 6).

Таблиця 5

**Вплив занять за програмою закладів вищої освіти  
на аеробну та анаеробну (лактатну) продуктивність юнаків  
з порушенням постави (n=12)**

Показники	Середня величина ( $X \pm m$ )			
	до початку занять	через 8 тижнів	через 16 тижнів	через 32 тижнів
$PWC_{170}$ , КГМ·ХВ <sup>-1</sup>	787,18±23,47	809,88±23,03	809,77±24,77	809,29±25,59
$PWC_{170}$ , КГМ·ХВ <sup>-1</sup> ·КГ <sup>-1</sup>	10,32±0,19	10,72±0,2	11,01±0,24	11,01±0,24
$VO_{2max}$ , МЛ·ХВ <sup>-1</sup>	2576,7±41,09	2616,96±39,23	2617,6±42,11	2613,78±39,33
$VO_{2max}$ , МЛ·ХВ <sup>-1</sup> ·КГ <sup>-1</sup>	33,93±0,4	34,77±0,46	35,15±0,49	35,14±0,53
МКЗМР, КГМ·ХВ <sup>-1</sup>	1218,71±54,14	1287,45±48,4	1340,09±48,4	1353,14±48,4
МКЗМР, КГМ·ХВ <sup>-1</sup> ·КГ <sup>-1</sup>	16,11±0,78	17,11±0,78	17,88±0,8	18,07±0,83
Маса тіла, КГ	76,17±1,85	75,67±1,95	75,5±1,85	75,33±1,85

Примітка: вірогідність відмінності показника відносно вихідних даних: \* – P < 0,05; \*\* – P < 0,01

Таблиця 6

**Вплив занять за програмою закладів вищої освіти на аеробну  
та анаеробну (лактатну) продуктивність дівчат з порушенням постави (n=11)**

Показники	Середня величина ( $X \pm m$ )			
	до початку занять	через 8 тижнів	через 16 тижнів	через 32 тижнів
$PWC_{170}$ , КГМ·ХВ <sup>-1</sup>	645,75±28,5	650,4±15,3	670,53±25,27	697,72±23,09
$PWC_{170}$ , КГМ·ХВ <sup>-1</sup> ·КГ <sup>-1</sup>	10,85±0,24	11,05±0,23	11,56±0,26	12,08±0,23**
$VO_{2max}$ , МЛ·ХВ <sup>-1</sup>	2337,82±48,45	2345,22±31,11	2379,31±42,95	2425,97±45,24
$VO_{2max}$ , МЛ·ХВ <sup>-1</sup> ·КГ <sup>-1</sup>	39,47±0,81	40,01±0,81	40,78±0,7	42,17±0,88*
МКЗМР, КГМ·ХВ <sup>-1</sup>	1129,67±48,77	1151,35±46,39	1187,28±44,84	1250,98±44,18
МКЗМР, КГМ·ХВ <sup>-1</sup> ·КГ <sup>-1</sup>	19,12±0,99	19,71±1,11	20,58±1,15	21,81±1,12
Маса тіла, КГ	59,45±1,7	58,82±1,39	58±1,4	57,73±1,4

Примітка: вірогідність відмінності показника відносно вихідних даних: \*\* – P < 0,01; \*\*\* – P < 0,001

У дівчат з порушенням постави РАП до початку занять оцінювався в середньому як «відмінний». Слід відзначити, що на всіх етапах дослідження відносна величина  $VO_{2max}$  дівчат відповідала «відмінному» (за Г.Л. Апанасенком), залишаючись такою до завершення 32-х тижневого тренувального циклу.<sup>6</sup>

За модулем І тренувалося 12 юнаків з порушенням постави, вихідний рівень аеробної продуктивності яких за відносною величиною  $VO_{O_2 \max}$  відповідав «низькому».

Як видно з таблиці 7, заняття за цим модулем протягом 8 тижнів не викликали вірогідних змін абсолютних і відносних показників фізичної працездатності, аеробної та анаеробної (лактатної) продуктивності.

Таблиця 7

**Вплив занять в аеробному режимі енергозабезпечення (за модулем І) на аеробну та анаеробну (лактатну) продуктивність юнаків з порушенням постави (n=12)**

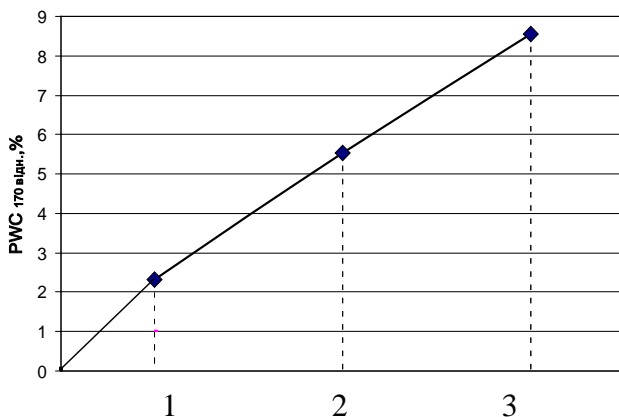
Показники	Середня величина ( $\bar{X} \pm m$ )			
	до початку занять	через 8 тижнів	через 16 тижнів	через 32 тижнів
$PWC_{170}$ , КГМ · ХВ <sup>-1</sup>	833,06±23,42	853,2±24,01	887,42±26,36	902,83±25,59
$PWC_{170}$ , КГМ · ХВ <sup>-1</sup> · КГ <sup>-1</sup>	10,93±0,18	11,25±0,17	11,74±0,17*	11,95±0,15**
$VO_{2max}$ , МЛ · ХВ <sup>-1</sup>	2656,19±39,82	2690,43±40,82	2748,62±44,8	2779,05±47,75
$VO_{2max}$ , МЛ · ХВ <sup>-1</sup> · КГ <sup>-1</sup>	34,98±0,4	35,62±0,44	36,51±0,47*	36,94±0,44*
МКЗМР, КГМ · ХВ <sup>-1</sup>	1218,71±54,14	1287,45±48,4	1340,09±48,4	1353,14±48,4
МКЗМР, КГМ · ХВ <sup>-1</sup> · КГ <sup>-1</sup>	16,11±0,78	17,11±0,78	17,88±0,8	18,07±0,83
Маса тіла, КГ	76,17±1,85	75,67±1,95	75,5±1,85	75,33±1,85

Примітка: вірогідність відмінності показника відносно вихідних даних: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$

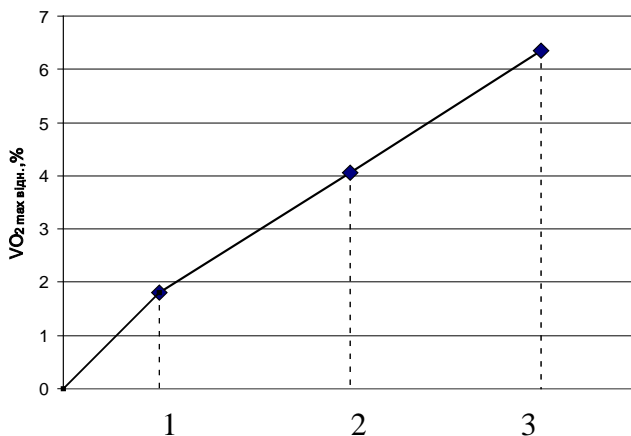
Через 16 тижнів середня величина відносного показника  $PWC_{170}$  зросла на 7,41% ( $p < 0,05$ ), а через 32 тижні – на 9,34% ( $p < 0,01$ ). Середнє значення відносного показника  $VO_{2 \max}$  через 16 тижнів від початку занять збільшилась на 4,38% ( $p < 0,01$ ), а через 32 тижнів зросла на 5,61% (рис 1, 2). Водночас абсолютні показники  $PWC_{170}$

<sup>6</sup> Апанасенко Г.Л. О возможности количественной оценки здоровья человека. *Гигиена и санитария*. 1985. № 6. С. 55–58.

і  $VO_2 \text{ max}$  вірогідно не змінились протягом 32 тижневого циклу тренувань, а відносні показники МКЗМР, які характеризують анаеробні (лактатні) процеси, енергозабезпечення, за весь період занять (32 тижні) залишилися без істотних змін (див. табл. 8).



**Рис. 1.** Динаміка змін середньої величини  $PWC_{170}$  відн. під впливом занять за модулем I у юнаків, у % відносно вихідного рівня: 1 – через 8 тижнів від початку занять; 2 – через 16 тижнів від початку занять; 3 – через 32 тижні від початку занять



**Рис. 2.** Динаміка змін середньої величини  $VO_2 \text{ max}$  відн. під впливом занять за модулем I у юнаків, у % відносно вихідного рівня: 1 – через 8 тижнів від початку занять; 2 – через 16 тижнів від початку занять; 3 – через 32 тижні від початку занять

Середня величина маси тіла юнаків протягом зазначеного періоду занять вірогідно не змінилася. У студентів першої групи, які виконували навантаження за модулем I, не зареєстровано підвищення РАП за відносною величиною максимального споживання кисню.

У дівчат з порушенням постави, які займалися за модулем II, РАП до початку занять оцінювався в середньому як «відмінний». Слід відзначити, що на всіх етапах дослідження відносна величина  $VO_{2max}$  дівчат перевищувала «критичний» рівень здоров'я, залишаючись таким до завершення 32 тижневого тренувального циклу. Заняття за цим модулем також викликали вірогідне зростання середніх величин відносних показників  $PWC_{170}$  та  $VO_{2max}$ . (табл. 9).

Таблиця 9

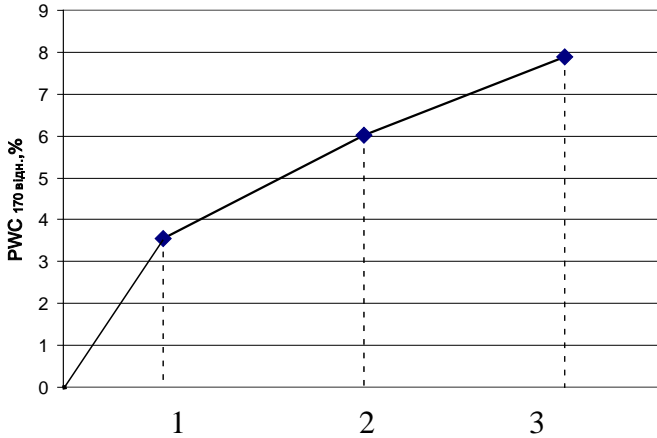
**Вплив занять в аеробному режимі енергозабезпечення (за модулем II) на аеробну та анаеробну (лактатну) продуктивність дівчат з порушенням (n=11)**

Показники	Середня величина ( $X \pm m$ )			
	до початку занять	через 8 тижнів	через 16 тижнів	через 32 тижнів
$PWC_{170}$ , КГМ · ХВ <sup>-1</sup>	645,75±28,5	650,4±15,3	670,53±25,27	697,72±23,09
$PWC_{170}$ , КГМ · ХВ <sup>-1</sup> · КГ <sup>-1</sup>	10,85±0,24	11,05±0,23	11,56±0,26	12,08±0,23**
$VO_{2max}$ , МЛ · ХВ <sup>-1</sup>	2337,82±48,45	2345,22±31,11	2379,31±42,95	2425,97±45,24
$VO_{2max}$ , МЛ · ХВ <sup>-1</sup> · КГ <sup>-1</sup>	39,47±0,81	40,01±0,81	40,78±0,7	42,17±0,88*
МКЗМР, КГМ · ХВ <sup>-1</sup>	1129,67±48,77	1151,35±46,39	1187,28±44,84	1250,98±44,18
МКЗМР, КГМ · ХВ <sup>-1</sup> · КГ <sup>-1</sup>	19,12±0,99	19,71±1,11	20,58±1,15	21,81±1,12
Маса тіла, КГ	59,45±1,7	58,82±1,39	58±1,4	57,73±1,4

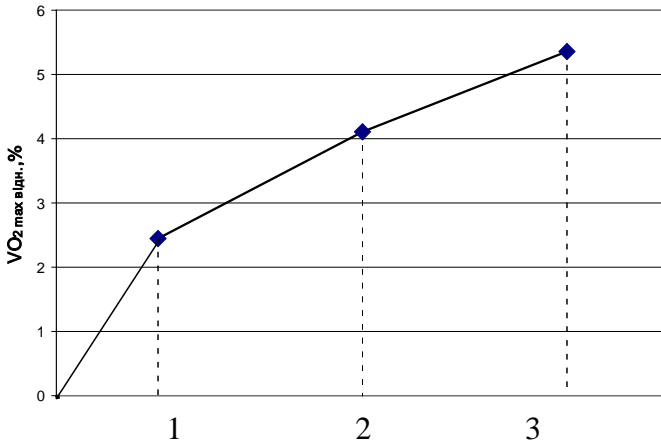
Примітка: вірогідність відмінності показника відносно вихідних даних: \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$

Через 28 тижнів від початку занять у досліджуваних, які займалися за модулем II, середні величини відносних показників  $PWC_{170}$  та  $VO_{2max}$  зросли відповідно на 11,34% ( $P < 0,01$ ) та на 6,84% ( $P < 0,05$ ) відносно вихідного рівня (рис. 3, 4).

У дівчат, які виконували навантаження в аеробному режимі, енергозабезпечення не відбулося суттєвих змін абсолютної та відносної величин МКЗМР.



**Рис. 3.** Динаміка змін середньої величини  $PWC_{170}$  відн. під впливом занять за модулем II у дівчат, у % відносно вихідного рівня: 1 – через 8 тижнів від початку занять; 2 – через 16 тижнів від початку занять; 3 – через 32 тижні від початку занять



**Рис. 4.** Динаміка змін середньої величини  $VO_{2\max}$  відн. під впливом занять за модулем II у дівчат, у % відносно вихідного рівня: 1 – через 8 тижнів від початку занять; 2 – через 16 тижнів від початку занять; 3 – через 32 тижні від початку занять

Протягом 32 тижнів тренувань середній показник маси тіла дівчат вірогідно не змінився.

За модулем III (зі стимуляцією анаеробних процесів енергозабезпечення) займалося 12 студентів чоловічої статі з порушенням постави. Рівень аеробної продуктивності за величиною  $VO_{2\text{ max}}$  студентів цієї групи у середньому виявився «низьким». Заняття за вказаним модулем викликали вірогідне зростання функціональної підготовленості студентів з порушенням постави за абсолютними і відносними показниками  $PWC_{170}$  та  $VO_{2\text{ max}}$  (табл.10).

Таблиця 10

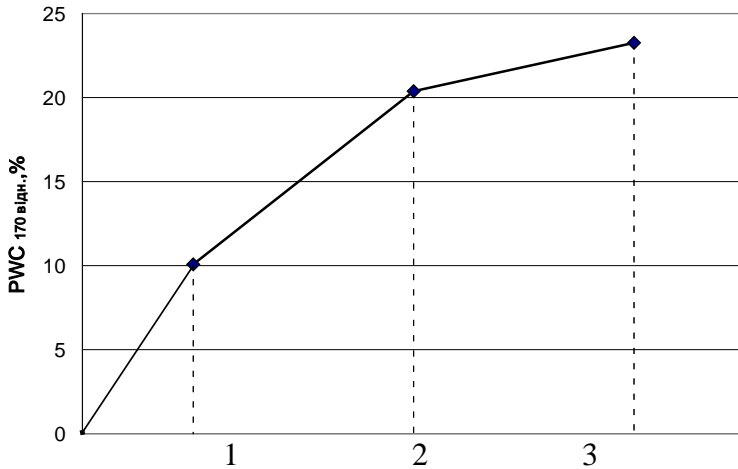
**Вплив занять в анаеробному режимі енергозабезпечення (за модулем III) на аеробну та анаеробну продуктивність юнаків з порушенням постави (n=12)**

Показники	Середня величина ( $\bar{X} \pm m$ )			
	до початку занять	Через 8 тижнів	через 16 тижнів	через 32 тижнів
$PWC_{170}$ , кгм хв <sup>-1</sup>	845,26 ±24,59	973,83 ±47,46	991,2 ±45,23**	1034,48 ±45,37***
$PWC_{170}$ , кгм·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	10,98 ±0,13	12,72 ±0,42**	13,0 ±0,38***	13,6 ±0,47***
$VO_{2\text{max}}$ , мл·хв <sup>-1</sup>	2676,93 ±41,8	2895,51 ±80,68	2925,04 ±76,9**	2998,61 ±90,46**
$VO_{2\text{max}}$ , мл·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	34,98 ±0,7	38,03 ±0,65*	38,6 ±0,59***	39,66 ±0,78***
МКЗМР, кгм хв <sup>-1</sup>	1262,61 ±55,49	1323,97 ±47,77	1482,88 ±62,35*	1584,29 ±47,08***
МКЗМР, кгм·хв <sup>-1</sup> ·кг <sup>-1</sup>	16,47 ±1,22	17,43 ±1,63	19,68 ±0,94*	21,05 ±0,92***
Маса тіла, кг	77,08 ±2,5	76,33 ±2,32	76 ±2,41	75,83 ±2,32

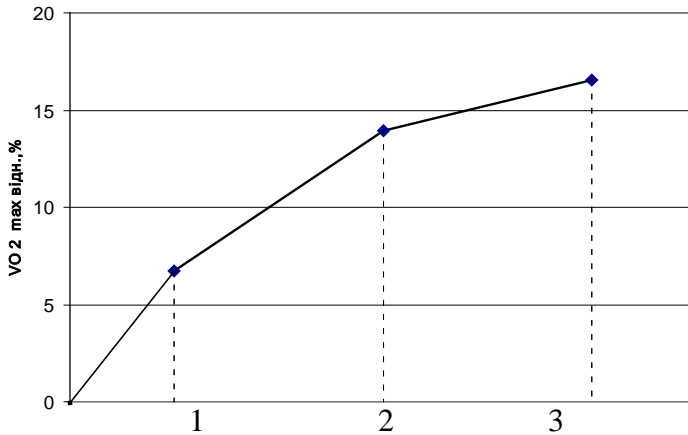
Примітка: вірогідність відмінності показника відносно вихідних даних: \* –  $P < 0,05$ ; \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$

Через 8 тижнів від початку занять вірогідно зросли відносні показники  $PWC_{170}$  та  $VO_{2\text{ max}}$ . Середня величина  $PWC_{170}$  відн. за цей період занять зросла на 10,79% ( $p < 0,01$ ), а  $VO_{2\text{ max}}$  відн. на 7,08% ( $p < 0,05$ ), тоді як абсолютні показники  $PWC_{170}$  та  $VO_{2\text{ max}}$  не змінились. Через 16 тижнів занять вірогідно покращилися абсолютні та відносні показники  $PWC_{170}$  та  $VO_{2\text{ max}}$ . Середні величини показника  $PWC_{170}$  абс збільшились відносно вихідного рівня на 24,71% ( $p < 0,05$ ),  $VO_{2\text{ max}}$  абс на 12,76% ( $p < 0,01$ ),  $PWC_{170}$  відн. на 26,24% ( $p < 0,001$ ) та  $VO_{2\text{ max}}$  відн. на 16,02% ( $p < 0,001$ ) (рис. 5, 6).





**Рис. 5.** Динаміка змін середньої величини PWC<sub>170</sub> відн. під впливом занять за модулем III у юнаків, у % відносно вихідного рівня: 1 – через 8 тижнів від початку занять; 2 – через 16 тижнів від початку занять; 3 – через 32 тижні від початку занять

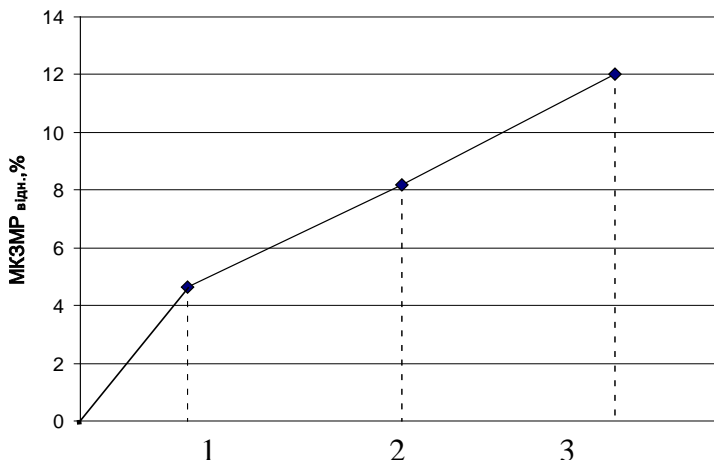


**Рис. 6.** Динаміка змін середньої величини VO<sub>2</sub> max відн. під впливом занять за модулем III у юнаків, у % відносно вихідного рівня: 1 – через 8 тижнів від початку занять; 2 – через 16 тижнів від початку занять; 3 – через 32 тижні від початку занять

Середня величина МКЗМР<sub>абс.</sub> за цей період занять зросла на 17,45% ( $P < 0,05$ ), а МКЗМР<sub>відн.</sub> на 19,49% ( $P < 0,05$ ) відносно вихідного рівня.

Через 32 тижнів занять середні величини абсолютних та відносних показників  $PWC_{170}$  та  $Vo_2 \text{ max}$  досягли максимуму. Зокрема, показник  $PWC_{170 \text{ абс}}$  збільшився відносно вихідного рівня на 27,97% ( $p < 0,01$ ),  $PWC_{170 \text{ відн.}}$  на 29,9% ( $p < 0,001$ ), а  $Vo_2 \text{ max абс}$  на 14,45% ( $p < 0,01$ ),  $Vo_2 \text{ max відн.}$  на 18% ( $p < 0,001$ ).

По завершенню 32-х тижневого циклу занять середня величина показника  $MKЗMP_{\text{абс.}}$  збільшилася відносно вихідного рівня на 25,32% ( $P < 0,001$ ), а  $MKЗMP_{\text{відн}}$  на 27,81% ( $P < 0,001$ )(див. рис. 6 та 7).



**Рис. 7. Динаміка змін середньої величини  $MKЗMP_{\text{відн.}}$  під впливом занять за модулем III у юнаків, у % відносно вихідного рівня: 1 – через 8 тижнів від початку занять; 2 – через 16 тижнів від початку занять; 3 – через 32 тижні від початку занять**

Рівень аеробної продуктивності через 16 тижнів від початку занять покращився з «низького» до «нижче посереднього» і залишався на цьому рівні до завершення періоду занять. Середня величина маси тіла юнаків протягом всього періоду занять вірогідно не змінилась. Такі зміни свідчать про високу ефективність запропонованої програми.

Заняття за модулем IV достатньо ефективно вплинули на функціональну підготовленість студентів (табл. 11).

У студенток з порушенням постави, які займалися за модулем IV, рівень аеробної продуктивності до початку і по завершенню занять знаходився на рівні «відмінного». Так, середня величина відносного показника  $PWC_{170 \text{ відн.}}$  за 8 тижнів вірогідно зросла на 6,43% ( $p < 0,05$ ). Через 16 тижнів від початку занять зросли відносні показники  $PWC_{170}$  на 15,19% ( $P < 0,001$ ) та  $Vo_2 \text{ max}$  на 8,42% ( $P < 0,001$ ) відносно вихідного

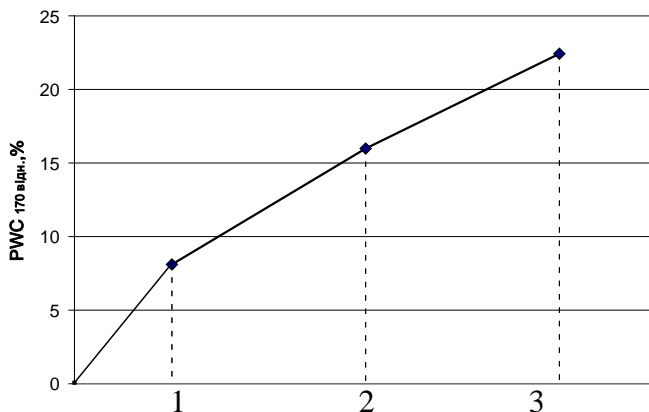
рівня (рис. 8, 9). Через 32 тижнів занять середні величини абсолютних та відносних показників  $PWC_{170}$  та  $VO_{2\max}$  значно збільшилися. Середня величина абсолютного показника  $PWC_{170}$  за цей період занять зросла на 20% ( $P < 0,01$ ),  $VO_{2\max}$  на 9,61% ( $P < 0,01$ ).

Таблиця 11

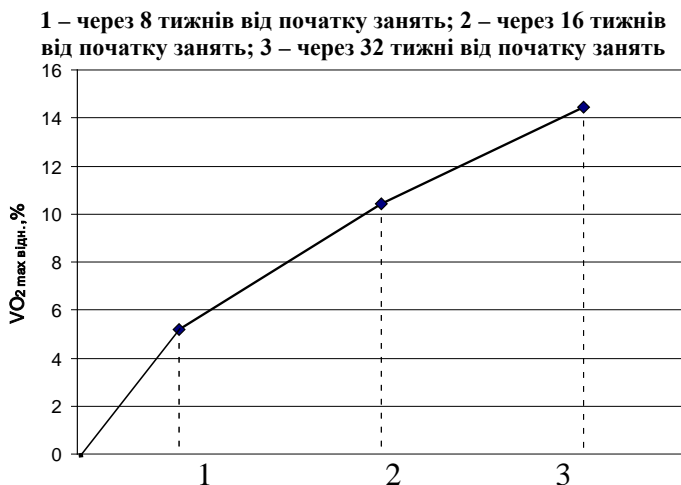
**Вплив занять в анаеробному режимі енергозабезпечення (за модулем IV) на аеробну та анаеробну (лактатну) продуктивність дівчат з порушенням постави ( $n=13$ )**

Показники	Середня величина, $X \pm t$			
	до початку занять	через 8 тижнів	через 16 тижнів	через 32 тижнів
$PWC_{170}$ , КГМ ХВ <sup>1</sup>	674,1 $\pm 30,74$	707,29 $\pm 32,99$	760,37 $\pm 34,55$	808,95 $\pm 35^{**}$
$PWC_{170}$ , КГМ · ХВ <sup>-1</sup> · КГ <sup>-1</sup>	10,73 $\pm 0,15$	11,42 $\pm 0,14^{**}$	12,36 $\pm 0,14^{***}$	13,23 $\pm 0,16^{***}$
$VO_{2\max}$ , МЛ · ХВ <sup>1</sup>	2385,98 $\pm 52,25$	2442,4 $\pm 56,07$	2532,63 $\pm 58,73$	2615,21 $\pm 59,5^{**}$
$VO_{2\max}$ , МЛ · ХВ <sup>-1</sup> · КГ <sup>-1</sup>	38,25 $\pm 0,81$	39,72 $\pm 0,77$	41,47 $\pm 0,58^{**}$	43,06 $\pm 0,85^{**}$
МКЗМР, КГМ ХВ <sup>1</sup>	1137,51 $\pm 60,69$	1201,51 $\pm 59,13$	1247,81 $\pm 63,86$	1293,94 $\pm 63,97$
МКЗМР, КГМ · ХВ <sup>-1</sup> · КГ <sup>-1</sup>	18,15 $\pm 0,87$	19,47 $\pm 0,8$	20,33 $\pm 0,84$	21,19 $\pm 0,77$
Маса тіла, КГ	62,77 $\pm 2,51$	61,85 $\pm 1,76$	61,46 $\pm 2,51$	61,08 $\pm 2,34$

Примітка: вірогідність відмінності показника відносно вихідних даних: \*\* –  $P < 0,01$ ; \*\*\* –  $P < 0,001$



**Рис. 8. Динаміка змін середньої величини  $PWC_{170}$  відносно вихідних даних, у % відносно вихідного рівня: під впливом занять за модулем IV дівчат, у % відносно вихідного рівня:**



**Рис. 9.** Динаміка змін середньої величини  $VO_2 \text{ max}$  відн. під впливом занять за модулем IV у дівчат, у % відносно вихідного рівня: 1 – через 8 тижнів від початку занять; 2 – через 16 тижнів від початку занять; 3 – через 32 тижні від початку занять

Відносні показники  $PWC_{170}$  та  $VO_2 \text{ max}$  зросли відповідно на 23% ( $P < 0,01$ ) та 12,58% ( $P < 0,01$ ).

У результаті стимуляції анаеробних процесів енергозабезпечення у юнаків та дівчат, які займалися за відповідними модулями (III та IV), відбулося швидке зростання показників  $PWC_{170}$  і  $VO_{2\text{max}}$  незалежно від статі. Варто зазначити, що, на відміну від юнаків, у дівчат середні показники анаеробної (лактатної) продуктивності за показником МКЗМР вірогідно не змінились.

## ВИСНОВКИ

Серед науковців відсутня єдність думок стосовно поширеності порушення постави серед студентів закладів вищої освіти. Значна поширеність порушення постави серед студентської молоді зумовлена недостатнім рівнем організаційної роботи у закладах вищої освіти, відсутністю чітких науково-методичних рекомендацій з фізичного виховання, низькою мотивацією до занять фізичною культурою через незадовільне формування потреби до рухової активності. Негативний вплив порушення постави проявляється не лише погіршенням функцій опорно-рухового апарату, але й зниженням фізичної та функціональної підготовленості студентів.

Запропонована програма проводилася відповідно до критеріїв ефективності. У студентів зі сколіотичною поставою, які займалися за аеробним та анаеробним модулями, відбулися позитивні зміни у рівні стану біогеометричного профілю постави. Так, серед студентів, які займалися за аеробним модулем, 16,8% студентів перейшли на середній рівень і 8,4% – на високий, у студенток 10% перейшли на середній рівень. Серед студентів, які займалися анаеробним модулем, спостерігались такі зміни: 12,5% студентів перейшли на середній рівень і 12,5% – на високий, а у студенток 15,4% – перейшли на середній рівень та 7,7% – на високий. У студентів, які займалися за типовою програмою закладів вищої освіти, спостерігалось погіршення, яке проявлялось у зниженні рівня стану біогеометричного профілю постави.

Фізичні навантаження із застосуванням модулів в аеробному режимі енергозабезпечення позитивно впливають на фізичну підготовленість студентів з порушенням постави незалежно від статі. У юнаків через 16 тижнів від початку занять за модулем I покращились показники загальної витривалості, швидкісної витривалості, силової статичної витривалості м'язів спини та сідничних м'язів. Заняття в такому режимі у дівчат також позитивно впливають на розвиток вищевказаних рухових якостей, окрім швидкісної витривалості. У юнаків відносний показник  $VO_{2max}$  зріс через 16 тижнів на 4,48% ( $p < 0,05$ ), а у дівчат – через 32 тижні на 6,84% ( $p < 0,05$ ). Рівень аеробної продуктивності за критеріями Я.П. Пярната у юнаків до початку експерименту відповідав «низькому», а після завершення – «нижче посереднього». У дівчат рівень аеробної продуктивності до початку і після завершення формувального експерименту відповідав рівню «відмінно».

## **АНОТАЦІЯ**

Для корекції функціональної підготовленості студентів з порушенням постави доцільно застосовувати фізичні вправи в аеробному і анаеробному (змішаному) режимах енергозабезпечення. Стимуляція анаеробних процесів енергозабезпечення під час занять зі студентами, які мають порушення постави, незалежно від статі, вірогідно покращує потужність анаеробних (лактатних) процесів енергозабезпечення за показниками максимального споживання кисню та аеробних процесів енергозабезпечення (за показниками МКЗМР). У студенток під впливом занять у змішаному режимі енергозабезпечення через 8 тижнів середні значення  $VO_{2max}$  відн. зросли на 6,59%, а у студентів – на 7,38% ( $p < 0,05$ ). Через 8 тижнів від початку занять цей показник порівняно з вихідними значеннями зріс у дівчат на 13,26%, а у юнаків – на 16,86%.

До початку занять рівень аеробної продуктивності за критеріями Я.П. Пярната у досліджуваних дівчат був «відмінний», тоді як у юнаків – «нижче посереднього».

У студенток рівень аеробної продуктивності не змінився протягом усього періоду формувального експерименту і відповідав «відмінному», а у студентів через 16 тижнів покращився до «посереднього». Заняття сприяли підвищенню анаеробної продуктивності організму юнаків за показниками максимальної кількості зовнішньої механічної роботи за одну хвилину (МКЗМР), яка характеризує анаеробні (лактатні) можливості організму.

Ключові слова: фізична працездатність, студенти, постава, аеробні навантаження.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Альошина А., Колос М. Корекція функціональних порушень опорно-рухового апарату студентів у процесі фізичного виховання. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві* : зб. наук. пр. Східноєвроп. нац. ун-ту ім. Лесі Українки / уклад. А.В. Цьось, С.П. Козіброцький. Луцьк : Східноєвроп. нац. ун-т ім. Лесі Українки, 2015. № 4(32). С. 52–56.
2. Апанасенко Г.Л. О возможности количественной оценки здоровья человека. *Гигиена и санитария*. 1985. № 6. С. 55–58.
3. Дудко М.В. Характеристика состояния биометрического профиля осанки и физической подготовленности студентов в процессе физического воспитания. *Физическое воспитание студентов*. 2015. 0;4. С. 30–35
4. Кашуба В.А., Носова Н.Л., Дудко М.В., Одноралова Н.А. Визуальный скрининг биометрического профиля осанки студентов в процессе физического воспитания. *Сучасні біомеханічні та інформаційні технології у фізичному вихованні і спорті : матеріали III Всеукр. електронної конф.* : (Київ, 18 червня 2015 р.). Київ : НУФВСУ, 2015. С. 72–76.
5. Кашуба В.А., Футорный С.М., Андреева Г.В., Рудницкий А.В. Скрининг показателей физического здоровья студентов в процессе физического воспитания. Теория и методика физ. культуры. Алматы, № 4. С. 65–74.
6. Куц-Бурдейна О. Вплив бігових навантажень на функціональну підготовленість студенток з порушенням постави / Олександра Куц-Бурдейна, Юрій Фурман. *Спортивна наука України*. 2017. № 1(77). С. 38–42.
7. Лопаський С.В., Випасняк І.П., Вінтоняк О.В. Аналіз корекційно-профілактичних технологій, використовуваних у процесі фізичного виховання студентів з функціональними порушеннями

опорно-рухового апарату. *Вісник Прикарпатського університету. Серія : Фізична культура*. 2016. Вип. 23. С. 3–11.

8. Мартынюк О.А. Обоснование технологии мониторинга пространственной организации тела студентов в процессе физического воспитания. *Фізичне виховання, спорт і культура здоров'я у сучасному суспільстві*. Луцьк : Волин, нац. ун-т ім. Л. Українки, 2009. № 4(8). С. 49–53.

9. Пярнат Я.П. Возрастно-половые стандарты (10–50 лет) аэробной способности человека : автореф. дис.... д-ра мед. Паук : 03.00.13 / Центральный гос. ин-т. физ. к-ры. Москва, 1983, 44 с.

10. Скрининг показателей физического здоровья студентов в процессе физического воспитания / В.А. Кашуба, С.М. Футорный, Е.В. Андреева, А.В. Рудницкий. *Теория и методика физ. культуры*. Алматы, 2012. № 4. С. 65–74.

11. Футорний С.М. Теоретико-методичні основи інноваційних технологій формування здорового способу життя студентів в процесі фізичного виховання : автореф. дис. на здобуття наук, ступеня д-ра наук з фіз. виховання і спорту : спец. 24.00.02 «Фізична культура, фізичне виховання різних груп населення». Київ, 2015. 43 с.

**Information about author:**

**Kuts-Burdeina O. O.,**

Candidate of Training and Sport,

Vinnitsia Institute

of the Open International University of Human Development “Ukraine”

23-a, Khmelnytske shose str., Vinnitsa, 21000, Ukraine

**STRUCTURAL MANIFESTATIONS OF ER-STRESS,  
APOPTOSIS AND NECROSIS IN ENDOTHELIOCYTES  
OF NEPHRON HEMOCAPILLARIES IN EXPERIMENTAL BURN  
DISEASE IN RATS UNDER CONDITIONS OF INFUSION  
OF DIFFERENT DETOXICATION SOLUTIONS**

**Lakhtadyr T. V.**

**INTRODUCTION**

It is widely accepted that the leading factors of burn disease are endogenous intoxication, dyscirculatory hypoxia and histotoxic ischemia<sup>1</sup>, therefore, in the treatment of burn disease (caused by severe burn injuries), use intravenous detoxification of infusion to prevent the development of severe toxic, hypoxic and reperfusion damage to cells and tissues, the effectiveness of which is the subject of clinical<sup>2</sup>, and experimental studies<sup>3</sup>.

---

<sup>1</sup> Keck, M., Herdon, D. & Komolz, L.-P. (2009). Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr*, 159, 327–336. doi: 10.1136/bmj.328.7453.1427.

<sup>2</sup> Bunn, F., Alderson, P., Hawkins, V. (2012). Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, 30–34. doi: 10.3389/14651858.CD001319.pub5. Can Ince, Koray Yuruk, Emre Almac. (2007). Hydroxyethyl starch solution and their effect on the microcirculation and tissue oxygenation. *Transfusion Alternative in Transfusion Medicine*, 9(3), 164–172. doi: 10.1111/j.1778-428X.2007.00076.x. Davidson, I.J. (2011). Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol*, 23(9), 721–738. DOI: 10.1017/S0265021506000639. Groeneveld, A.B., Navickis, R.J. & Wilkes, M.M. (2011). Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg*, 253(3), 470–483. doi: 10.1097/SLA.0b013e318202ff00. Hartog, C.S., Kohl, M., Reinhart, K. (2011). A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg*, 16, 635–645. doi: 10.1213/ANE.0b013e31820ad607. Huai-Wu, He (2017). Colloids and the Microcirculation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5): 1. doi: 10.1213/ANE.0000000000002620. Kruer, R.M., Ensor, C.R. (2012). Colloids in the intensive care unit. *Ann J Syst Pharm*, 69(19), 1635–1642. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997116>. Mohanan, M., Rajan, S., Kesavan, R., Mohamed, Z.U., Ramaiyar, S.K., & Sumar, L. (2019). Evaluation of renal function with administration of 6% hydroxyethyl starch and 4% gelatin in major abdominal surgeries: a pilot study. *Anesth Essays Res*. 2019 Apr-Jun, 13(2), 219–224. doi:10.4103/aer.AER\_25\_. Mutter, T.C., Ruth, C.A., & Dart, A.B., (2013). Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 23, (7), CD007594, doi: 10.1002/14651858.CD007594.pub3.

<sup>3</sup> Cherkasov, E.V., Gunas, I.V., Chereshtnyuk, I.L., & Lysenko, D.A. (2012). Features of thymus cells cycle in rats after burn lesion of a skin. *Ukrainian morphological almanac*, T. 2, № 3, 109–113. URL : <https://dspace.vnu.edu.ua/123456789/580>. Dzevluska, I.V., Kovalchuk,



It has been recognized<sup>4</sup> that the main purpose of infusion therapy is not only detoxification but also maintenance of systemic circulation, restoration of tissue perfusion, delivery of oxygen to tissues and optimization of the hemomicrocirculation system, at the level of which oxygen transfer takes place. To this end, different types of crystalloid and colloidal solutions are used. Ongoing discussions on the use of colloidal and crystalloid solutions have now shifted to the debate over the optimal type of colloidal solutions to which hydroxyethyl starch based solutions of different generations are attributed<sup>5</sup>, but even where they continue to be debated about the presence or absence of nephrotoxic effects of hydroxyethyl starch<sup>6</sup>. This issue is now

---

O.I., Cherkasov, E.V., Majewski, O.Ye., Shevchuk, Yu.G., Pastukhova, V.A., & Kyselova, T.M. (2018). Influence of lactoproteinum solutoin with sorbitol on dna content of cells of endocrine glands on the background of skin burn in rats. *World of medicine and biology*, 2(64), 033–039. doi: 10.26724/2079-8334-2018-2-64-33-39. Gavryluk, A.O., Galunko, G.M., Cheresniuk, I.I., Tikholaz, V.O., Cherkasov, E.V., Dzevulska, I.V., & Kovalchuk O.I. (2018). Indicators cell cycle and DNA fragmentation in cells of small intestine mucosa 14, 21 and 30 days after skin burns on the background of preliminary infusion of solution lactoprotein with sorbitol or HAES-LX5%. *World of Medicine and Biology*, 1(63), 104–108. doi: 10.26724/2079-8334-2017-4-62-104-108. Gunas, I.V., Guminskiy, Yu.I., Ocheretna, N.P., Lysenko, D.A., Kovalchuk, O.I., Dzevulska, I.V., & Cherkasov E.V. (2018). Indicators cell cycle and dna fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution. *World of Medicine and Biology*, 1(63), 116–120. doi: 10.26.724/2079-8334-2018-1-63-116-120. Kovalchuk, O., Cherkasov, E., Dzevulska, I., Raminsky, R., Korsak, A., & Sokurenko, L. (2017). Dynamics of morphological changes of rats adenohypophysis in burn disease. *Georgian Medical News*, 01 Sep 2017(270), 104–108. PMID:28972493. Lachtadyr, T.V. (2019). Structural changes of the rat kidney cortical substance in the long-term period after burn injury of the skin under conditions of HAES-LX\_5% infusion. *Emergency Medicine*, 5(100), 96–100. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.100.2019.177023>. Lachtadyr, T.V., (2017). Structural changes of rats renal cortex in late period of skin burn injury under the conditions of the infusion by lactoprotein with sorbitol. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, № 28, 81–87. Retrieved from <https://bba-journal.com/index.php/journal/article/view/237>.

<sup>4</sup> Can Ince, Koray Yuruk, Emre Almac. (2007). Hydroxyethyl starch solution and their effect on the microcirculation and tissue oxygenatoin. *Transfusion Alternative in Transfusion Medicine*, 9(3), 164–172. doi: 10.1111/j.1778-428X.2007.00076.x. Huai-Wu, He (2017). Colloids and the Microcirculation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5): 1. doi: 10.1213/ANE.0000000000002620.

<sup>5</sup> Can Ince, Koray Yuruk, Emre Almac. (2007). Hydroxyethyl starch solution and their effect on the microcirculation and tissue oxygenatoin. *Transfusion Alternative in Transfusion Medicine*, 9(3), 164–172. doi: 10.1111/j.1778-428X.2007.00076.x.

<sup>6</sup> Can Ince, Koray Yuruk, Emre Almac. (2007). Hydroxyethyl starch solution and their effect on the microcirculation and tissue oxygenatoin. *Transfusion Alternative in Transfusion Medicine*, 9(3), 164–172. doi: 10.1111/j.1778-428X.2007.00076.x. Groeneveld, A.B., Navickis, R.J. & Wilkes, M.M. (2011). Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg*, 253(3), 470–483. doi: 10.1097/SLA.0b013e318202ff00. Hartog, C.S., Kohl, M., Reinhart, K. (2011). A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in

relevant to the study of the effects of various toxicants that cause renal cell death and renal dysfunction<sup>7</sup>.

This issue is now relevant to the study of the effects of various toxicants that cause renal cell death and renal dysfunction<sup>8</sup>. Determination of the mechanisms of reactive and destructive changes of kidney cells under the action of toxicants and factors of various diseases led to the revision of many aspects of the problem of nephrotoxic damage of the kidney and involvement in this process of changes of hemomicrocirculation, stress of endoplasmic reticulum (ER-stress) in cells, necrosis, apoptosis, autophagy<sup>9</sup>. Meanwhile, the study of molecular and cellular manifestations of ER-stress, apoptosis, and necrosis in endothelial cells of nephrons hemocapillaries in burn disease under conditions of infusion of various detoxification solutions has not been the subject of special studies until recently.

*The aim of this study* is to study the structural manifestations of ER-stress, apoptosis and necrosis in endotheliocytes of nephrons hemocapillaries

---

resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg*, 16, 635–645. doi: 10.1213/ANE.0b013e31820ad607. Kansir, A.S., Johansen, J.K. & Pedersen, E.B. (2015). The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arteriolar blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 120(3), 608–618. doi: 10.1213/ANE.0000000000000596. Mohanan, M., Rajan, S., Kesavan, R., Mohamed, Z.U., Ramaiyar, S.K., & Jumar, L. (2019). Evaluation of renal function with administration of 6% hydroxyethyl starch and 4% gelatin in major abdominal surgeries: a pilot study. *Anesth Essays Res*. 2019 Apr-Jun, 13(2), 219–224. doi:10.4103/aer.AER\_25\_. Mutter, T.C., Ruth, C.A., & Dart, A.B., (2013). Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 23, (7), CD007594, doi: 10.1002/14651858.CD007594.pub3. Weiskopf, R.B. (2015). Lack nephrotoxicity of hydroxyethyl starch 130/0.4 when used in surgery. *Anesthesiology*, 123(2), 482–483. doi: 10.1097/ALN.0000000000000719.

<sup>7</sup> Lillie Marie, A., Barnett, B.S., Brain, S., Cummings, Ph, D. (2018). Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Toxicity. *Seminars in Nephrology*, 39(2), 141–151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.12.004>.

<sup>8</sup> Lillie Marie, A., Barnett, B.S., Brain, S., Cummings, Ph, D. (2018). Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Toxicity. *Seminars in Nephrology*, 39(2), 141–151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.12.004>.

<sup>9</sup> Cybulsky, A.V. (2017). Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol*, 13(11), 681–696. doi: 10.1038/nrneph.2017.129. Gallazzini, V., Pallet, N. (2018). Endoplasmic reticulum stress and kidney dysfunction. *Biol Cell*, 110(9), 205–216. doi: 10.1111/boc.201800019. Kaushal, G.P., Shan, S.V. (2016). Autophagy in acute kidney injury. *Kidney Int*, 89(4), 779–791. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.021. Lillie Marie, A., Barnett, B.S., Brain, S., Cummings, Ph, D. (2018). Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Toxicity. *Seminars in Nephrology*, 39(2), 141–151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.12.004>. Pickles, S., Vigie, P., & Youle R.J. (2018). Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol*. 2018 Feb 19, 28(4), R170-R185. doi:10.1016/j.cub.2018.01.004. Taniguchi, M., Yoshida, H. (2015). Endoplasmic reticulum stress in kidney function and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24(4), 345–350. doi: 10.1097/MNH.0000000000000141.

in experimental burn disease in rats under the influence of infusion: a typical isotonic crystalloid solution (0.9% NaCl solution), complex protein-salt hyperosmolar solution (lactoprotein with sorbitol) and the recently developed hydroxyethyl starch of the third generation colloidal-hyperosmolar solution HAES-LX-5%.

### **1. Modeling of a burn injury**

**Materials and methods of research.** Structural manifestations of ER-stress, apoptosis and necrosis in endothelial cells of nephron hemocapillaries in burn disease in rats under the influence of infusion of various detoxification solutions, namely: 0.9% NaCl solution, lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5% was performed 105 white male rats weighing 155-160 grams.

Detention in vivarium and all manipulations with rats were carried out in full compliance with the provisions of the “General Ethical Principles for Animal Experiments”, approved by the First National Congress on Bioethics (Kyiv, 2001), with strict compliance with the recommendations of the “European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for experimental and other scientific purposes” (Concil of Europe, Strasburg, 1986).

The experimental rats were divided into 7 groups (15 animals each): group I – intact rats; Group II, III and IV – rats without implementation of burn disease, which was performed separately intravenous infusion of 0.9% NaCl solution, lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5% at a dose of 10 ml / kg; Group V, VI and VII are rats with burn disease, which under the same scheme was an intravenous infusion of the test solutions.

For the simulation of burn disease, an experimental burn skin injury was performed by pressing four heated copper plates (two plates on each side, an area of each 13.86 cm<sup>2</sup>), held for 6 minutes in water, for 10 seconds to shave the shaved lateral surfaces of the rat. constant 100C°. To determine the extent of injury in burn skin injury, we used the severity index of the injury, which takes into account the parameters of the area and depth of burns, as well as the total skin area of the burn. The calculation data show that burn injury of the skin covered 21-23% of the surface of the animal's body, which is quite sufficient for the formation of burns of II-III degree, the development of burn shock of moderate severity and the initiation of burn disease of the kidneys.

Intravenous infusion of solutions at a dose of 10 ml / kg was performed for 5 minutes in a vena cava after the catheter was inserted under aseptic conditions through the femoral vein. The course of infusion therapy lasted 7 days (the first intravenous infusion was performed 1 hour after the burn injury of the skin, the subsequent injections were carried out once a day). Burning of the skin, catheterization of the main vessels was performed under anesthesia caused by intraperitoneal injection of propofol at a dose of 60 mg / kg.

The material was obtained from rats for morphological examination of the kidneys under deep thiopental intraperitoneal anesthesia 14, 21, and 30 days after burn injury. For histological and electron microscopic examinations, the extracted biopsies were processed according to the conventional method. Hemotoxylin-eosin stained histological drugs were examined on a microscope Olympus BX51. Ultra-thin sections were made using LKB-3 ultramicrotome (Sweden), contrasted on copper support meshes with uranyl acetate and lead citrate of Reynolds. Electron microscopic examination was performed using a PEM-125K electron microscope.

## **2. Detoxification effect of infusion solutions n the cortical substance of rat kidneys**

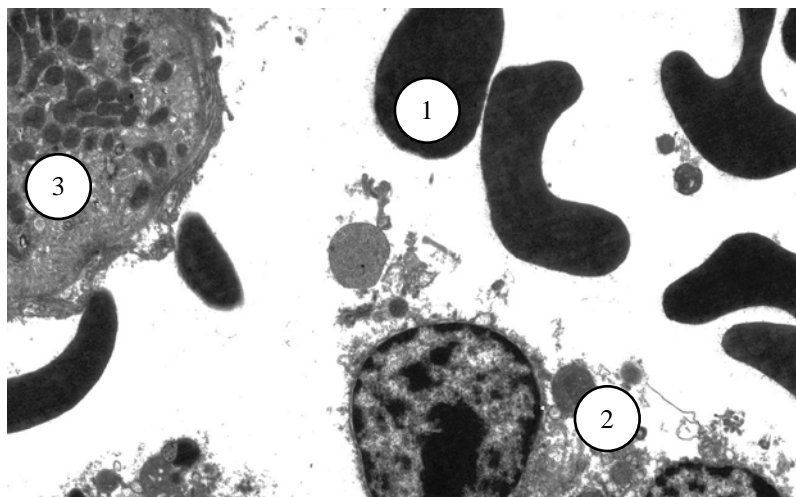
The study showed that burn injury of the skin and the resulting burn disease lead to significant structural changes hemocapillaries of the vascular glomeruli (component of the filtration apparatus) and hemocapillaries of the peretubular vascular mesh (component of reabsorption apparatus) of nephrons after 14, 21 and 30 days (in stages of late toxemia and septicotoxemia of burn disease, manifestations of which were largely offset by timely infusion therapy). During this period of time, the process of destruction and structural restructuring in the nephrons of experimental burned rats does not fade but is only modified.

It is established that after 14 days after burn injury of the skin, with the infusion of 0.9% NaCl solution (rats of group V), manifestations of mosaic reactive and destructive changes of the walls of blood vessels, stroma and parenchyma of the kidney are recorded. The dilatation and / or collapse of the blood-filled and / or hollow lumens of the vessels of the peritubular circulatory mesh and hemocapillaries of the vascular glomerulus were detected. The phenomena of interstitial edema and diapedesis of erythrocytes are observed. The partial destruction of the vascular wall of the hemocapillaries is recorded, as well as the formation of paravasal edema, hemorrhages, lympho-leukocyte infiltrates.

After 21 days of observation in the cortical substance of the kidneys of rats of group V revealed interstitial edema, which has mainly perivascular localization. Deformation and destruction of the granular endoplasmic reticulum, vacuolization of the cytoplasm and partial detachment of endothelial cells of the peritubular hemocapillaries are observed. Sometimes subtotal or even total destruction of the wall of single peritubular hemocapillaries is followed, followed by the formation of paravasal hemorrhages.

The lumen of most peritubular blood vessels is filled with malignant red blood cells. The presence of peritubular blood vessels with a ruptured wall and paravasal interstitial hemorrhages is combined with the appearance of hemolyzed erythrocytes and cellular detritus in the lumen of the nephron

tubules with the damaged wall. In the area of hemorrhage among the erythrocytes are the remains of the destroyed cells (Fig. 1), so it is difficult, in most cases, to determine the degree of damage to the wall of the localized peritubular blood vessels in this area.

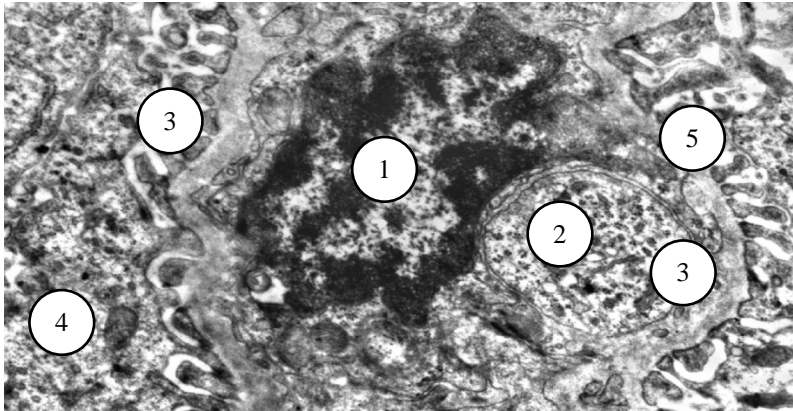


**Fig. 1. The area of hemorrhage in the cortical substance of the kidney of the rat after 21 days after burn injury of the skin with the introduction of 0.9% solution .NaCl. 1 – erythrocyte; 2 – cell detritus; 3 - cytoplasm of nephron tubule epitheliocyte. Electronic micrograph. Coll. 20000**

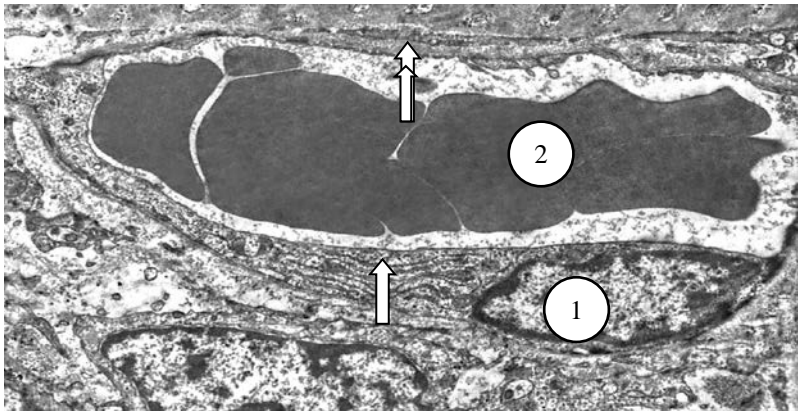
Attention is drawn to the hemocapillaries of the vascular glomerulus, the endothelial coating of which is locally completely disintegrated due to apoptosis (anoikis) of endothelial cells. The lumen of such microvessels is fouled by apoptotic altered endothelial cells that have completely or partially lost contact with the basement membrane. The nucleoplasm and cytoplasm in such apoptotic endothelial cells are condensed, the nuclear membrane is in many places invaginated, chromatin in a state of marginal aggregation (Fig. 2).

Under the conditions of intravenous infusion of lactoprotein with sorbitol (VI group rats), 14 days after the burn skin injury, the hemocapillaries of the peritubular vascular mesh of the nephrons are structurally preserved. The endothelial cells of these hemocapillaries are characterized by the zonation of the cytoplasm, which arises due to the organelle hypertrophy of the protein-synthesizing apparatus. In particular, hypertrophied, long, branched, but prone to parallel placement relative to each other, expanded and filled with small-globular contents of the tubules of granular endoplasmic reticulum are localized in the adjacent to the nucleus, elongated and thickened area of the organelles. The peripheral, refined area of fenestra

localization is also long and usually contralateral to the nuclear zone of the endothelial cytoplasmic organelles (Fig. 3).



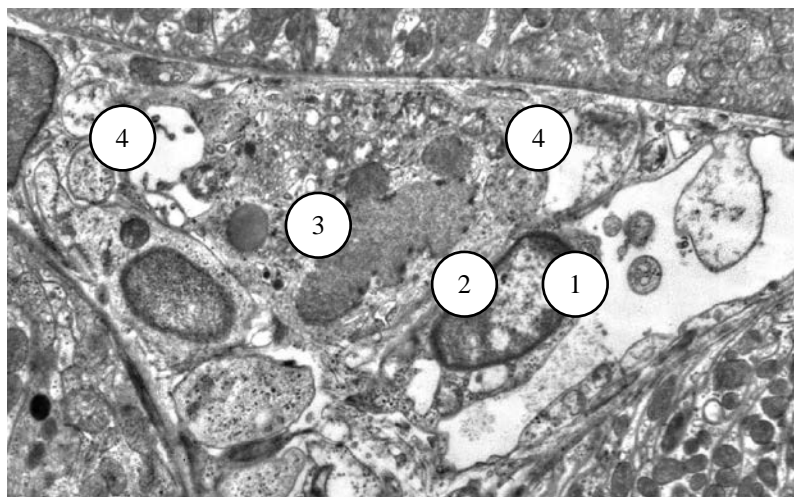
**Fig. 2. Hemocapillary of the vascular glomerulus with disintegrated endothelial coating in the cortical substance of the rat kidney 21 days after burn injury of the skin with the introduction of 0.9% NaCl solution. 1 – nucleus of apoptotic endothelial cell; 2 – apoptotic body; 3 – basement membrane; 4 – cytotrachea; 5 – podocyte cytopodia. Electronic micrograph Coll. 35000**



**Fig. 3. Hypertrophy of the parallel tubules of the granular endoplasmic reticulum (marked by a single arrow) in the cytoplasm of the endothelial cell of the peritubular vascular mesh capillary in the cortical substance of the rat kidney 14 days after burn injury under conditions of lactation. The double arrow indicates the localization zone of the fenestra in the endothelial cell. 1 – endothelial cell nucleus; 2 – sweetened erythrocytes in the vascular lumen. Electronic micrograph. Coll. 10000**

Electron microscopic examination of the cortical substance of kidneys of animals of group VI 14 days after burn injury of the skin showed that changes in all components of the filtration barrier occur in the kidney clobodies, but they are less pronounced than in rats, which were administered 0.9% NaCl solution. The enlargement of the lumens of hemocapillaries of the vascular glomerulus and their moderate blood flow were noted. In the nuclear zone, the cytoplasm of endothelial cells looks swollen, vacuolated and enlightened, but a clear fenestration of the cytoplasmic regions remains.

In some peritubular areas (Fig. 4.), signs of interstitial edema (in the form of enlightenment of the main amorphous substance) are noted, as well as intracellular edema, autophagic changes, vacuolation, necrosis of the interstitial cells and individual endothelial cells. Vacuolization and intracellular edema of hemocapillary endothelial cells is also observed without concomitant signs of perivascular edema and is the result of the vacuolar transformation of the tubules of the granular endoplasmic reticulum, whose membranes lose their attached ribosomes. This is combined with manifestations of hemomicrocirculatory disorders.



**Fig. 4. Intracellular edema and vacuolation of endothelial cells of the peritubular hemocapillary in the cortical substance of the rat kidney 21 days after burn injury of the skin under the conditions of the introduction of lactoprotein with sorbitol. 1 – lumen of the peritubular hemocapillary; 2 – nucleus of vacuolated endothelial cell; 3 – the nucleus of the interstitial cell with signs of staged microautophagy; 4 – large autophagic vacuole. Electronic micrograph. Coll. 25000**

The results of the morphological study of the structural components of the crustal substance of the kidneys 30 days after burn injury of the skin of group VI, indicate their high safety. Perivascular edema is insignificant, hemocapillaries of the peritubular mesh are partially dilated and filled with blood. In the cortical substance there are hypertrophied renal little bodies, some have small sizes. The hemocapillaries of the vascular glomerulus in the enlarged kidney bodies are located tightly and filled with blood. Apoptotic (anoikotic) changes of endothelial cells are noted in the hemocapillaries of vascular glomeruli, but most of the renal little bodies in ultrastructure are similar to those in the kidney of control rats.

Morphological examination of the kidneys of Group VII rats at 14 and 21 days after burn injury of the skin showed that the introduction of HAES-LX-5% solution prevents the development of destructive changes in nephrons.

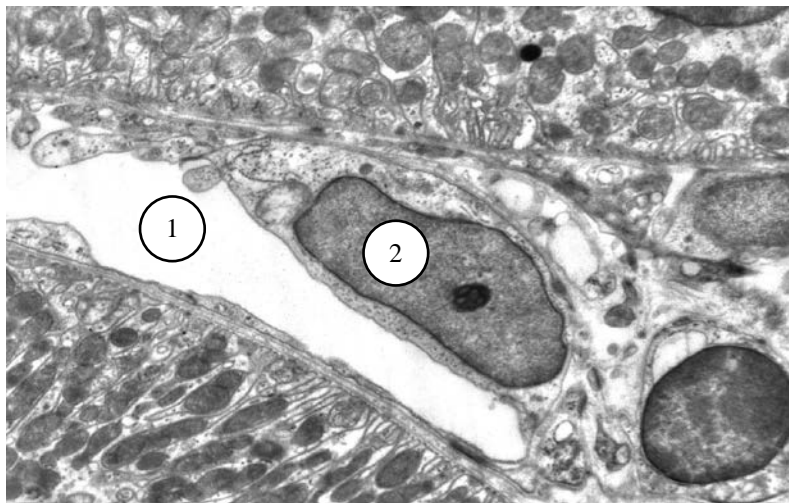
21 days after burn injury in the kidney of rats VII group, the lumen of the hemocapillaries of the vascular glomerulus is predominantly enlarged; sometimes it is filled with remnants of cellular detritus. The wall of peritubular hemocapillaries is well preserved and their lumen is usually widened (Fig. 5). The endothelial cells of the hemocapillaries are characterized by the presence of structural features of increased synthetic activity, as evidenced by the presence of mitochondria with well-preserved matrix and cristas, enlarged tubules of granular endoplasmic reticulum and cisterns of the Golgi complex, a considerable number of ribosomes and polysoms. Fenesters and pinocytotic vesicles involved in transendothelial transport of substances almost completely fill the peripheral compartments of endothelial cells (that is, endothelial cells of peritubular hemocapillaries show signs of increased functional activity).

Morphological study of the kidneys of group VII rats with burn skin injury under the conditions of administration of HAES-LX-5% after 30 days of the experiment allowed sometimes to detect areas of cortex substance that do not differ from those in control (without burn) animals. Cytoplasm of endothelial cells gemo-capillaries of the peretubular vascular mesh and vascular glomeruli of moderate electron density. No signs of swelling or separation of cytoplasmic parts into the lumen of the hemocapillary were detected. The prevalence and relative location of mitochondria, ribosomes, polys, tubules of granular endoplasmic reticulum and Golgi complex testify to their coordinated functioning.

Summarizing the findings, it should be noted that we have studied and compared the effects of different infusion solutions on the structure of endothelial cells of nephrons hemocapillaries of rats with burn disease: a typical crystalloid and hyperosmolar colloidal solutions. Structural changes of hemocapillaries that ensure the functioning of the filtration and reabsorption apparatus of the kidneys under these conditions differed in the severity of the



destructive and reparative processes (which is a manifestation of the protective and therapeutic effects of solutions). The success of the positive effects of infusion solutions is largely determined not only by their osmolarity, but also by the physicochemical characteristics of their components (which was planned when designing these drugs by the developers).



**Fig. 5. Good preservation of the peritubular hemocapillary wall structures and adjacent sections of the nephron canal wall in the cortical substance of the rat kidney 21 days after burn injury of the skin under the conditions of HAES-LX-5% administration. 1 – the lumen of the peritubular hemocapillary; 2 – the nucleus of the endothelial cell.  
Electronic micrograph. Coll. 15000**

Due to hyperosmolarity, lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5% have been shown to cause excess fluid (resulting from an inflammatory response to burn skin injury) from the intracellular sector to the vascular bed. It improves hemomicrocirculation and renal perfusion, which is morphologically attested and histo-physiologically substantiated when performing this study.

The peculiarity of lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5% is determined by the presence of both colloidal and crystalloid components in their composition. The colloidal portion of lactoprotein with sorbitol is donor albumin. Due to the hyperosmolarity of lactoprotein with sorbitol, which is 1020 mosmol / l, there is a dehydration of tissues, movement of water into the vascular bed, decrease in blood viscosity, improvement of tissue blood supply. The colloidal component of HAES-LX-5% is 5%

hydroxyethyl starch 130 / 0.4, which belongs to the group of tetrachromal and has an osmolarity of 890 mSmol / l, which is three times the osmolarity of 0.9% NaCl solution.

It is clear that in conditions of burn disease, the histo-physiological state of nephrons depends on the dynamics of the renal blood flow rate (which "turns on / off" certain nephrons in a certain order). The rate of renal blood flow depends on changes in central hemodynamics and a whole set of other factors of burn disease<sup>10</sup>. Thus, the revealed mosaic of structural reactions of endothelial cells of the hemocapillaries of the crustal substance of the kidneys is due both to the features of the coordinated functioning of the nephron system in the normal state, and to the discoordination of its loading under conditions of burn disease and infusion of applied dintoxication solutions.

Studies have shown the absolute positive benefits of intravenous infusion of colloidal-hyperosmolar solutions over infusion of isotonic solution, which is 0.9% NaCl solution. There are also differences in the influence on the structure of the bark substance of the kidneys of burned rats of lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5%.

The most vulnerable organelle of endothelial cells of nephron hemocapillaries in burn disease and detoxification therapy is found to be a granular endoplasmic reticulum. According to current ideas<sup>11</sup>, the granular endoplasmic reticulum is a membrane network that extends throughout the cytoplasm of the cell and is adjacent to the nuclear envelope. It is a site of protein synthesis and transport, its assembly and folding, protein degradation, lipid and steroid synthesis, carbohydrate metabolism and calcium storage. The granular endoplasmic reticulum consists of functional subdomains that have a unique biophysical structure that requires coordination in response to changes in the intracellular environment. Proteins are synthesized in ribosomes that attach to the tubular membranes of the granular endoplasmic reticulum. Once inside the tubules of the granular endoplasmic reticulum, the proteins undergo post-translational modification and acquire their correct three-dimensional shape (collapsed). Excessive increase in protein synthesis can lead to overloading of mechanisms of protein folding in the lumen of the tubules of the granular endoplasmic reticulum, which may result in imbalance of coagulation and accumulation of misfolded (folded) proteins<sup>12</sup>, which causes an enzyme to

---

<sup>10</sup> Keck, M., Herdon, D. & Komolz, L.-P. (2009). Pathophysiology of burns. *Wien Med Wochenschr.* 159, 327–336. doi: 10.1136/bmj.328.7453.1427.

<sup>11</sup> Dianne, S. Schwarz and Michael, D. Blower. (2016). The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci*, 73, 79–94. doi: 10.1007/s00018-015-2052-6.

<sup>12</sup> Adams, C. J., Kopp, M.C., Larburu, N., Nowak, P. R., and Ali, M.M.U. (2019). Structure and Molecular Mechanism of ER Stress Signaling by the Unfolded Protein

stress and stress. reticulum or ER-stress). Misfolded proteins may either remain in the tubules of the granular endoplasmic reticulum or be involved in an ER-associated degradation pathway (ERAD). The recognition of misfolded proteins (which are toxic to the cell) and the subsequent clearance of these aggregates along the ERAD pathway requires careful monitoring, whose attenuation affects cell function. The result of ER-stress is the development of many diseases, including kidney disease<sup>13</sup>.

Recent kidney studies<sup>14</sup> have found that acute kidney injury caused by ischemia-reperfusion leads to the accumulation of unfolded and misfolded proteins in the lumen of the tubules of the granular endoplasmic reticulum and of the development of ER-stress. Under these conditions, prolonged ER-stress activates the apoptotic cell death pathway, eliminating dysfunctional cells. Acute kidney damage is known to be a clinical condition characterized by kidney damage with rapid decline in renal function, leading to high patient mortality and disease prevalence.

According to M. Yan et al.<sup>15</sup>, modulation of ER stress in renal cells can ensure successful implementation of a therapeutic strategy for the treatment of acute renal disease. Acute kidney damage is a major contributor to chronic kidney disease, affecting millions of people worldwide, which is one of the major health care problems<sup>16</sup>. This is why it is now widely accepted that ER stress plays a major role in acute and chronic structural damage to the kidneys, but also promotes cellular adaptation and nephroprotection<sup>17</sup>.

---

Response Signal Activator IRE1. *Front. Mol. Biosci.*, 6, 11. doi: 10.1111/fmolb.2019.00011. Walter, P., and Ron, D. (2011). The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*, 334, 1081–1086. doi: 10.1126/science.1209038. Wang, M., and Kaufman, R.J. (2016). Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*, 529, 326–335. doi: 10.1038/nature17041.

<sup>13</sup> Cybulsky, A.V. (2017). Endoplasmic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol*, 13(11), 681–696. doi: 10.1038/nrneph.2017.129. Taniguchi, M., Yoshida, H. (2015). Endoplasmic reticulum stress in kidney function and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24(4), 345–350. doi: 10.1097/MNH.0000000000000141.

<sup>14</sup> Yan, M., Sho, S., Guo, C., Tang, C., Dong, Z. (2018). Endoplasmic reticulum stress in ischemic and nephrotoxic acute kidney injury. *AnnMed*, 50(5), 381–390. doi: 10.1080/07853890.2018.1489142.

<sup>15</sup> Yan, M., Sho, S., Guo, C., Tang, C., Dong, Z. (2018). Endoplasmic reticulum stress in ischemic and nephrotoxic acute kidney injury. *AnnMed*, 50(5), 381–390. doi: 10.1080/07853890.2018.1489142.

<sup>16</sup> Yan, M., Sho, S., Guo, C., Tang, C., Dong, Z. (2018). Endoplasmic reticulum stress in ischemic and nephrotoxic acute kidney injury. *AnnMed*, 50(5), 381–390. doi: 10.1080/07853890.2018.1489142.

<sup>17</sup> Gallazzini, V., Pallet, N. (2018). Endoplasmic reticulum stress and kidney dysfunction. *Biol Cell*, 110(9), 205–216. doi: 10.1111/boc.201800019. Yan, M., Sho, S., Guo, C., Tang, C., Dong, Z. (2018). Endoplasmic reticulum stress in ischemic and nephrotoxic acute kidney injury. *AnnMed*, 50(5), 381–390. doi: 10.1080/07853890.2018.1489142.

The data obtained to date indicate that the structural underpinnings of ER stress are a key challenge for the development of prophylactic and therapeutic strategies for combating burn endogenous intoxication by intravenous infusion of detoxification solutions. In our previous studies<sup>18</sup>, the role of mitochondria in providing reactive rearrangement of epithelial nephron cells in burn disease was established, as well as a role in this process such a phenomenon as mitophagy<sup>19</sup>. The latest (at the time of publication) literature review<sup>20</sup> on cellular and molecular mechanisms of renal toxicity discusses the role of mitochondria as well as granular endoplasmic reticulum in the signaling pathways of renal cell death, but the role of ER-stress in the regulation death of endothelial cells of kidney hemocapillaries under the action of toxicants remains unaffected by researchers.

It is established that under conditions of development of burn disease (component and factor of which is endogenous intoxication), structural changes of granular endoplasmic reticulum occur in endothelial cells of hemocapillaries of vascular glomeruli and pretubular vascular mesh of nephrons. Under the conditions of the applied detoxification solutions, hypertrophy (expansion of the lumen and the degree of branching) overflows with electron-dense contents of the tubules of the granular endoplasmic reticulum, which, taking into account the scientific literature, indicates the stress of structural mechanisms of protein synthesis and ER-stress creation<sup>21</sup>. The second stage in the development of ER stress is the loss of attachment of most ribosomes to the tubule membranes of the hypertrophied granular endoplasmic reticulum (which may indicate an attempt to restore normal

---

<sup>18</sup> Lachtadyr, T.V. (2019). Structural changes of the rat kidney cortical substance in the long-term period after burn injury of the skin under conditions of HAES-LX\_5% infusion. *Emergency Medicine*, 5(100), 96–100. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.100.2019.177023>. Lachtadyr, T.V., (2017). Structural changes of rats renal cortex in late period of skin burn injury under the conditions of the infusion by lactoprotein with sorbitol. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, №28, 81–87. Retrieved from <https://bba-journal.com/index.php/journal/article/view/237>.

<sup>19</sup> Pickles, S., Vigie, P., & Youle R.J. (2018). Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol*. 2018 Feb 19, 28(4), R170-R185. doi:10.1016/j.cub.2018.01.004.

<sup>20</sup> Lillie Marie, A., Barnett, B.S., Brain, S., Cummings, Ph, D. (2018). Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Toxicity. *Seminars in Nephrology*, 39(2), 141–151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.12.004>.

<sup>21</sup> Adams, C. J., Kopp, M.C., Larburu, N., Nowak, P.R., and Ali, M.M.U. (2019). Structure and Molecular Mechanism of ER Stress Signaling by the Unfolded Protein Response Signal Activator IRE1. *Front. Mol. Biosci*, 6, 11. doi: 10.1111/fmolb.2019.00011. Dianne, S. Schwarz and Michael, D. Blower. (2016). The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci*, 73, 79–94. doi: 10.1007/s00018-015-2052-6. Walter, P., and Ron, D. (2011). The unfolded protein response: from stress pathway to homeostatic regulation. *Science*, 334, 1081–1086. doi: 10.1126/science.1209038.

endothelial cell function by arresting protein translation). Such a scenario of ultrastructural transformation is not a preventer of endothelial cell apoptosis, but a preventer of necrosis. In the worst case scenario of ER stress, the tubules of the granular endoplasmic reticulum are released from the ribosome attached to the vacuoles, which merge with each other. The resulting over-vacuolation of the cytoplasm results in the necrosis of endothelial cells, which is caused by both a deficiency of correctly folded proteins and an excess of misfolded proteins that exert a cytotoxic effect.

The effectiveness of the detoxification solutions used was evaluated with regard to the variants of the course of ER-stress in endothelial cells of rats nephron hemocapillaries with burn disease caused by burn skin injury. Under the conditions of intravenous infusion of colloidal-hyperosmolar solutions (lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5%), ER-stress is normalized, accompanied by apoptosis changes of endothelial cells, but not accompanied by necrosis of endothelial cells (which, by definition, and prone to unmanaged process). Necrosis of the endothelial cells of the hemocapillaries of the kidneys results in the formation of paravasal hemorrhages and lympho-leukocyte infiltrates, which is evidence of impaired filtration and reabsorption functions of the kidneys, as well as the progress of the inflammatory process in the kidneys. Such structural changes are especially dangerous because, under conditions of burn endogenous intoxication, the detoxification function of the kidneys deteriorates. Nowadays the question of the effectiveness of the prophylactic and therapeutic effect of intravenous infusion of detoxification solutions is actualized<sup>22</sup> not only by the problem of ischemia-reperfusion of damaged tissues, but also by the effects of various colloidal components of various colloid-hyperosmolar solutions directly on kidney cells (problem of nephrotoxicity or absence of nephrotoxicity of crystalloid and colloidal infusion solutions).

It should be noted that there is a continuing debate in the scientific literature about the presence or absence of nephrotoxic effects of infusion colloid-electrolyte-hyperosmolar solutions based on hydroxyethyl starch of different generation<sup>23</sup>. The data obtained indicate the nephroprotective

---

<sup>22</sup> Davidson, I.J. (2011). Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *EurJAnaesthesiol*, 23(9), 721–738. DOI:10.1017/S0265021506000639. Huai-Wu, He (2017). Colloids and the Microcirculation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5): 1. doi: 10.1213/ANE.0000000000002620. Krueer, R.M., Ensor, C.R. (2012). Colloids in the intensive care unit. *Ann J Syst Pharm*, 69(19), 1635–1642. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997116>.

<sup>23</sup> Can Ince, Koray Yuruk, Emre Almac. (2007). Hydroxyethyl starch solution and their effect on the microcirculation and tissue oxygenatoin. *Transfusion Alternative in Transfusion Medicine*, 9(3), 164–172. doi: 10.1111/j.1778-428X.2007.00076.x. Groeneveld, A.B., Navickis, R.J. &Wilkes, M.M. (2011). Update on the comparative

properties of a new (created on the basis of the hydroxyethyl starch of the third generation HES 130 / 0.4) balanced plasma substitute HAES-LX-5%, which has a cytoprotective effect on the structure of endothelial cells of hemocapillaries of nephron rats with burn disease. These data are consistent with data from other researchers<sup>24</sup> [4; 8; 10; 12; 18; 20; 21] regarding the

---

safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg*, 253(3), 470–483. doi: 10.1097/SLA.0b013e318202ff00. Hartog, C.S., Kohl, M., Reinhart, K. (2011). A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg*, 16, 635–645. doi: 10.1213/ANE.0b013e31820ad607. Kansir, A.S., Johansen, J.K. & Pedersen, E.B. (2015). The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arterial blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 120(3), 608–618. doi: 10.1213/ANE.0000000000000596. Mohanan, M., Rajan, S., Kesavan, R., Mohamed, Z. U., Ramaiyar, S.K., & Jumar, L. (2019). Evaluation of renal function with administration of 6% hydroxyethyl starch and 4% gelatin in major abdominal surgeries: a pilot study. *Anesth Essays Res*. 2019 Apr-Jun, 13(2), 219–224. doi:10.4103/aer.AER\_25\_. Mutter, T.C., Ruth, C.A., & Dart, A.B., (2013). Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 23, (7), CD007594, doi:10.1002/14651858.CD007594.pub3. Weiskopf, R.B. (2015). Lack nephrotoxicity of hydroxyethyl starch 130/0.4 when used in surgery. *Anesthesiology*, 123(2), 482–483. doi: 10.1097/ALN.0000000000000719.

<sup>24</sup>Cherkasov, E.V., Gunas, I.V., Cheresnyuk, I.L., & Lysenko, D.A. (2012). Features of thymus cells cycle in rats after burn lesion of a skin. *Ukrainian morphological almanac*, T. 2, № 3, 109–113. URL : <https://dspace.vnu.edu.ua/123456789/580>. Dzevulska, I.V., Kovalchuk, O.I., Cherkasov, E.V., Majewskiy, O.Ye., Shevchuk, Yu.G., Pastukhova, V.A., & Kyselova, T.M. (2018). Influence of lactoprotein solution with sorbitol on dna content of cells of endocrine glands on the background of skin burn in rats. *World of medicine and biology*, 2(64), 033–039. doi:10.26724/2079-8334-2018-2-64-33-39. Gavryluk, A.O., Galunko, G.M., Cheresniuk, I.I., Tikholaz, V.O., Cherkasov, E.V., Dzevulska, I.V., & Kovalchuk O.I. (2018). Indicators cell cycle and DNA fragmentation in cells of small intestine mucosa 14, 21 and 30 days after skin burns on the background of preliminary infusion of solution lactoprotein with sorbitol or HAES-LX5%. *World of Medicine and Biology*, 1(63), 104–108. doi:10.26724/2079-8334-2017-4-62-104-108. Gunas, I.V., Guminskiy, Yu.I., Ocheretna, N.P., Lysenko, D.A., Kovalchuk, O.I., Dzevulska, I.V., & Cherkasov E.V. (2018). Indicators cell cycle and dna fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution. *World of Medicine and Biology*, 1(63), 116–120. doi:10.26724/2079-8334-2018-1-63-116-120. Kovalchuk, O., Cherkasov, E., Dzevulska, I., Raminsky, R., Korsak, A., & Sokurenko, L. (2017). Dynamics of morphological changes of rats adenohipophysis in burn disease. *Georgian Medical News*, 01 Sep 2017(270), 104–108. PMID:28972493. Lachtadyr, T.V. (2019). Structural changes of the rat kidney cortical substance in the long-term period after burn injury of the skin under conditions of HAES-LX\_5% infusion. *Emergency Medicine*, 5(100), 96–100. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.100.2019.177023>. Lachtadyr, T.V., (2017). Structural changes of rats renal cortex in late period of skin burn injury under the conditions of the infusion by lactoprotein with sorbitol. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, № 28, 81–87. Retrieved from <https://bba-journal.com/index.php/journal/article/view/237>.

positive effects of HAES-LX5% on the structure of functionally different organs of rats with burn skin injury. All this gives reason to agree that the HAES-LX-5% solution opens new opportunities for the treatment of burn disease. The prospects for further scientific research in this direction are to study the effects of different colloidal infusion solutions on the structure of nephrons in various pathological conditions.

## **CONCLUSIONS**

Studies have shown the unconditional positive benefits of intravenous infusion of colloid-hyperosmolar solutions over infusion of isotonic solution, which is 0.9% NaCl solution.

The most vulnerable organelle of nephron hemocapillary endothelial cells in burn disease and detoxification therapy is a granular endoplasmic reticulum, so an important indication of the effectiveness of the detoxification solutions used is the nature of ER-stress in them. Under the conditions of intravenous infusion of colloidal-hyperosmolar solutions (lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5%), ER-stress is normalized, accompanied by apoptosis changes of endothelial cells, but not accompanied by necrosis of endothelial cells (which, by definition, and prone to unmanaged process). Necrosis of the endothelial cells of the hemocapillaries of the kidneys results in the formation of paravasal hemorrhages and lympho-leukocyte infiltrates, which is evidence of impaired filtration and reabsorption functions of the kidneys, as well as the progress of the inflammatory process in the kidneys. Such structural changes are particularly dangerous because, under conditions of burn endogenous intoxication, the detoxification function of the kidneys is impaired.

## **SUMMARY**

Researches of structural manifestations of ER-stress, apoptosis and necrosis in endothelial cells of nephron hemocapillaries in experimental burn disease in rats (caused by burn injury of the skin with an area of 21-23% of the body surface) demonstrated unconditional protective and treatment of intravenous infusion of colloid solutions over infusion of isotonic solution, which is 0.9% NaCl solution. There are also differences impact the structure of endothelial cells of the nephron hemocapillaries burn rats lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5%.

The most vulnerable organnels of endothelial cells hemocapillaries of nephrons in experimental burn disease and implemented desintoksikation therapy is granular endoplasmic reticulum, therefore, an important evidence of the effectiveness of applied detoxification solutions is the nature of the flow in them is ER-stress. In terms of intravenous infusion of colloid-hyperosmolar solutions (lactoprotein with sorbitol and HAES-LX-5%), the

normalization of ER-stress, which is accompanied by apoptosis changes of endothelial cells, but not accompanied by necrosis of endothelial cells (which by definition has the character of deprogramming, random and prone to uncontrollable distribution process). The consequence of necrosis of endothelial cells hemocapillaries kidney is the formation parabasalia hemorrhage and lymph leukocyte infiltration, which is evidence of violations of filtration and reabsorbtion renal function and progress of the inflammatory process in the kidneys. Such structural changes are particularly threatening to the development of negative consequences of burn injury because (in terms of the burn of endogenous intoxication), deteriorating detoxification function of the kidneys.

## REFERENCES

1. Adams, C.J., Kopp, M.C., Larburu, N., Nowak, P.R., and Ali, M.M.U. (2019). Structure and Molecular Mechanism of ER Stress Signaling by the Unfolded Protein Response Signal Activator IRE1. *Front. Mol. Biosci*, 6, 11. doi: 10.1111/fmolb.2019.00011.
2. Bunn, F., Alderson, P., Hawkins, V. (2012). Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, 30–34. doi: 10.3389/14651858.CD001319.pub5.
3. Can Ince, Koray Yuruk, Emre Almac. (2007). Hydroxyethyl starch solution and their effect on the microcirculation and tissue oxygenatoin. *Transfusion Alternative in Transfusion Medicine*, 9(3), 164–172. doi: 10.1111/j.1778-428X.2007.00076.x.
4. Cherkasov, E.V., Gunas, I.V., Cheresnyuk, I.L., & Lysenko, D.A. (2012). Features of thymus cells cycle in rats after burn lesion of a skin. *Ukrainian morphological almanac*, T. 2, № 3, 109–113. URL : <https://dspace.vnmu.edu.ua/123456789/580>.
5. Cybulsky, A.V. (2017). Endoplasmatic reticulum stress, the unfolded protein response and autophagy in kidney diseases. *Nat Rev Nephrol*, 13(11), 681–696. doi: 10.1038/nrneph.2017.129.
6. Davidson, I.J. (2011). Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *EurJAnaesthesiol*, 23(9), 721–738. DOI:10.1017/S0265021506000639.
7. Dianne, S. Schwarz and Michael, D. Blower. (2016). The endoplasmic reticulum: structure, function and response to cellular signaling. *Cell Mol Life Sci*, 73, 79–94. doi: 10.1007/s00018-015-2052-6.
8. Dzevulska, I.V., Kovalchuk, O.I., Cherkasov, E.V., Majewskyi, O.Ye., Shevchuk, Yu.G., Pastukhova, V.A., & Kyselova, T.M. (2018). Influence of lactoproteinum solutoin with sorbitol on dna content of cells of endocrine glands on the background of skin burn in rats. *World of medicine and biology*, 2(64), 033–039. doi:10.26724/2079-8334-2018-2-64-33-39.



9. Gallazzini, V., Pallet, N. (2018). Endoplasmic reticulum stress and kidney dysfunction. *Biol Cell*, 110(9), 205–216. doi: 10.1111/boc.201800019.

10. Gavryluk, A.O., Galunko, G.M., Cheresniuk, I.I., Tikholaz, V.O., Cherkasov, E.V., Dzevulska, I.V., & Kovalchuk O.I. (2018). Indicators cell cycle and DNA fragmentation in cells of small intestine mucosa 14, 21 and 30 days after skin burns on the background of preliminary infusion of solution lactoprotein with sorbitol or HAES-LX5%. *World of Medicine and Biology*, 1(63), 104–108. doi:10.26724/2079-8334-2017-4-62-104-108.

11. Groeneveld, A.B., Navickis, R.J. &Wilkes, M.M. (2011). Update on the comparative safety of colloids: a systematicreview of clinical studies. *Ann Surg*, 253(3), 470–483. doi: 10.1097/SLA.0b013e318202ff00.

12. Gunas, I.V., Guminskiy, Yu.I., Ocheretna, N.P., Lysenko, D.A., Kovalchuk, O.I., Dzevulska, I.V., & Cherkasov E.V. (2018). Indicators cell cycle and dna fragmentation of spleen cells in early terms after thermal burns of skin at the background of introduction 0.9% NaCl solution. *World of Medicine and Biology*, 1(63), 116–120. doi:10.26.724/2079-8334-2018-1-63-116-120.

13. Hartog, C.S., Kohl, M., Reinhart, K. (2011). A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg*, 16, 635–645. doi: 10.1213/ANE.0b013e31820ad607.

14. Huai-Wu, He (2017). Colloids and the Microcirculation. *Anesthesia and Analgesia*, 126(5): 1. doi: 10.1213/ANE.0000000000002620.

15. Kansir, A.S., Johansen, J.K. &Pedersen, E.B. (2015). The effect of 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 on renal function, arteriol blood pressure, and vasoactive hormones during radical prostatectomy: a randomized controlled trial. *Anesth Analg*, 120(3), 608–618. doi: 10.1213/ANE.0000000000000596.

16. Kaushal, G.P., Shan, S.V. (2016). Autophagy in acute kidney injury. *Kidney Int*, 89(4), 779–791. doi: 10.1016/j.kint.2015.11.021.

17. Keck, M., Herdon, D. &Komolz, L.-P. (2009). Pathophysiologyofburns. *WienMedWochenschr*, 159, 327–336. doi: 10.1136/bmj.328.7453.1427.

18. Kovalchuk, O., Cherkasov, E., Dzevulska. I., Raminsky, R., Korsak, A., & Sokurenko, L. (2017). Dynamics of morphological changes of rats adenohipophysis in burn disease. *Georgian Medical News*, 01 Sep 2017 (270), 104–108. PMID:28972493.

19. Kruer, R.M., Ensor, C.R. (2012). Colloids in the intensive care unit. *Ann J Syst Pharm*, 69(19), 1635–1642. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22997116>.

20. Lachtadyr, T.V. (2019). Structural changes of the rat kidney cortical substance in the long-term period after burn injury of the skin under conditions of HAES-LX\_5% infusion. *Emergency Medicine*, 5(100), 96–100. DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.5.100.2019.177023>.

21. Lachtadyr, T.V., (2017). Structural changes of rats renal cortex in late period of skin burn injury under the conditions of the infusion by lactoprotein with sorbitol. *Biomedical and Biosocial Anthropology*, № 28, 81-87. Retrieved from <https://bba-journal.com/index.php/journal/article/view/237>.

22. Lillie Marie, A., Barnett, B.S., Brain, S., Cummings, Ph. D. (2018). Cellular and Molecular Mechanisms of Kidney Toxicity. *Seminars in Nephrology*, 39(2), 141–151. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.semnephrol.2018.12.004>.

23. Mohanan, M., Rajan, S., Kesavan, R., Mohamed, Z.U., Ramaiyar, S.K., & Sumar, L. (2019). Evaluation of renal function with administration of 6% hydroxyethyl starch and 4% gelatin in major abdominal surgeries: a pilot study. *AnesthEssays Res*. 2019 Apr-Jun, 13(2), 219–224. doi:10.4103/aer.AER\_25\_.

24. Mutter, T.C., Ruth, C.A., & Dart, A.B., (2013). Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Jul 23, (7), CD007594, doi:10.1002/14651858.CD007594.pub3.

25. Pickles, S., Vigie, P., & Youle R.J. (2018). Mitophagy and quality control mechanisms in mitochondrial maintenance. *Curr Biol*. 2018 Feb 19, 28(4), R170-R185. doi:10.1016/j.cub.2018.01.004.

26. Sergio, M.A., Niszcza, J.&Parry, I. (2016). Oneworldone burn rehabilitation standard. *Burns*, 42, 5, 1047–1058. doi: 10.1016/j.burns.2016.04.002.

27. Taniguchi, M., Yoshida, H. (2015). Endoplasmic reticulum stress in kidney function and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*, 24(4), 345–350. doi: 10.1097/MNH.0000000000000141.

28. Walter, P., and Ron, D. (2011). The unfolded protein response: from stresspathway to homeostatic regulation. *Science*, 334, 1081–1086. doi: 10.1126/science.1209038.

29. Wang, M., and Kaufman, R. J. (2016). Protein misfolding in the endoplasmic reticulum as a conduit to human disease. *Nature*, 529, 326–335. doi: 10.1038/nature17041.

30. Weiskopf, R.B. (2015). Lack nephrotoxicity of hydroxyethyl starch 130/0.4 when used in surgery. *Anesthesiology*, 123(2), 482–483. doi: 10.1097/ALN.0000000000000719.

31. Yan, M., Sho, S., Guo, C., Tang, C., Dong, Z. (2018). Endoplasmic reticulum stress in ischemic and nephrotoxic acute kidney injury. *AnnMed*, 50(5), 381–390. doi: 10.1080/07853890.2018.1489142.

**Information about author:**

**Lakhtadyr T. V.,**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor at the Department of Descriptive and Clinical Anatomy  
Bogomolets National Medical University  
13, Taras Shevchenko Boulevard, Kyiv, 01601, Ukraine

## ІНВАЗИВНИЙ РАК НЕСПЕЦИФІЧНОГО ТИПУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ: ГІСТОЛОГІЧНІ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ

Линдін М. С., Романюк А. М.

### ВСТУП

Рак молочної залози (РМЗ) є найбільш частою злоякісною пухлиною у жінок та другою за частотою, після раку легень, онкологічною патологією в популяції взагалі. Причинами виникнення РМЗ є дисгормональні розлади, спадкова схильність, фактори зовнішнього середовища та інші<sup>1,2,3</sup>. На сьогодні описано 26 типів інвазивних форм РМЗ, серед яких у 50-80% випадках у біопсійному та післяопераційному матеріалі виявляється інвазивний рак неспецифічного типу (ІРНТ)<sup>4,5</sup>. Цей тип карцином молочної залози позбавлений достатньої кількості специфічних ознак для однозначного встановлення діагнозу ІРНТ, іноді потребуючи додаткових імуногістохімічних досліджень для встановлення остаточного діагнозу. Діагноз ІРНТ молочної залози потребує обов'язкового встановлення ступеню диференціювання новоутворення та його імуногістохімічного профілю. Саме ці критерії морфологічного дослідження є передумовою призначення проти-пухлинної терапії та прогнозування перебігу захворювання<sup>6</sup>.

Перебіг РМЗ залежить не тільки від особливостей паренхіматозного компоненту пухлин, а також від якісних характеристик строми.

---

<sup>1</sup> Wu Y., Zhang D., Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2013. Vol. 137, № 3. P. 869–882. doi:10.1007/s10549-012-2396-7.

<sup>2</sup> Suba Z. Triple-negative breast cancer risk in women is defined by the defect of estrogen signaling: preventive and therapeutic implications. *Onco Targets Ther.* 2014. Vol. 7. P. 147–164. doi:10.2147/OTT.S52600.

<sup>3</sup> Apostolou P., Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int.* 2013. 2013:747318. doi:10.1155/2013/747318.

<sup>4</sup> Tavassoli F.A., Devilee P. *Tumor of the Breast and female genital organs.* World Health Organization Classification of Tumours : Lyon: IARC Press, 2003. 432 p.

<sup>5</sup> Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H. *Invasive carcinoma of no special type.* WHO Classification of Tumours of the Breast : Lyon, 2012. 34–38 p.

<sup>6</sup> Sørlie T., Perou C.M., Tibshirani R., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2001. Vol. 98, № 19. P. 10869–10874. doi:10.1073/pnas.191367098.

Встановлено, що патологічна біомінералізація та рівень імунної реакції впливають на морфогенез новоутворень<sup>7,8</sup>. Відкладання солей кальцію у вигляді гідроксиапатиту корелює з наявністю інвазивних форм РМЗ. З іншого боку, перебіг захворювання погіршується за присутності в пухлинному мікрооточенні CD8<sup>+</sup> Т-лімфоцитів 2-го типу і В-лімфоцитів<sup>9</sup>.

Рецепторний профіль неопластичних клітин РМЗ має один із найпотужніших прогностичних і терапевтичних впливів. Пухлинна трансформація у молочній залозі супроводжується ескалацією експресії рецепторів до естрогену (ЕР) та прогестерону (ПР), обернено-пропорційно корелюючи зі ступенем диференціювання карцином та впливаючи на чутливість до антигормональних препаратів<sup>10</sup>. При рецептор-позитивного статусі РМЗ пухлина є відносно керованою та контрольованою антиестрогенною терапією. Слід зазначити, що якість терапевтичного ефекту залежить як від наявності ЕР та ПР, так і від їх кількості<sup>11</sup>. Підступність рецепторів 2-го типу людського епідермального фактору росту (HER2/neu) стимулює пухлину до самозростання, знижуючи виживаність пацієнтів та індукуючи резистентність неопластичних клітин до хіміотерапії<sup>12</sup>.

Перебіг РМЗ залежить від проліферативної активності пухлинних клітин та їх здатності до апоптозу. Вивчення експресії білків Ki-67, які наявні у клітинах у стані поділу, дозволяє визначити ступінь злоякісності карцином та визначити ефективність протипухлинної

---

<sup>7</sup> Cox R.F., Hernandez-Santana A., Ramdass S., McMahon G., Harme J.H., Morgan M.P. Microcalcifications in breast cancer: novel insights into the molecular mechanism and functional consequence of mammary mineralisation. *Br J Cancer*. 2012. Vol. 106, № 3. P.525–537. doi:10.1038/bjc.2011.583.

<sup>8</sup> Keibel A., Singh V., Sharma M. C. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression. *Curr Pharm Des*. 2009. Vol. 15, № 17. P. 1949–1955. doi:10.2174/138161209788453167.

<sup>9</sup> Ruffell B., Au A., Rugo H.S., Esserman L.J., Hwang E.S., Coussens L.M. Leukocyte composition of human breast cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012. Vol. 109, №8. P. 2796–2801. doi:10.1073/pnas.1104303108.

<sup>10</sup> Lindström L.S., Karlsson E., Wilking U.M., et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. *J Clin Oncol*. 2012. Vol. 30, № 21. P. 2601–2608. doi:10.1200/JCO.2011.37.2482.

<sup>11</sup> Esslimani-Sahla M., Kramar A., Simony-Lafontaine J., Warner M., Gustafsson J.A., Rochefort H. Increased estrogen receptor beta expression during mammary carcinogenesis. *Clin Cancer Res*. 2005. Vol. 11, № 9. P. 3170–3174. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2298.

<sup>12</sup> Glück S., Artega C.L., Osborne C.K. Optimizing chemotherapy-free survival for the ER/HER2-positive metastatic breast cancer patient. *Clin Cancer Res*. 2011. Vol. 17, № 17. P. 5559–5561. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2051.

терапії<sup>13</sup>. З іншого боку, встановлення про- або антиапоптозного потенціалу пухлинних клітин у тканині РМЗ за рахунок визначення експресії білків p53 та bcl-2 є підґрунтям для дослідження готовності ракових клітин до індукованої загибелі<sup>14,15</sup>. Слід зазначити, що визначені маркери є найбільш вивченими в пухлинах людського організму та мають велику кількість спільних механізмів впливу як на неопластичні клітини, так і один на одного.

Серед інших прогностичних маркерів велика увага приділяється визначенню експресії остеопонтину, шаперонів, матричних металопротеїназ (ММП), кадгеринів та ендотеліального судинного фактору росту (ЕСФР) у непластичних тканинах<sup>16,17,18,19,20</sup>. Ці білки впливають на перебіг зляксісного процесу, беручи участь у регуляції клітинної міграції, здатності до апоптозу, ступені неоваскуляризації пухлинної тканини, рівня імунної відповіді на наявність чужорідних клітин, поширення їх у навколишні тканини та якісний склад мікрооточення.

Варто зазначити, що прогресування РМЗ супроводжується варіабельністю морфологічних та імуногістохімічних особливостей новоутворень, що, без сумніву, відображається на поведінці пухлин та їх терапевтично-прогностичних особливостях. Тому комплексне обстеження тканини РМЗ є ключовим етапом у персоналізації лікування хворих.

---

<sup>13</sup> Weigel M.T., Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. *Endocr Relat Cancer*. 2010. Vol. 17, № 4. P. R245-R262. doi:10.1677/ERC-10-0136.

<sup>14</sup> Al-azawi D., Leong S., Wong L., Kay E., Hill A. D., Young L. HER-2 positive and p53 negative breast cancers are associated with poor prognosis. *Cancer Invest*. 2011. Vol. 29, № 5. P. 365–369. doi:10.3109/07357907.2011.584586.

<sup>15</sup> Martin L.A., Dowsett M. BCL-2: a new therapeutic target in estrogen receptor-positive breast cancer?. *Cancer Cell*. 2013. Vol. 24, №1. P. 7–9. doi:10.1016/j.ccr.2013.06.006.

<sup>16</sup> Wang X., Chao L., Ma G., et al. Primary breast carcinoma: association of mammographic calcifications with osteopontin expression. *Radiology*. 2010. Vol. 254, № 1. P. 69–78. doi:10.1148/radiol.2541090675.

<sup>17</sup> Grbovic O.M., Basso A.D., Sawai A., et al. V600E B-Raf requires the Hsp90 chaperone for stability and is degraded in response to Hsp90 inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2006. Vol. 103, № 1. P. 57–62. doi:10.1073/pnas.0609973103.

<sup>18</sup> Kaimal R., Aljumaily R., Tressel S.L., et al. Selective blockade of matrix metalloprotease-14 with a monoclonal antibody abrogates invasion, angiogenesis, and tumor growth in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2013. Vol. 73, № 8. P. 2457–2467. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1426.

<sup>19</sup> Brzozowska A., Sodolski T., Duma D., Mazurkiewicz T., Mazurkiewicz M. Evaluation of prognostic parameters of E-cadherin status in breast cancer treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2012. Vol. 19, № 3. P. 541–546.

<sup>20</sup> Li X., Lee C., Tang Z., et al. VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor? *Cell Adh Migr*. 2009. Vol. 3, № 4. P. 322–327. doi: 10.4161/cam.3.4.9459.

## 1. Епідеміологічні, макро- та мікроскопічні особливості РМЗ

Захворюваність на злоякісні пухлини в Україні знаходиться на високому рівні (рис. 1), у середньому складаючи  $332,52 \pm 19,46$  на 100 тис. населення. Серед них 71,5% припадає на міське населення, 28,5% випадків виявлено у жителів сільської місцевості. РМЗ займає одну з лідируючих позицій у структурі онкологічної патології – за останні 10 років цей показник у середньому дорівнює  $64,51 \pm 2,85$  на 100 тис. населення. Більшість випадків (99,2%) виявлено в пацієнтів жіночої статі, і лише 0,8% випадків спостерігалось у чоловіків.

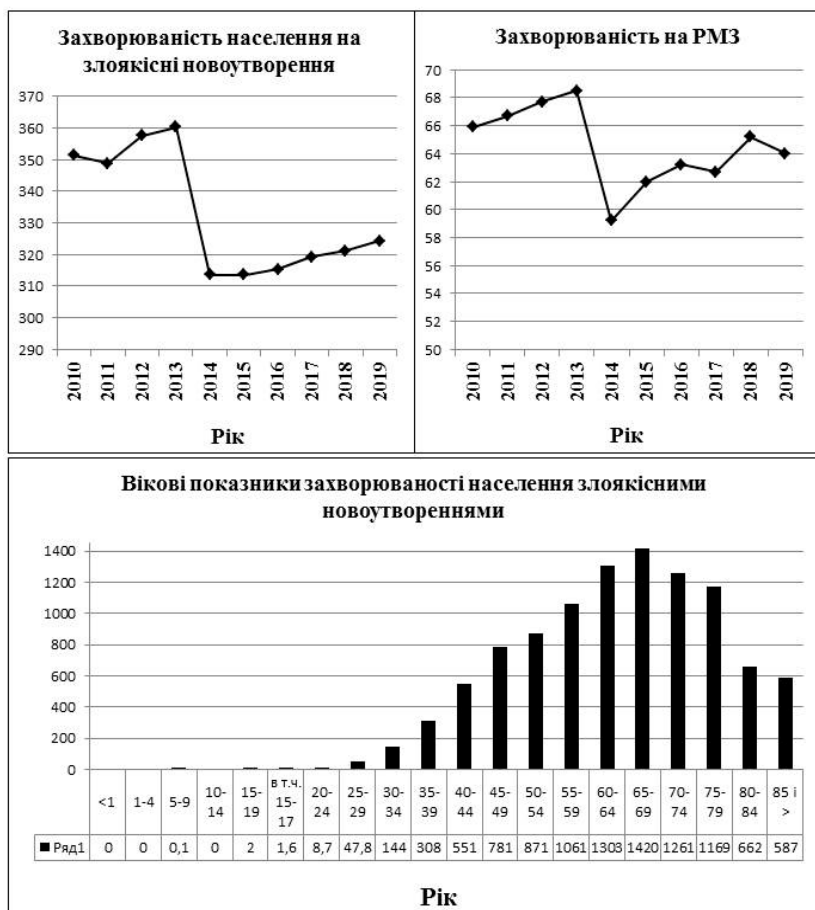


Рис. 1. Показники захворюваності на злоякісні пухлини (в тому числі РМЗ) в Україні у період з 2010 по 2019 рр на 100 тис. населення

Незважаючи на незначне покращення показників, починаючи з 2014 року спостерігається тенденція до наближення показників захворюваності на злоякісні пухлини, у тому числі і РМЗ, до рівня попередніх років. Основний пік ураження молочних залоз злоякісними пухлинами виявлено в жінок у постменопаузному періоді з поступовим зниженням цього показника в людей літнього віку (рис. 1). З одного боку, це пов'язано з віковою та дисгормональною залежністю розвитку РМЗ. З іншого боку, регрес у захворюваності після 70 років є прямо пропорційним відображенням загальної виживаності людей у цьому віці. Серед усіх морфологічних форм РМЗ більша половина випадків має гістологічний діагноз «Інвазивний рак неспецифічного типу» різного ступеню диференціювання з та без метастатичного ураження лімфатичних вузлів та інших органів.

Під час морфологічного дослідження матеріалу при ІРНТ молочної залози сапостерігається вузлове ураження МЗ. У більшості випадків відсутні чіткі контури пухлини. Вони мають в основному щільну консистенцію, різко відрізняючись від навколишньої тканини, з якою новоутворення міцно пов'язані. Поверхня зрізу має сірий колір, іноді наявні крововиливи, кальцифікати, які визначалися візуально або за характерним звуком під час проведення розрізу, та вогнища некрозу жовтого кольору. Розміри зони ураження коливаються від 1,3 см до 12,0 см у діаметрі. Контури ракового вузла в більшості випадків нерівні та у вигляді тяжів, які проникають у тканину МЗ з формуванням зірчастої конфігурації. Статистично-достовірної різниці у локалізації цього виду пухлини, порівнюючи з іншими гістологічними варіантами, не виявлено – майже однакова їх кількість виявлена лівій та правій МЗ. Інколи спостерігається двобічне ураження залоз. Більша кількість випадків виявляється на І-ІІ стадіях захворювання зі зростанням цього показника упродовж останніх років. Досить часто метастатичне ураження лімфатичних вузлів не залежить від розміру первинного вогнища, що вказує на незалежність віддаленого поширення пухлини від місцевого розростання новоутворення у МЗ.

При гістологічному дослідженні у тканині ІРНТ виявлено наявність гнізд, трабекул та кластерів, які представлені пухлинними клітинами. Частина випадків характеризується солідним ростом із різним ступенем розвитку строми. Неопластичні клітини мають різний ступінь прояву атипізму. Цитоплазма частіше добре виражена та еозинофільна. Ядра округлі, мономорфні або з вираженим поліморфізмом, добре помітні ядереця. Мітотична активність клітин виражена по-різному – від повної відсутності до більш ніж 20 мітозів в одному полі зору. В оточуючих ділянках іноді наявні вогнища протокової карциноми *in situ*. У неопластичній тканині виявляються ділянки крововиливів, некрозів, петрифікації та гіалінозу. При дедиференціюванні пухлин зростає частка

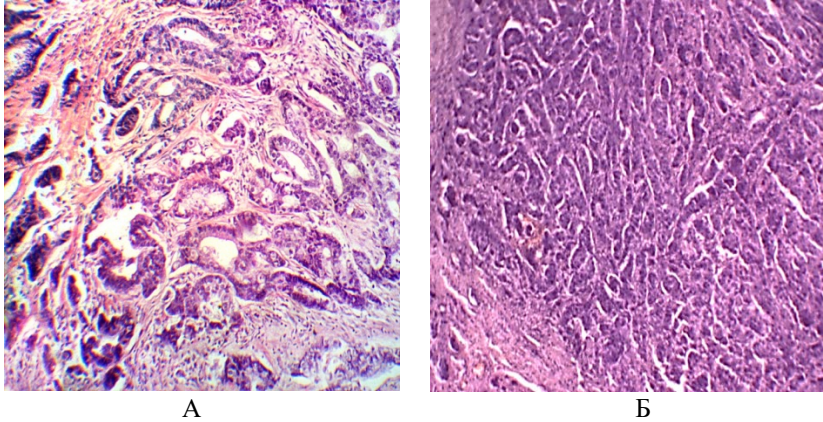


пухлинної тканини із солідним або трабекулярним характером росту клітин, які іноді розташовуються відокремлено та у вигляді ланцюжків.

Морфологічні особливості будови пухлинної тканини та рівень проліферативної активності та атипізму клітин дозволяє розділити всі випадки ІРНТ за ступенем диференціювання. Для пухлин низького ступеню злоякісності (low-grade) притаманним є наявність тубуло-залосистих структурна більше ніж 75% площі препарату (рис. 2 – А). Переважна кількість клітин має правильну (циліндричну або кубічну) форму, дрібні мономорфні ядра. Клітини вистилають пухлинні утворення в один ряд – відсутній базальний шар клітин. Інколи виявляється різний ступінь прояву ядерного і клітинного поліморфізму. Мітотична активність знаходиться на доволі низькому рівні та не перевищує 15 мітозів у 10 полях зору при збільшенні мікроскопу  $\times 400$ . Ключовим моментом є наявність у стромі окремих пухлинних комплексів, що є індикатором інвазивного характеру росту неоплазії. Вторинні зміни є нехарактерними для low-grade ІРНТ.

Пухлини з високим злоякісним потенціалом (high-grade) характеризуються зменшенням площі, представленої тубулярними структурами, до повного її зникнення (рис. 2 – Б). Неопластичні клітини проявляють різний ступінь клітинного та ядерного атипізму зі зростанням їх проліферативного потенціалу, який перевищує 15 мітозів у 10 полях зору. Для цього ступеню диференціювання пухлин притаманним є як скірозний варіант тип росту за умови переважання та гіалінозу стромі та окремо розсіяними або у вигляді ланцюжків неопластичними клітинами, так і майже тотального розростання ракових клітин при незначному стромальному компоненті. У препаратах іноді наявні виродливі та багатоядерні клітини з вираженим гіперхроматозом ядер. Ракові клітини іноді мають лімфоцитоподібні форму та розміри з майже непомітною цитоплазмою. В основному неопластична тканина складається з досить великих клітин із доволі вираженою еозинофільною цитоплазмою та гіперхромними ядрами і одним або кількома ядерцями. Клітини майже завжди зберігають здатність до адгезії між собою. У неопластичній тканині часто візуалізуються петрифікати, некрози, крововиливи та запальна інфільтрація.

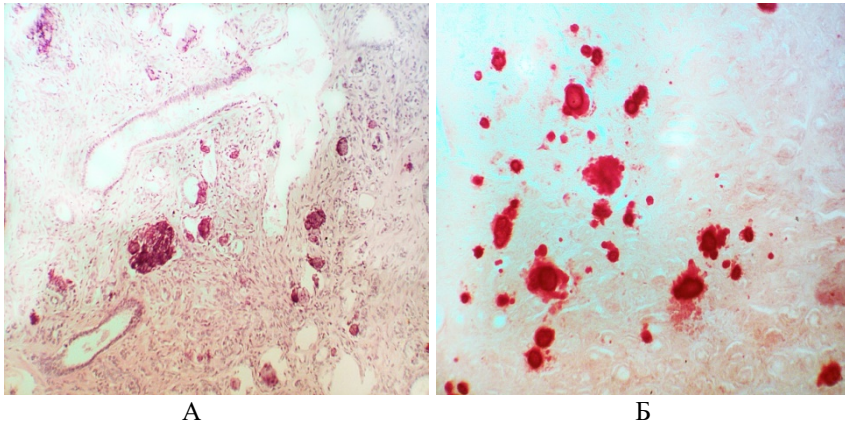
Слід зазначити, що low-grade ІРНТ молочної залози зустрічаються значно рідше (близько 20%), ніж high-grade карциноми. При дедиференціюванні новоутворень відбувається зростання метастатичного потенціалу новоутвореної тканини та підвищення її проліферативна активність. Останні більш яскраво виражена в периферичних ділянках пухлини порівняно з прицентральною зоною. Залучення до непластичного процесу шкіри та віддалене поширення пухлини в інші органи спостерігається виключно в низькодиференційованих пухлинах.



**Рис. 2. IPHT різного ступеню диференціювання: А – low-grade, Б – high-grade. Забарвлення гематоксиліном та еозиним. Збільшення  $\times 100$**

Явища патологічної кальцифікації (петрифікації), яка спостерігається у близько 35% випадків, виявлено в усіх складових компонентах неопластичної тканини IPHT (паренхімі та стромі). Вони представлені вогнищевим згрупованим відкладанням солей кальцію та дифузно-розташованими розрізненими петрифікатами різної форми та розмірів (рис. 3). Додаткове дослідження препаратів при їх забарвленні алізариновим червоним S дозволило візуалізувати не тільки кальцій-позитивний сигнал у складі петрифікатів, але і в їх навколишніх ділянках та в цитоплазмі неопластичних клітин. Щодо перифокальної реакції навколо кальцифікатів, то вона має різний ступінь прояву зі зменшенням інтенсивності сигналу в більш віддалених ділянках. Це слугує індикатором прогресуючого характеру відкладання кальцій-вмісних солей у неопластичній тканині та послідовним ущільненням структури петрифікатів.

Наявність імунної реакції у тканині IPHT спостерігається приблизно у 45% випадків. Вона представлена лімфоцитами, гістіоцитами (макрофагами), сегментоядерними лейкоцитами та поодинокими плазмацитами. Вони можуть розташовуватись як розрізнено, так і утворюючи трабекуло- та нодулоподібні скупчення. Іноді рівень цієї реакції настільки виражений, що в неопластичній тканині виявляються фолікулоподібні утворення із центрами розмноження або відмічається майже повне заміщення стромального компоненту імунітетами. Довготривалість процесу інколи супроводжується гранулематозною реакцією, у складі якої виявляються багатоядерні клітини за типом клітин «сторонніх тіл». Це є індикатором толерантності імунної відповіді на персистуючий провокуючий фактор (пухлину).



**Рис. 3. Петрифікація тканини ІРНТ. Забарвлення гематоксиліном та еозином (А) та алізариним червоним S (Б). Збільшення  $\times 100$**

Посилення інтенсивності імунної відповіді, а також тенденції до петрифікації спостерігається при прогресуванні неопластичного процесу та зростанні злоякісності пухлин. Більш яскраво це відбувається за умови набуття раковими клітинами вираженого поліморфізму. Відмічається поєднання патологічної мінералізації в тканині молочної залози та запальною інфільтрацією.

Ступінь ангіогенезу неопластичної тканини також залежить від ступеню диференціювання пухлин. Для більш злоякісних карцином притаманне переважає капілярного типу васкуляризації зі значно меншою кількістю більш товстостінних судин (венул та артеріол).

## **2. Імуногістохімічні особливості ІРНТ**

Під час проведення імуногістохімічного дослідження встановлено, що тканина ІРНТ у 78% випадків має ядерну експресію ER (клон SP1). Керуючись рекомендаціями D.C.Allred, виявлено, що серед них слабопозитивна реакція спостерігається у 31% випадків, помірнопозитивна – у 23% та сильно-позитивна – у 46% випадків (рис. 4–А). Щодо PR (клон YR85), то встановлено, що ракова тканина експресує ці рецептори у 62% випадків. Серед них слабо-позитивна реакція виявлена у 43% випадків, помірнопозитивна реакція у 31% та сильнопозитивна реакція – у 26% випадків. Більшість випадків РМЗ характеризується гетерогенною експресією рецепторів, коли у пухлинній тканині присутні як рецептор-негативні, так рецептор-позитивні неопластичні клітини з різною інтенсивністю експресії ER та PR (рис. 4–Б).

Спостерігається сильний позитивний кореляційний зв'язок між експресією ER та ПР. Дедиференціювання ІРНТ та наявність запальної інфільтрації в пухлинному мікрооточенні супроводжуються зниженням чутливості ракових клітин до статевих гормонів.

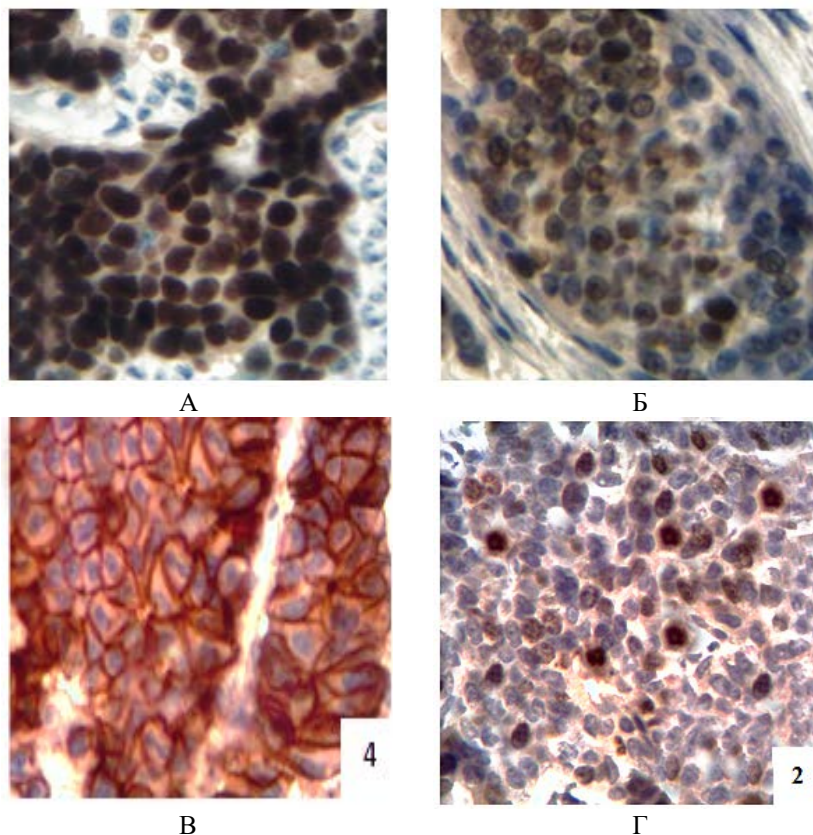
Експресію HER2/neu (клон SP3) у неопластичній тканині виявлено у 20% випадків, яка проявлялася інтенсивним суцільним забарвленням мембрани пухлинних клітин (рис. 4-В). Наявність HER2/neu спостерігалась значно частіше у high-grade пухлинах із стероїд-негативним імуногістохімічним профілем. Подібно експресії ER та ПР, під час дослідження HER2/neu виявляються випадки з гетерогенною реакцією, що є індикатором мінливості рецепторного фенотипу неопластичних клітин при прогресуванні злоякісного процесу.

Імуногістохімічні особливості метастатичної тканини у лімфатичних вузлах у більшості випадків співпадають із рецепторним профілем пухлинних клітин у первинному вогнищі – лише іноді спостерігається пригнічення сигналу ER та PR у метастазах.

Індекс проліферації, оцінений за допомогою дослідження ядерної експресії Ki-67 (клон SP6), у тканині ІРНТ характеризується вираженою гетерогенністю. Проліферативний потенціал неопластичної тканини у переважній більшості випадків перевищував інтенсивність поділу клітин у відносно-нормальній навколишній тканині молочної залози. Натомість кількість Ki-67-позитивних клітин була більшою в метастатичних вогнищах по відношенню до першоджерела. Так, слабопозитивна реакція ( $1\% < n < 14\%$ ) виявлена у 40% випадків, помірнопозитивна ( $14\% < n < 30\%$ ) – у 37% та сильнопозитивна ( $30\% < n < 100\%$ ) – у 23% випадків (рис. 4-Г). Серед неопластичної тканини зустрічалися як «гарячі» імуногістохімічні ділянки з вираженою експресією Ki-67 у переважній більшості клітин, так і «холодні» вогнища при майже повній відсутності поділу в ракових клітинах. Більш високі показники індексу проліферації виявляються у тканині ІРНТ з відсутньою та слабкою експресією ER та ПР.

Дослідження експресії білків p53 (SP5) та bcl-2 (100/D5) дозволяє визначити проапоптичний та антиапоптичний потенціал пухлинних клітин ІРНТ молочної залози. Серед усіх випадків позитивна експресія (інтенсивне забарвлення ядер більше 5% клітин) p53 виявлена у 40% випадків. Серед них слабопозитивна реакція ( $5\% < n < 20\%$ ) визначається 32% випадків, помірнопозитивна – ( $20\% < n < 50\%$ ) – у 47% та сильнопозитивна ( $50\% < n < 100\%$ ) – у 21% випадків (рис. 5). Метастатична тканина характеризується значно вищими показниками експресії p53. Зростання експресії p53 спостерігається при дедиференціюванні новоутворень та набутті раковими клітинами

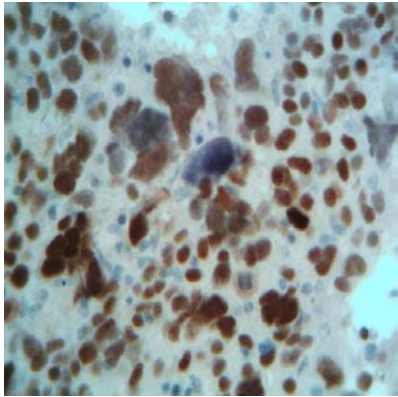
вираженого поліморфізму, а також при зростанні проліферативної активності ракових клітин.



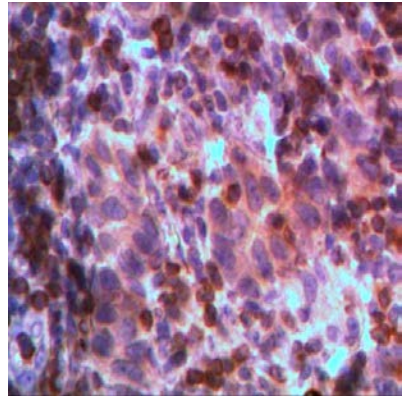
**Рис. 4. ІРНТ. ІГХ дослідження експресії ЕР (А), ПР (Б), HER2/neu (В) та Кі-67 (Г). Збільшення  $\times 400$**

Експресія раковими клітинами bcl-2 у цитоплазмі є індикатором антиапоптозного їхнього потенціалу. Позитивну реакцію виявлено у 56% випадків (рис. 5). Наявність цих білків супроводжується рецептор-позитивним профілем клітин до ЕР, оскільки ген Bcl-2 є естроген залежним, транскрипція якого відбувається при надходженні сигналів від ЕР. Спостерігається позитивний кореляційний зв'язок між експресіями bcl-2 та p53, що вказує на взаємозв'язок між цими двома регуляторами апоптозу.





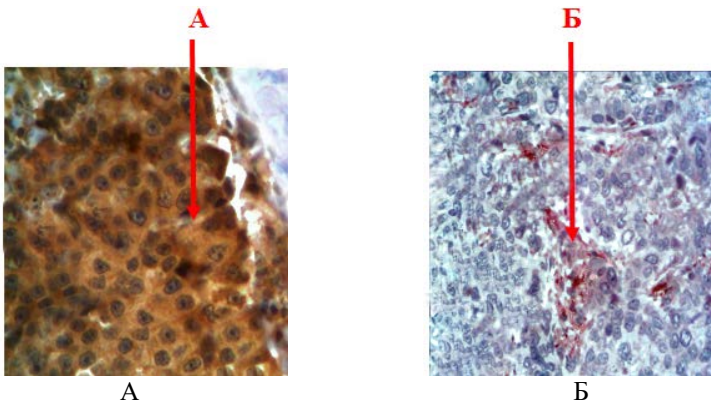
p53



bcl-2

**Рис. 5.** ІРНТ. ІГХ дослідження експресії p53 та bcl-2. Збільшення  $\times 400$

Експресія ММП1 (поліклон) є індикатором інвазивного потенціалу пухлин. Ці білки, проявляючи колагеназну активність, беруть участь у розрідженні строми та поширенні неопластичних клітин в оточуючі ділянки та судини. Тканина ІРНТ характеризується позитивною цитоплазматичною експресією ММП1 у ракових клітинах у 57,5% (рис 6). Слід зазначити, що деякі клітини строми також мають позитивну експресію цих білків. Більш виражене накопичення ММП1 спостерігається в периферичних ділянках неопластичної тканини, що вказує на безпосередню їхню участь у розповсюдженні пухлин. Під час контакту ракових клітин зі стромою за рахунок розчинення останньої виникають лакуни, в які і проникають неопластичні клітини.



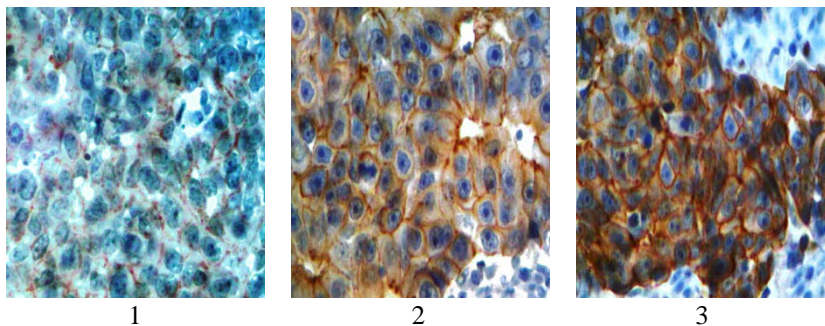
А

Б

**Рис. 6.** ІРНТ. ІГХ дослідження експресії ММП1.

А – клітини пухлини, Б – клітини строми. Збільшення  $\times 400$

Усі 100% пухлин є Е-кадгерин-позитивними (клон 67А4). Більш того, цей маркер є індикатором ІРНТ молочної залози, який дозволяє віддиференціювати цей тип карциноми від інших злжякісних епітеліальних пухлин у молочної залозі. Щодо ступеню експресії, то слабопозитивна реакція спостерігається 37,5% випадків, помірнопозитивна – у 37,5% та сильнопозитивна – у 25% випадків (рис. 7). Установлена протилежно спрямована залежність між експресіями ММП1 та Е-кадгерину, а також зростання метастатичного потенціалу клітин при пригніченні експресії адгезивних білків.

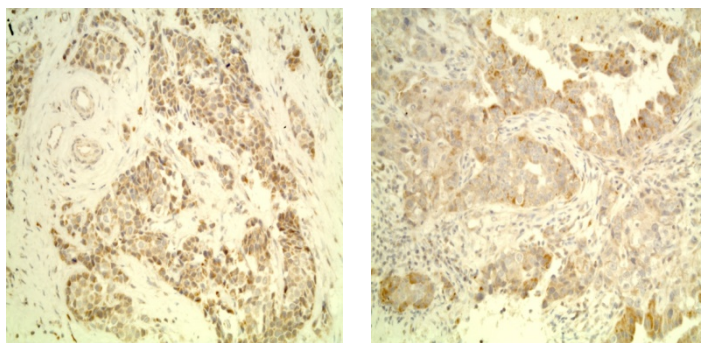


**Рис. 7. ІРНТ. ІГХ дослідження експресії Е-кадгерину.**

**1 – слабопозитивна, 2 – помірнопозитивна та 3 – сильнопозитивна мембранна реакція. Збільшення ×400**

При імуногістохімічному дослідженні встановлено, що експресія ЕСФР (поліклон) у цитоплазмі неопластичних клітин наявна у 70%, серед яких слабопозитивна реакція спостерігається у 43%, помірнопозитивна – у 47% та сильно-позитивна – у 10% випадків (рис. 8).

Позитивна реакція спостерігається також у клітинах строми пухлини та ендотелії судин, підкреслюючи їхню участь у ангіогенезі пухлин.

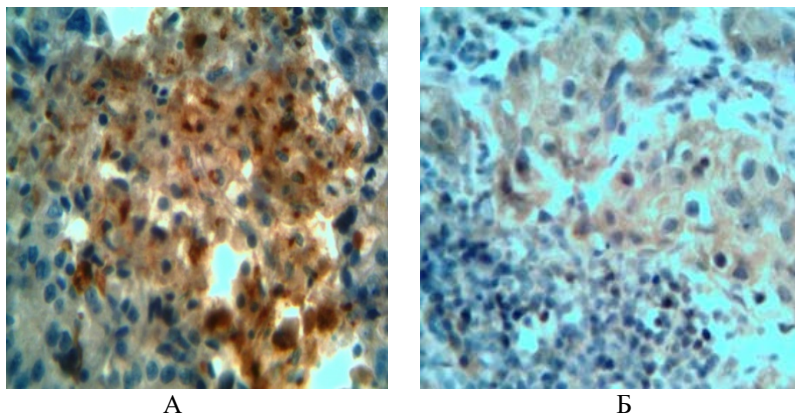


**Рис. 8. ІРНТ. ІГХ дослідження рецепторів ЕСФР. Збільшення ×400**

Посилення рівня експресії ЕСФР під час дедиференціювання новоутворень МЗ супроводжується зростанням васкуляризації пухлини та віддаленим метастазуванням карцином.

Експресія остеопонтину (поліклон) спостерігається лише у тканині ІРНТ із петрифікацією. Серед усіх випадків пухлинної тканини з біомінералізацією наявність остеопонтину в неопластичних клітинах виявляється у 55% випадків. У переважній більшості наявна слабо- та помірно-позитивна реакція, і лише іноді (близько 10%) – сильнопозитивна реакція (рис. 9-А). Зростання рівня злоякісності пухлин супроводжується посиленням експресії остеопонтину.

Експресія шаперону 90α (поліклон) у пухлинних клітинах виявлено у цитоплазмі та ядрі в різних співвідношеннях. Позитивну реакцію різної інтенсивності виявлено у майже 80% випадків ІРНТ (рис. 9-Б). Рівень експресії цього білка посилюється при зростанні інфільтрації пухлин імунітетами. Усі HER2/neu-позитивні новоутворення супроводжуються наявністю шаперону 90α. Установлено негативний кореляційний зв'язок між експресією рецепторів ЕР та ПР і шаперонами, що вказує на участь цих білків у блокуванні гормонально-залежного фенотипу ракових клітин.

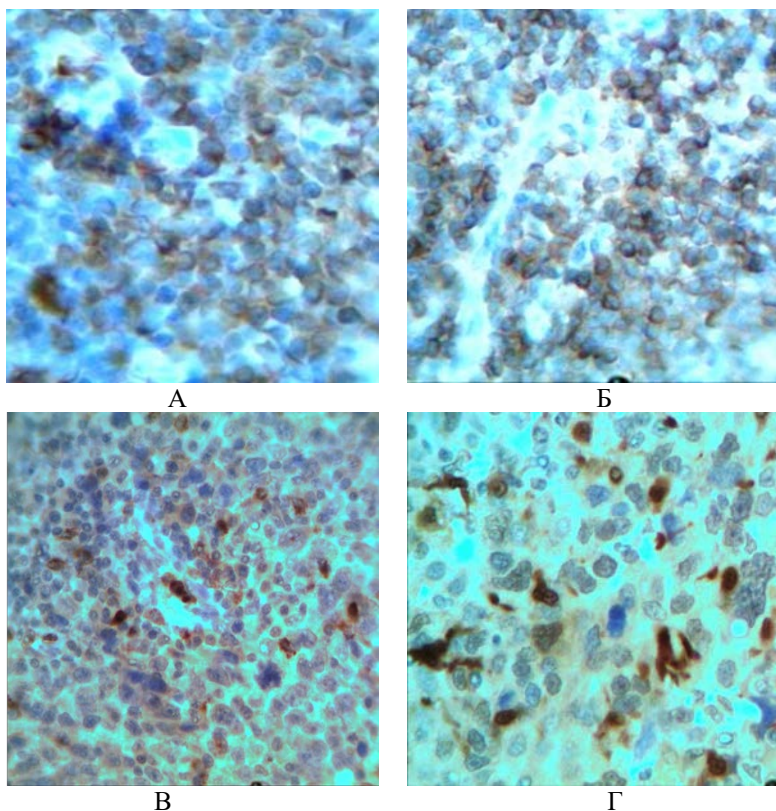


**Рис. 9. ІРНТ. ІГХ дослідження рецепторів остеопонтину (А) та шаперону 90 (Б). Збільшення ×400**

Дослідження якісного складу пухлинного імунного мікрооточення показало, що В-лімфоцити у ньому (експресія CD79α, клон SP18) складають від 20% до 60% (рис. 10-А), а Т-лімфоцити (експресія CD3, клон SP7) – від 25% до 70% (рис. 10-Б). Взагалі на частку лімфоцитів припадає 85-90% серед усіх форм лейкоцитів мікрооточення. Гранулоцити (експресія мієлопероксидази, поліклон) у



навколопухлинному просторі займають лише від 1% до 7% (рис. 10-В), тоді як на долю макрофагів (експресія S100, клон 4С4.9) припадає не більше як 15% від всіх форм лейкоцитів (рис. 10-Г). S100-позитивні клітини мають відростки, якими огортають пухлинні клітини. Вони розташовувались розрізнено як серед імуніцитів, так і серед неопластичних клітин. При накопиченні В-лімфоцитів відбувається зменшення рівня експресії ЕР та ПР. Отже, якісні характеристики ракової тканини залежать не тільки від самого факту наявності запалення навколо пухлинних клітин, а більшою мірою від якісного складу імунного інфільтрату.



**Рис. 10. ІРНТ. Імунний інфільтрат у стромі ІРНТ. ІГХ дослідження рецепторів CD79a (А), CD3 (Б), мілопероксидази (В) та S100 (Г). Збільшення ×400**

Тканина ІРНТ характеризується варіабельною васкуляризацією, яку встановлено за допомогою імуногістохімічного дослідження рецепторів CD31 (клон 1A10). Для low-grade пухлин притаманна наявність різнокаліберних судин із невисокою мікросудинною щільністю непластичної тканин. Низькодиференційовані пухлини мають значно менший відсоток «зрілих» судин та більшу мікросудинну щільність (рис. 11). Спостерігається зростання щільності капілярів при надекспресії VEGF. Слід зазначити, що всі CD31-позитивні структури, виявлені в карциномах, розцінюються або як повноцінні судини (капіляри), або їх попередники (навіть при відсутності в них просвітів). У пухлинній тканині виявлені як ділянки із вираженою мікросудинною щільністю, так і гіповаскуляризовані вогнища.

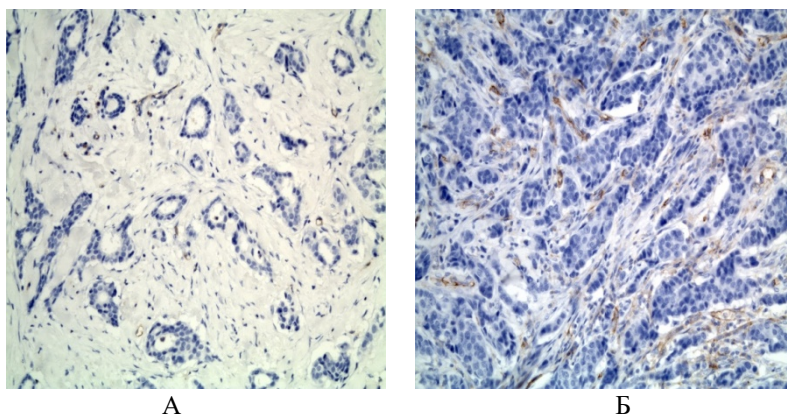


Рис. 11. ІРНТ. ІГХ дослідження рецепторів CD31. Збільшення  $\times 400$

## ВИСНОВКИ

Рак молочної залози займає одну з лідируючих позицій у структурі онкологічної захворюваності в Україні. Серед усіх гістологічних форм найбільш розповсюдженим варіантом ураження є інвазивний рак неспецифічного типу. Цей вид карцином характеризується дуже варіабельними особливостями як паренхіматозного компоненту, так і їх стромі. Ступінь диференціювання пухлин, наявність патологічної біомінералізації та інтенсивність вираженості імунної реакції в пухлинному мікрооточенні впливають на перебіг злякисного процесу та його розповсюдження.

При імуногістохімічному дослідженні виявлено, що тканина інвазивного раку неспецифічного типу у 78% випадків має експресію ER, у 62% – PR, у 20% – HER2/neu, у 40% – p53, у 56% – bcl-2, 57,5% – MMP1, у 70% – VEGF, у 80% – шаперону 90α. Крім того, неопласична

тканина проявляє різний ступінь проліферативної активності та неоваскуляризації, а також варіабельний склад імунного мікрооточення. Імунопрофіль пухлини залежить як від експресії окремих білків у пухлинній тканині, так і від ступеню диференціювання пухлин та якісних характеристик імунного мікрооточення.

Гістологічні та імуногістохімічні особливості раку молочної залози відображаються на місцевому та віддаленому розповсюдженні пухлин, що, без сумніву, впливає на перебіг захворювання та виживаність пацієнтів.

## **АНОТАЦІЯ**

Рак молочної залози займає одну з головних позицій у структурі онкологічної патології – за останні 10 років цей показник у середньому складає  $64,51 \pm 2,85$  на 100 тис. населення. Більшість випадків (99,2%) виявлено в пацієнтів жіночої статі, і лише 0,8% випадків спостерігалось в чоловіків. Перебіг захворювання залежить не тільки від особливостей паренхіматозного компоненту пухлин, але і також від якісних характеристик строми. Рецепторний профіль неопластичних клітин при цьому має один із найпотужніших прогностичних і терапевтичних впливів. Серед усіх гістологічних форм раку молочної залози більша половина випадків має гістологічний діагноз «Інвазивний рак неспецифічного типу» різного ступеню диференціювання. При імуногістохімічному дослідженні виявлено, що тканина інвазивного раку неспецифічного типу у 78% випадків має експресію ER, у 62% – PR, у 20% – HER2/neu, у 40% – p53, у 56% – bcl-2, 57,5% – MMP1, у 70% – VEGF, у 80% – шаперону 90α. Крім того, неопластична тканина проявляє різний ступінь проліферативної активності та неоваскуляризації, а також варіабельний склад пухлинного мікрооточення. Усі якісні та кількісні параметри пухлинної тканини впливають на перебіг захворювання та виживаність пацієнтів

## **ЛІТЕРАТУРА**

1. Wu Y., Zhang D., Kang S. Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Breast Cancer Res Treat.* 2013. Vol. 137, № 3. P. 869–882. doi:10.1007/s10549-012-2396-7.
2. Suba Z. Triple-negative breast cancer risk in women is defined by the defect of estrogen signaling: preventive and therapeutic implications. *Oncotargets Ther.* 2014. Vol. 7. P. 147–164. doi:10.2147/OTT.S52600.
3. Apostolou P., Fostira F. Hereditary breast cancer: the era of new susceptibility genes. *Biomed Res Int.* 2013. 2013:747318. doi:10.1155/2013/747318.

4. Tavassoli F.A., Devilee P. Tumor of the Breast and female genital organs. World Health Organization Classification of Tumours : Lyon : IARC Press, 2003. 432 p.

5. Lakhani S.R., Ellis I.O., Schnitt S.J., Tan P.H. Invasive carcinoma of no special type. WHO Classification of Tumours of the Breast : Lyon, 2012. P. 34–38.

6. Sørli T., Perou C.M., Tibshirani R., et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications. Proc Natl Acad Sci U S A. 2001. Vol. 98, № 19. P. 10869–10874. doi:10.1073/pnas.191367098.

7. Cox R.F., Hernandez-Santana A., Ramdass S., McMahon G., Harmey J.H., Morgan M.P. Microcalcifications in breast cancer: novel insights into the molecular mechanism and functional consequence of mammary mineralisation. Br J Cancer. 2012. Vol. 106, № 3. P. 525–537. doi:10.1038/bjc.2011.583.

8. Keibel A., Singh V., Sharma M.C. Inflammation, microenvironment, and the immune system in cancer progression. Curr Pharm Des. 2009. Vol. 15, № 17. P. 1949–1955. doi:10.2174/138161209788453167.

9. Ruffell B., Au A., Rugo H.S., Esserman L.J., Hwang E.S., Coussens L.M. Leukocyte composition of human breast cancer. Proc Natl Acad Sci U S A. 2012. Vol. 109, № 8. P. 2796–2801. doi:10.1073/pnas.1104303108.

10. Lindström L.S., Karlsson E., Wilking U.M., et al. Clinically used breast cancer markers such as estrogen receptor, progesterone receptor, and human epidermal growth factor receptor 2 are unstable throughout tumor progression. J Clin Oncol. 2012. Vol. 30, № 21. P. 2601–2608. doi:10.1200/JCO.2011.37.2482.

11. Esslimani-Sahla M., Kramar A., Simony-Lafontaine J., Warner M., Gustafsson J.A., Rochefort H. Increased estrogen receptor beta expression during mammary carcinogenesis. Clin Cancer Res. 2005. Vol. 11, № 9. P. 3170–3174. doi:10.1158/1078-0432.CCR-04-2298.

12. Glück S., Arteaga C.L., Osborne C.K. Optimizing chemotherapy-free survival for the ER/HER2-positive metastatic breast cancer patient. Clin Cancer Res. 2011. Vol. 17, № 17. P. 5559–5561. doi:10.1158/1078-0432.CCR-10-2051.

13. Weigel M.T., Dowsett M. Current and emerging biomarkers in breast cancer: prognosis and prediction. Endocr Relat Cancer. 2010. Vol. 17, № 4. P. R245–R262. doi:10.1677/ERC-10-0136.

14. Al-azawi D., Leong S., Wong L., Kay E., Hill A.D., Young L. HER-2 positive and p53 negative breast cancers are associated with poor prognosis. Cancer Invest. 2011. Vol. 29, № 5. P. 365–369. doi:10.3109/07357907.2011.584586.

15. Martin L.A., Dowsett M. BCL-2: a new therapeutic target in estrogen receptor-positive breast cancer?. *Cancer Cell*. 2013. Vol. 24, № 1. P. 7–9. doi:10.1016/j.ccr.2013.06.006.

16. Wang X., Chao L., Ma G., et al. Primary breast carcinoma: association of mammographic calcifications with osteopontin expression. *Radiology*. 2010. Vol. 254, № 1. P. 69–78. doi:10.1148/radiol.2541090675.

17. Grbovic O.M., Basso A.D., Sawai A., et al. V600E B-Raf requires the Hsp90 chaperone for stability and is degraded in response to Hsp90 inhibitors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006. Vol. 103, № 1. P. 57–62. doi:10.1073/pnas.0609973103.

18. Kaimal R., Aljumaily R., Tressel S.L., et al. Selective blockade of matrix metalloprotease-14 with a monoclonal antibody abrogates invasion, angiogenesis, and tumor growth in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2013. Vol. 73, № 8. P. 2457–2467. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-1426.

19. Brzozowska A., Sodolski T., Duma D., Mazurkiewicz T., Mazurkiewicz M. Evaluation of prognostic parameters of E-cadherin status in breast cancer treatment. *Ann Agric Environ Med*. 2012. Vol. 19, № 3. P. 541–546.

20. Li X., Lee C., Tang Z., et al. VEGF-B: a survival, or an angiogenic factor? *Cell Adh Migr*. 2009. Vol. 3, № 4. P. 322–327. doi:10.4161/cam.3.4.9459.

#### **Information about authors:**

**Lyndin M. S.,**

MD, PhD,

Associate Professor of Pathology Department

Sumy State University

31 Pryvokzalna Str., Sumy, 40022, Ukraine

**Romaniuk A. M.,**

MD, DM, Professor,

Head of Pathology Department

Sumy State University

31, Sumy, Pryvokzalna Str., 40022, Ukraine

## СУЧАСНИЙ КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНИЙ ПРОФІЛЬ ДИТЯЧОЇ ІНФЕКЦІЇ, ЗУМОВЛЕНОЇ АСОЦІАЦІЯМИ HSV (ВІРУСУ ПРОСТОГО ГЕРПЕСУ) З МІКОПЛАЗМОЮ

Попова Н. Г., Торяник І. І.

### ВСТУП

Широке розповсюдження інфекційних хвороб, невпинний ріст кількості пацієнтів з ускладненнями та летальними наслідками нерозпізнаної нозології, відсутність чітких критеріїв діагностики і прогнозу останніх визначають актуальність дослідження діагностичних резервів мікст-інфекцій<sup>1,2,3</sup>. У вітчизняній та іноземній літературі даних щодо частоти та специфіки клінічних проявів змішаних інфекцій, а також механізмів взаємодії збудників вірусу простого герпесу, мікоплазми людини вкрай недостатньо. В окремих джерелах, пов'язаних із вивченням процесів взаємного впливу мікроорганізмів, а також їхніх асоціацій на організм хазяїна, цікава для нас інформація представлена вкрай мізерно<sup>4,5</sup>. Крім того, вона стосується, головним чином, таких аспектів, як взаємодія на рівні окремих клітин у перещеплюваних лініях культур (in vitro) або ж на експериментальних лабораторних тваринах<sup>6</sup>. Дотепер недостатньо розробленою проблемою залишається етіопатогенетичний аналіз змішаних інфекцій, лабораторно-діагностичні критерії ризику передачі збудників за умов виникнення суб- та

---

<sup>1</sup> Інфекційні хвороби: підручник (ВНЗ IV р. а.) / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської. 2-е вид. Київ : ВСВ "Медицина", 2018. 688 с. ISBN: 978-617-505-675-2.

<sup>2</sup> Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия / Ф.С. Харламова и др. Детские инфекции. 2016. Т. 15(3) С. 54–57. DOI 10.22627/2072-8107-2016-15-3-50-57.

<sup>3</sup> Роль нарушений микробиоценоза ротоглотки и кишечника в формировании соматической патологии у детей при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции / Ф.С. Харламова и др. Детские инфекции. 2018. Т. 17(3). С. 5–10. DOI 10.22627/2072-8107-2018-17-3-5-10.

<sup>4</sup> Bradshaw M.J., Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. Neurotherapeutics. 2016. 13(3). P.493–508. DOI: 10.1007/s13311-016-0433-7.

<sup>5</sup> Панасюк О.Л. Мікст-герпесвірусні нейроінфекції: особливості клініки, діагностики. Scientific journal "ScienceRise". 2015. N 10/3(15). С. 164-170. URL : [http://nbuv.gov.ua/UJRN/textsrm\\_2015\\_10%283%29\\_\\_31](http://nbuv.gov.ua/UJRN/textsrm_2015_10%283%29__31).

<sup>6</sup> Komaroff A.L., Jacobson S.T., Ablashi D.V., Yamanishi K. Highlights from 5<sup>th</sup> International Conference on HHV-6 and -7. Herpes. 2006. Vol. 13.N. 3. P. 81–82.

екстрагоспітальних ареалі<sup>7</sup>. Вимагають подальшого вдосконалення засоби сучасної експрес-діагностики, морфологічного моніторингу змін, які відбуваються унаслідок впливу інфекційних агентів на органи-мішені критичних систем організму хворого<sup>8,9,10</sup>. Патентний пошук відповідних джерел інформації виявив повну відсутність клініко-епідеміологічних даних за змішаними інфекціями (вірусно-мікробної похідної), викрив нехтування фактами, а в окремих випадках ігнорування ресурсами ретроспективного аналізу, порівняльних епідситуативних характеристик. Водночас потреби сучасної практичної медицини диктують необхідність цілеспрямованого і детального вивчення базових критеріїв комплексної клініко-морфологічної діагностики (органи, клітини-мішені), ймовірної морфологічної оцінки ушкоджень, сигнальних змін у критичних органах; пошуку та розробки нових терапевтичних заходів; мір профілактики змішаних інфекцій; прогнозу ризику захворювання останніми серед дитячого контингенту. Вкрай важливими залишаються питання всебічного дослідження гомеостазу критичних систем організму дітей, хворих на мікст-інфекції; структурно-функціональних стратегій розвитку порушень в обміні речовин (протеїновий, ліпідний, вуглеводний), клініко-терапевтичних інтервенцій останніх<sup>11,12</sup>.

Мета дослідження – провести ретроспективний аналіз протоколів розтину, надати морфологічної оцінки стану органів-мішеней дітей, померлих унаслідок вкороб, спричинених асоційованим впливом вірусу простого герпесу та мікоплазми людини, встановити частоту реєстрації маркерів (*HSV*, *Mycoplasma hominis*) та їх діагностичну значимість.

Завданнями дослідження було:

1. Користуючись ресурсами ретроспективного аналізу, встановити рівень летальності дітей обоє статі у віці від народження до п'ятнадцяти

---

<sup>7</sup> Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с. ISBN 978-5-29-00454-0.

<sup>8</sup> Tools for the Diagnosis of Herpes Simplex Virus 1/2: Systematic Review of Studies Published Between 2012 and 2018 / Z. Arshad et al. JMIR Public Health Surveill. 2019. Vol. 5, N 2. e14216. URL : <https://publichealth.jmir.org/2019/2/e14216>.

<sup>9</sup> Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. Herpes. 2004. Vol. 11, Suppl. 1. P. 2–23.

<sup>10</sup> Diagnostic and Therapeutic Management for Suspected Neonatal Herpes Simplex Virus Infection / S.M.I. Wolfert. et al. J Clin Virol. 2011. 51(1). P. 8–11. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.02.008.

<sup>11</sup> Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражениях кожи у детей / Н.О. Кувардина и др. Детские инфекции. 2019. 18(3). С. 5–10. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10.

<sup>12</sup> Tehmina Bharucha, Catherine F Houlihan, Judith Breuer. Herpesvirus Infections of the Central Nervous System. Semin Neurol. 2019. 39(3). P. 369–382. DOI: 10.1055/s-0039-1687837.

з половиною років, померлих у наслідок патології, спричиненої асоційованим впливом *HSV* та *Mycoplasma hominis*; визначити частоту реєстрації маркерів та діагностичну значимість останніх.

2. Надати морфологічної оцінки стану органів-мішеней дітей, померлих унаслідок нозології, спричинених асоційованим впливом *HSV* та *Mycoplasma hominis*.

3. Дослідити особливості специфіки окремих функціональних показників крові дітей із синдромами, спричиненими асоційованим впливом *HSV* та *Mycoplasma hominis*.

### **1. Інфекції, обумовлені вірусно-бактеріальними асоціаціями (вірус простого герпесу та мікоплазма людини), їх місце в структурі летальності дітей**

Інфекції, зумовлені вірусно-бактеріальними асоціаціями (*HSV* та *Mycoplasma hominis*), діагностуються не лише за життя хворого, але й у переважній більшості випадків постмортально. Своєчасну реєстрацію згаданих захворювань унеможливорює специфіка їхнього перебігу на кшталт поліморфних клінічних форм на тлі інших інфекцій, які сприймаються за основну причину летальності. Згаданим фактам сприяє відсутність статистики щодо детекції морфологічних ознак, характерних для асоціацій ВПГ та мікоплазми людини. Започатковане дослідження присвячене проведенню порівняльного ретроспективного аналізу протоколів розтину дітей, померлих унаслідок хвороб, спричинених асоціаціями ВПГ та мікоплазми людини за періоди 2006–2008 та 2016–2018 роки. Вікова диференціація обстежених осіб представлена в таблиці 1.

Таблиця 1

#### **Вікова диференціація дітей, померлих унаслідок ГВБІ, спричиненої асоціацією ВПГ та мікоплазми людини, за періоди 2006–2008 та 2016–2018 роки**

Вік	Кількість померлих, (абс., відн. показн.), % та хронологічний порядок, (роки) спостережень			
	Абс. число		%	
	2006–2008	2016–2018	2006–2008	2016–2018
1-3 міс.	35	12	30	30
3-6 міс.	31	10	25	26
6-12 міс.	22	9	22	19
12 міс.-3 роки	22	5	13	17
Більше 3 років	9	4	10	8
Разом	119	40	100	100



За умов гострого перебігу вірусно-бактеріальної інфекції в органах-мішенях померлих дітей спостерігались однотипні структурні зміни, у відповідності до яких пошкоджувалися переважно клітини епітеліального походження з ознаками гігантоклітинного метаморфозу, появою багатоядерних клітин, фрагментації хроматину, крайового розташування його брилок, просвітлення центральної частини ядра та відновленням чисельних базофільних, еозинофільних включень, дрібнобрильчатого розпаду. Клінічний перебіг гострої вірусно-бактеріальної інфекції відбувався за наявності трьох провідних синдромів, що об'єктивно відображали її нозологічну сутність.

Розподіл хворих за нозологічними формами наведений у таблиці 2.

Таблиця 2

**Розподіл померлих дітей за нозологічними формами ГВБІ, спричиненої асоціацією вірусу простого герпесу та мікоплазми людини, за періоди 2006–2008 та 2016–2018 років**

Нозологічна форма захворювання	Кількість хворих та хронологічний порядок спостережень			
	Абс. число		%	
	2006–2008	2016–2018	2006–2008	2016–2018
Гострий кишковий синдром	36	13	31	39
Гострий респіраторний синдром	40	11	32	21
Гострий нейросиндром	43	16	37	40
Разом	119	40	100	100

**2. Частота реєстрації морфологічних маркерів вірусно-бактеріальних асоціацій (ВПГ та мікоплазма людини) у органах-мішенях осіб, померлих від гострого нейросиндрому**

Найбільш частими етіологічними чинниками гострих менінгоенцефалітів у дітей вважаються захворювання асоційованої природи, проте цифри, що наводяться в літературі відносно частоти реєстрації останніх, містять у собі суперечливий характер. Існують думки щодо помітного росту (в 3-3,5 рази) кількості випадків енцефалітів змішаної етіології останнім десятиріччям. Згідно з іншими дослідженням *HSV* та *M. hominis* є етіологічним чинником запальних процесів мозку та його оболонки лише у 10-30 % випадків.

Для вирішення питання щодо частоти реєстрації в померлих від ГНС дітей морфологічних маркерів ГВБІ було проаналізовано п'ятдесят дев'ять протоколів розтину за періоди 2006–2008 та 2016–2019 років. Первинною причиною летальності у згаданих спостереженнях

фігурували гострі менінгіти та менінгоенцефаліти бактеріальної етіології (п'ятнадцять дітей), невизначеного генезу (дванадцять осіб), уроджена патологія нервової системи, в тому числі криптогенної природи – тридцять дві дитини. Лише однієї дитини, хворої на гострий гнійний лептоменінгіт невизначеної етіології, було діагностована ГВБІ. Наявність морфологічних маркерів ГВБІ аналізували окремо. Результати детально викладені у відповідних таблицях (табл. 3; табл. 4).

Таблиця 3

**Вікова диференціація дітей, померлих унаслідок ГВБІ з гострим нейросиндромом, спричиненим асоціацією вірусу простого герпесу та мікоплазми людини**

Вік	Кількість померлих (абс., відн. показн.), % та хронологічний порядок (роки) спостережень			
	абс.число		%	
	2006–2008	2016–2018	2006–2008	2016–2018
1-3 міс.	9	4	21	25
3-6 міс.	9	4	21	25
6-12 міс.	10	3	23	19
12 міс.- 3 роки	9	2	21	12
Більше 3 років	6	3	14	19
Разом	43	16	100	100

Проведення ретроспективного аналізу протоколів розтину відбувалось із урахуванням морфологічних маркерів нейросиндрому ГВБІ та визначення клінічної значимості останніх. Отримані результати наведені в таблиці 4.

Найчастіше морфологічні маркери гострої вірусно-бактеріальної інфекції з гострим нейросиндромом спостерігались у групі дітей із блискавичними формами перебігу менінгітів, менінгоенцефалітів та уродженою патологією нервової системи. У дітей, хворих на менінгококову інфекцію, морфологічні ознаки супутньої ГВБІ за життя майже не реєструвалися, що, напевне, було пов'язано з характером перебігу хвороби.

Крововиливи в лобну, скроньову частки мозку мали місце у тринадцяти дітей, потиличну та тім'яну – 25/21%. У головного мозку зміни, притаманні ГВБІ, реєстрували в інших органах критичних систем. Так, у 14/12% випадках спостерігався некроз гепатоцитів, у 12/19% із них – розвиток холестазу. У легенях 21/19% померлих визначали гігантоклітинний метаморфоз, полінуклеарний синдром, каріорексис та некрозу альвеоцитів. У 12/12% дітей встановлено зміни клітинних популяцій селезінки, на кшталт синтопічних вад, проліферативних процесів маргінальної та мантійної зон, просвітлення

гермінативних центрів. Троє дітей зазнали ушкоджень травної системи, як-то: запальні явища, деструктивна дегенерація, некроз. Сіалоаденіт мав місце у 14/19% випадках. Типові папуло-везикульозні висипи на шкірі та слизових оболонках спостерігалися у 21/19% дітей.

Таблиця 4

**Морфологічні маркери ГВБІ та частота їх реєстрації у дітей, померлих унаслідок ГВБІ з гострим нейросиндромом, спричиненим асоціацією вірусу простого герпесу та мікоплазми людини за періоди 2006–2008 та 2016–2018 років**

Морфологічні ознаки	Кількість померлих, (абс., відн. показн.), % та хронологічний порядок, (роки) спостережень			
	абс.число		%	
	2006–2008	2016–2018	2006–2008	2016–2018
Дістрофія нейроцитів та гліальних клітин	7	16	11	100
Маргінація хроматину	1	14	2	87
Некроз	1	15	2	94
Лімфоїдна інфільтрація	0	10	0	62
Периваскулярні крововиливи, набряк	6	16	10	100
Лімфо-плазмоцитарна інфільтрація	16	10	27	62
Зони гліому	13	12	22	75
Кісти	8	12	14	75
Гігантклітинний метаморфоз	1	15	2	94

Аналіз стану імуноепітетичних органів померлих дітей на підставі результатів, отриманих гістологічно, виявив у 81/75% дітей II-V фази акцидентальної інволюції тимуса. У селезінці та периферійних лімфатичних вузлах визначені фолікули з ознаками гіпоплазії та відсутніми світлими центрами. Обтяжений акушерський анамнез у матері, несприятливий преморбідний фон, наявність морфологічних змін, притаманних для ГВБІ, одночасно в різних органах дозволили запідозрити у 37/38% з п'ятдесяти дев'яти дітей внутрішньоутробний шлях інфікування. На користь останнього припущення свідчили вогнища гліозу у субвентрікулярній зоні та деякі інші ушкодження, розвиток яких міг відбутись лише за умов вад ембріогенезу.

### **3. Морфологічна характеристика головного мозку та його оболонок дітей, померлих в наслідок ускладнень (гострий нейросиндром) герпесвірусно- мікоплазменої інфекції**

Сьогодні в етіологічній структурі гострих та хронічних енцефалітів та менингоенцефалітів провідне місце посідає ГВБІ. Її справедливо вважають найбільш розповсюдженою причиною гострих некротичних форм запалень мозку в осіб різних вікових категорій та виважено називають серйозною загрозою клініки дитячих нейроінфекцій. Проте поліморфізм клінічних проявів, спроможність вірусу, який знаходиться в асоціації з мікоплазмою та активно персистує у тканині головного мозку, призводить до того, що частота реєстрації гострої вірусно-бактеріальної інфекції залишається й досі не високою. Викликає зрозумілий подив спеціалістів і той факт, що її адекватна діагностика залишається поза увагою практиків. Особливе занепокоєння виникає тоді, коли «помилки діагностики» викриваються лише в разі патологоанатомічних досліджень, і вірусно-бактеріальна етіологія процесу виринає у виключно безапеляційній формі.

Серед типових структурних проявів захворювання протягом довгого часу вважали внутрішньоядерні включення, що визначались як тільця Каудрі першого або другого типу. Однак, як виявилось пізніше, специфічність даних ознак мала відносний характер і на цей час не дає змогу ймовірно диференціювати герпес від інфекцій, що спричиняються іншими DNA-вірусами, в тому числі ЕБВ та цитомегалії. Деякі аспекти морфологічних уражень головного мозку в певній літературі представлені вітчизняними та зарубіжними дослідниками. Проте констатувати всебічну вичерпність цієї проблеми ще зарано. Є ціла низка питань щодо патологоанатомічної діагностики гострих некротичних менингоенцефалітів у контексті генералізації процесу та на тлі моно та мікст-інфекції вимагають певних уточнень та узагальнень. Подальшої розробки та оптимізації очікують від морфологічних критеріїв ГВБІ.

Із метою об'єктивізації діагностичних критеріїв вірусно-бактеріальної інфекції за умов розвитку гострого нейросиндрому в дітей було вивчено шістнадцять секційних спостережень. Останні стосувались осіб у віці від одного місяця до десяти років, що були госпіталізовані, обстежувались, лікувались та померли за часів госпіталізації у профільному стаціонарі № N м. Харкова. За статевими показниками, хлопчики склали групу з десяти осіб, дівчатка – шість відповідно. Клінічне захворювання визначалось як гострий некротичний менингоенцефаліт, менингоенцефаліт нез'ясованої етіології, менингококова інфекція. У кожному зі спостережень було виявлено не тільки морфологічні ознаки інфекції, що спричинялись DNA вірусом, але й лабораторні

підтвердження етіології процесу за допомогою хоча б одного з методів (бактеріологічного, серологічного, імунофлюоресцентного, молекулярно-біологічного). Суттєвий внесок у формулювання діагнозу надали позитивні результати визначення антигену до вірусу простого герпесу (Ag HSV) та мікоплазми людини у тканьовому гомогенізаті органів померлих дітей. У чотирьох випадках спостережень мали місце чіткі прояви генералізованої інфекції з розвитком відповідних змін у провідних внутрішніх органах, судинному апараті, легенях, нирках, тимусі, селезінці, надниркових залозах, травному тракті. В окремих спостереженнях зміни внутрішніх органів викликані асоційованою інфекцією були мінімальними. Тривалість захворювання складала від двох до п'ятнадцяти діб. Останні дні життя всі діти знаходились у реанімаційному відділенні стаціонару на апараті штучної вентиляції легень. У зв'язку із цим певного внеску до танатогенезу у таких хворих додали бактеріальні ускладнення, в першу чергу пневмонії. Проте прояви мікробного ураження мали місце виключно в тих випадках (секційний матеріал спостережень), які із самого початку відтворювали групу пацієнтів з мікст-інфекцією. У разі патологоанатомічного дослідження вивчали макро-, мікроскопічні особливості головного мозку померлих дітей, аналізували стан, мікротопоірафію клітин сірої та білої речовини, детально характеризували зміну в оболонках головного мозку (особливо м'якій), структуру базальної, верхньо-латеральної та медіальної поверхні. У певних випадках проводили морфометричні дослідження окремих структур мозку, визначали об'єм спинномозкової рідини латеральних шлуночків.

У результаті макроскопічного дослідження було встановлено, що тверді мозкові оболонки блискучого перламутрового, світло-лілового кольору, вільні, обидва цільно зрощені з кістками черепа. М'які оболонки головного мозку помірно та помітно (від 0,5 до 0,7 см) утовщені, тмяні, мутні, відслоєні. У зонах лобного та тім'яного полюсів, верхньо-латеральної поверхні мозку рясно розшаровані гнійним світло-жовтим, зелено-жовтуватим ексудатом у напрямку великих судин та борозн. Судини розширені, різко повнокровні, гладкі на дотик, з темною густою кров'ю на розтині.

Чисельні петехіальні крововиливи з тенденцією до злиття відрізнялись формуванням достатньо об'ємних за розмірами зон. Локалізація останніх переважно орієнтована на верхньо-латеральну, меншою мірою – базальну поверхні головного мозку (скронева, потилична долі праворуч). Речовина мозку щільно виповнювала порожнину черепа, виймалася з певними зусиллями, мала помітні сліди вдавлень від борозн. Під час видалення мозку із порожнини черепа було зрозуміло, що він втрачав свою характерну форму, відрізнявся

дрябчастою, м'якою консистенцією. У деяких випадках спостерігали розпластування речовини мозку від власною вагою; чисельні осередки розм'якшення у лобно-скроневій та лобно-тім'яних частках верхньо-латеральної поверхні. Для останніх характерними стали відсутність чіткої межі, тенденція до злиття окремих зон кори, наявність неправильних форм фрагментів зм'якшення, розмірами від 1,6–2,3 см у діаметрі. Подекуди спостерігались некротичні осередки, що відрізнялись наявністю чіткої межі на тлі відсутності мішеневих змін у інших частках мозку. Для підтвердження викладених фактів наведемо декілька прикладів. Хворий хлопчик п'яти місяців. Зі слів матері, температура впевнено підвищувалась протягом доби до  $t=40^{\circ}\text{C}$ , супроводжувалась блювотою, рідким стулом. Госпіталізований із попереднім діагнозом «гострий гастроентероколіт». Після госпіталізації в реанімаційне відділення в разі розвитку інтоксикації, появи неврологічної симптоматики, використання додаткових методів дослідження діагноз змінено на користь гнійного менингоенцефаліту. У динаміці хвороби стан дитини погіршувався, зростала неврологічна симптоматика, прояви ендогенної інтоксикації, легенево-серцева недостатність. Пневмонічна інфільтрація легень ускладнилась деструкцією. Діагностовано правосторонній, потім лівосторонній плеврит. Плевральну порожнину дреновано по Бюлау. На тлі ШВЛ – асистоля. Констатована смерть. У клінічному аналізі крові: еритроцити –  $4,4 \cdot 10^{12}/\text{л}$ , гемоглобін – 145 г/л, лейкоцити –  $3,9 \cdot 10^9/\text{л}$ , паличкоядерні нейтрофіли – 12%, сегментоядерні – 9%, лімфоцити – 63%, моноцити – 15%, плазматичні клітини – 1%, еозинофіл – 1%, ШОЕ 6 мм/г. В аналізі епіномозкової рідини – цитоз. Серологічне дослідження крові на Ag HSV продемонструвало оптичну щільність у контролі – 0,200, оптичну щільність критичну – 0,583.

На розтині головного мозку м'яка мозкова оболонка розслонена гнійним світло-жовтим ексудатом в області поверхні лобних татім'яних долей. Товщина м'якої мозкової оболонки доходить до 0,5–0,7 см. Тканина мозку повнокровна з ознаками набряку, лілово-рожевого кольору. Шлуночки мозку вузькі. У лобних долях головного мозку відмічаються осередки розм'якшення речовини з тенденцією до злиття. У разі мікроскопічного дослідження мозку ураження носили більш чи менш розповсюджений характер та проголошувались в унісон макроскопічним змінам, підсилюючи та уточнюючи останні.

Переважаюча кількість нервових клітин характеризувалась значними дистрофічними змінами. У полі зору добре позначались вогнища гліому та локальних крововиливів. За якісними показниками, останні найбільш характерно відображали загальні патогенетичні закономірності та виявились в органах, похідних з мезенхіми (аналогія з групами хворих на

ГКС, ГРС). Характер клінічного перебігу захворювання, торпідність до проведеної терапії, глибина морфологічних змін схиляли до тієї точки зору, що репродукція збудника та його виділення із невральних гангліїв відбувається постійно. Незначна кількість центробіжно мігруючих віріонів із неврального ганглію по аксону периферійного нерва досягає клітин мішеней. Надалі в разі активності механізмів захисту спостерігається усунення мікроосередків інфекції. Проте у випадках їх блокади розвиток інфекційного процесу неминучий.

Незважаючи на те, що причини пролонгованої персистенції вірусу в організмі людини достатньо не з'ясовані, дослідники із впевненістю констатують той факт, що імунна система контролює репродукцію ВПГ, *M.hominis* та забезпечує їхнє збереження в організмі людини в латентному стані. Чим більше визначений імунодефіцит, тим важче перебіг хвороби з генералізацією процесу, пошкодженням центральної нервової системи, легенів, печінки та інших органів. Таким чином, у тропних до *HSV* та *M.hominis* тканинах визначаються характерні для їхнього впливу зміни: наявність велетенських багатоядерних клітин, внутрішньоядерних включень, десквамація, деструкція, некроз.

Інший випадок стосувався хворої двох місяців. Наведемо патологоанатомічний діагноз розтину трупу (мікроскопічне дослідження): у разі розтину мозку виявлений менінгоенцефаліт із наявністю чисельних некрозів підкоркового шару в обох півкулях. На препаратах розповсюджений лізіс нервових клітин, що суттєво перебільшують осередки розм'якшення. Периваскулярна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Гіпертрофія ядер ендотеліальних клітин.

Витяг із протоколу розтину померлого містив такі свідчення щодо мікроскопічного дослідження: нервові та гліальні клітини з ознаками виражених дистрофічних змін. Ядра гіперхромні, гіпертрофічні, із просвітленнями по центру. Певна кількість утримує чіткі базо- та еозинофільні включення, що відокреслені зоною просвітлення від ядерної речовини. Судинна оболонка мозку з ознаками набряку, ексудат у незначній кількості переважно представлений мононуклеарами із домішками лейкоцитів.

Узагальнюючи характер мікроскопічних змін, що були визначені у обстежених нами хворих на ГНС, зауважимо, що вони стосувались трьох структурних компонентів: сірої речовини мозку (нейроцитів), клітин глії та внутрішнього шару судин, що репрезентований ендотеліоцитами.

Переважає більшість нейроцитів та гліальних клітин відрізнялась наявністю виражених дистрофічних змін, що розповсюджувались як на ядерний апарат, так і на їх цитоплазму. Ядра були збільшені за своїми розмірами, ніби набухлими, як у разі балонної дистрофії. Цей факт

сприяв різкій зміні ядерно-цитоплазматичного співвідношення на користь першого. Мікроскопічно: в ядрі спостерігали центральне розташоване просвітлення, за рахунок чого в деяких випадках вони реєструвались як «світлі». У певних обстеженнях ядрам була властива виражена гіперхромність, що виникала внаслідок щільно розташованого повздовж ядерної мембрани хроматину. Не виключно, що однією із причин дислокації останнього ставали явища каріорексісу, що повсюдно супроводжували перебування ВПГ та *M. hominis* у клітинах. Чисельні мікроскопічні осередки хроматину, що достатньо щільно розташовувались в ядрі, сприяли формуванню матового фону секційних проб. Із так званих «привнесених» змін діагностично-провідними залишались ті, що свідчили на користь чітких включень базofilного та еозинofilного характеру, що найчастіше зустрічались у клітинах епітеліального походження (ендотеліоцитах, а у разі генералізованої мікст-інфекції). Показовими у цьому плані залишаються пошкодження, що були встановлені в разі макроскопічного дослідження мозку та внутрішніх органів трупу. Клініко-морфологічним ілюстражем до цього слугував такий матеріал. Головний мозок. М'яка оболонка мозку різко утовщена за рахунок ексудату, що утримує велику кількість лейкоцитів. Судинна оболонка характеризується меншою виразністю ексудативних явищ, макрофагального характеру (лейкоцити зустрічаються лише в поодиноких випадках). Дістрофічні процеси визначаються у гліальному компоненті, супроводжуються просвітленням центральної частини, периферійним розташуванням хроматину. У легенях на тлі чисельних гіалінових мембран у порожнинах альвеол базofilна рідина з переважною кількістю лейкоцитів та макрофагів. У певних препаратах відмічено гігантоклітаний метаморфоз, що характеризується збільшенням альвеолоцитів, їхніх ядер, зміною ядерно-цитоплазматичного співвідношення, маргінацією хроматину. В ядрах легеневиx клітин чітко визначені базо- та еозинofilні включення. Частота визначених внутрішньоядерних включень базofilного та еозинofilного характеру в цитоплазмі нервових та гліальних клітин залишалася дещо різною. Проте нейроцити в наших дослідженнях утримували базofilні часточки. Вони завжди чітко диференціювались, виявляли достатньо високу контрастність, відокремлювались проміжками просвітлення від наявної ядерної речовини. У певних випадках, можливо, за рахунок метаморфозних процесів, включення виявляли також і в цитоплазмі клітин. Слід зауважити, що для вірусно-бактеріального ураження мозку характерним залишався однорідний за своїм механізмом метаморфічний процес, що посилювався десквамаційними змінами та судинними розладами структурно-функціонального плану. Зазначені



спостереження добре відтворювались на отриманих пізніше корозійних препаратах скануючої електронної мікроскопії. Схожі за своїм гомеостазом клітини, що мали онтогенетично загальний попередник, однаково реагували на втручання збудників. Звідси цілком прогнозованим ставало виявлення герпетичних та мікоплазмених уражень ендотелію м'яких мозкових оболонок, епітелію хоріоїдальних сплетень. М'які мозкові оболонки у всіх померлих дітей характеризувались тим чи іншим ступенем інфільтрації. Проте якісний характер дещо різнився. У більшості випадків інфільтрати репрезентувались лімфоцитами, нейтрофільними гранулоцитами, іноді макрофагами. Проліферативні явища із впевненістю були діагностовані у гліальній тканині (лише в декількох випадках). В окремих спостереженнях фіксували явища злушення (десквамації) епіндімального шару, латеральних, четвертого шлуночку мозку. Закономірними вважались дилатації, ампуляції мікросудин із подальшим ушкодження усіх шарів їхніх стінок та переваскулярними крововиливами, що інтерпретувались як принципово схожі зміни для кожної із обстежених груп дітей. Проте деякі з них не завжди виявлялись повноцінно відображеними в заключному діагнозі. Остаточню проблему розв'язувала позитивна відповідь ІФА, націлена на дослідження гомогенізату тканин мозку померлих дітей наявності антигенів до збудників. Крім гострих менінгоенцефалітів, вірусно-бактеріальну етіологію процесу в головному мозку померлих дітей встановлювали в контексті мікст-інфекції деяких інших захворювань. Так, у трьох дітей, що загинули від гіпертоксичних форм менінгококової інфекції, співставлення результатів серологічного дослідження крові (за життя та постмортально), виділення Ag *HSV* у гомогенізаті тканини мозку дало змогу пояснити наявність клітин із гіперхромними ядрами, дістрофічні зміни, виявлені в м'яких оболонках мозку, гліальних клітинах, формування в субвентрікулярних відділах мозку чисельних мілких порожнин із некротичними стінками.

Використання додаткових методів дослідження дало змогу віддиференціювати випадки безсимптомного носійства у померлих дітей. Не виключно, що за життя у них мала місце персистенція *HSV* із уповільненням повного циклу репродукції вірусу, коли останній знаходився в клітинах хазяїна у вигляді субвірусних структур. У таких випадках посмортально в гомогенізаті тканин головного мозку померлих дітей із менінгоенцефалітом нез'ясованої етіології (клінічне) вдалось виділити Ag *HSV*. Типових морфологічних ознак герпетичного ураження мозку в цих випадках не зазначали. Таким чином, спектр морфологічних проявів герпетичної інфекції у дітей, що маніфестувала нервовою симптоматикою, відрізнявся

значною різноманітністю. Він залежить від локалізації патологічного процесу в структурах мозку, його розповсюдження, стану нервогуморальної системи на момент втручання збудника, антигенного типу вірусу. Найбільш тяжкий перебіг захворювання реєструвався у разі первинного інфікування, коли специфічні антитіла до збудників залишались відсутні. Цей факт найяскравіше демонстрували клінічні випадки, що стосувались дітей раннього віку із неспроможною, незрілою імунною системою та у разі розвитку імунодефіцитних станів поліморфного генезу. Певного внеску у загальну картину ураження нервової системи надавали також різні форми взаємовідносин збудників *HSV* та *M. hominis* із організмом хазяїна та терміни перебування останніх в його клітинах. Дослідниками з'ясовано, що в разі відсутності вірусу в організмі перебіг інфекційного процесу реалізується гострою або інпапаратною формами. Комплексне дослідження нам дало змогу довести на власних прикладах правомірність констатування останніх. Проте не стали ексклюзивними і наслідки тривалої персистенції *HSV* в організмі на тлі діагностованого мікоплазмозу, коли поряд із латентною формою хвороби, фіксували хронізацію процесу, а то і прогресивний перебіг із розвитком тяжкої клінічної симптоматики та відповідної морфологічної картини у секційному матеріалі. Зрозуміло, що патогенетичні особливості останніх визначались репродуктивною специфікою *HSV* та мікоплазми, яка являла собою складний процес з участю чисельних віронних, клітинних, вірусомодифікуючих ензимів. Цей факт визначав головні тенденції в етапізації розвитку змішаної вірусно-бактеріальної інфекції, в тому числі його морфологічного ілюстражу: первинна інфекція, «колонізація», гостра інфекція гангліїв із наступним встановленням латентності, коли тільки внутрішньоядерні включення, що спостерігали в нейрочитах, свідчили на користь інфекційного процесу. Хроматин клітинних ядер, який сприяв утворенню мегакомпонентні включень, спочатку відокремлювався від маргінального прошарку ядерної мембрани, а надалі зникав взагалі, знаменуючи запуск дистрофічних процесів. Встановлено, що значний ефект нерозривно пов'язаний зі зміною концентрації у клітинах циклоаденозинмонофосфату (цАМФ), роль якого залишається безсумнівною у реалізації різних внутрішньоклітинних процесів. В інфікованій *HSV* та *M. hominis* клітині суттєво знижувались активність цАМФ. Змінена рівновага між клітиною та збудниками під впливом провокуючих факторів (надбані імунодефіцити) посилювала реплікацію вірусу та внутрішньоклітинну агресію мікробу, внаслідок чого клінічні прояви інфекції загострювались. Під впливом розпочатої патогенетичної терапії та інших факторів рівновага між збудниками та клітиною відновлювалась.

Проте повторна провокація (з боку інфекційних агентів, саме, у разі мікст-інфекції, стресорних факторів) була цілком спроможною зашкодити «крихкому» балансу.

Окрім нейрогенного шляху розповсюдження вірусно-бактеріальної нейроінфекції велике значення мав її гематогенний шлях передачі, що пов'язували з вираженим ерітотропізмом обох збудників. Унаслідок цього відбувалось ушкодження нових клітин. Доведено, що *HSV* та *M. hominis* тісно контактують із лейкоцитами і навіть тромбоцитами. Звідси широкий спектр судинних ушкоджень системи кровообігу мозку. У всіх без виключення випадках реєстрації гострих вірусно-бактеріальних інфекцій фіксували: петехіальні крововиливи, мікротромбози, ультрамікроскопічні зміни лейкоцитарних клітин. Широкий арсенал шляхів розповсюдження, що властиві для збудників мікст-інфекцій, сприяє генералізації інфекційного процесу із залученням до нього органів імунної системи та активацією провідних механізмів імунного захисту. Фінальні акорди цього процесу знаходяться в несумнівній залежності від активності вірусу та мікроба (фрагменти їх ліпідно-протеїнових комплексів) та вихідного стану організму хазяїна. Структурні поліпептиди збудників (білки, що кодується групою g-генів) за своєю суттю є мембранними глікопротеїдами, які і відіграють провідну роль в імунопатогенезі. ГВБІ, а саме: проникненні *HSV* та *M. hominis* у клітину та феноменні сімпластоутворення. Доведено, що певні глікопротеїни (gD) мають групо- та типоспецифічні антигенні детермінанти, що залишаються на сьогодні найбільш антигенні значимими білками. У відповідь на імунізацію gD утворюються специфічні антитіла, що відрізняються афінністю та у деяких випадках можуть виконувати певну роль у нейтралізації *HSV*. Інший (gC – білок) функціонує як рецептор для С3-д фракції комплементу, що блокує альтернативний та класичний шляхи активації комплементу та переважає лізису інфікованих *HSV* та *M. hominis* клітин. Деякими авторами зауважують, що gC *HSV-1* відіграє провідну роль в абсорбції вірусу на клітинній мембрані і, відповідно, у вірулентності вірусу. У свою чергу, глікопротеїни E спроможні зв'язувати Рс-фрагменти імуноглобулінів, що переважає надалі здійсненню антитілозалежного лізису клітин-мішеней. Саме цим можна пояснити характер морфологічних змін, що було встановлено в разі дослідження біоптатів тканин органів імуногенезу померлих дітей. Доводилось діагностувати передчасний метаморфоз ліпідних клітин, акцидентальну трансформацію тимусу незрілого типу, деструктивні зміни у пульпарному компоненті селезінки

Таким чином, глікопротеїди *HSV* та *M. hominis*, що експресувались в інфікованих клітинах, призводили до зміни їхніх фенотипічних

властивостей, тобто трансформації останніх. Майже в кожному із досліджених нами випадків визначались дегенеративні зміни тілець Гасаля, лейкоцитарного пулу білої пульпи селезінки. У периферійних лимфатичних вузлах в окремих випадках реєстрували макрофаги з базофільними включеннями у цитоплазмі. Трансформація клітин сприяла розвитку певних імунопатологічних реакцій, що були спрямовані проти власного організму та лягли в основу вірусно-бактеріальної індукованої імуносупресії. Таким чином, у разі генералізації процесу на фоні ГНС змішаного вірусно-бактеріального генезу мав місце розвиток первинного імунodefіциту, спричиненого саме *HSV* та *M.hominis*. Типові для зазначеного рівня уражень зміни були зафіксовані в інших органах померлих дітей (порівняльний контроль). Рівень виразності їх був різним, проте особливості проявів носили однотипний характер. Особливо яскравою картина інфекційних змін мала місце в органах, що відрізнялись наявністю елементів мезенхімального походження: секретуючий епітелій (надниркові залози, нирки), лімфо-гістіоцитарна інфільтрація, гіганто-клітинний метаморфоз нефротелію, явища каріорексису та маргіналізації хроматину, десквамація ендотелію судин, ентероцитів.

## ВИСНОВКИ

Ретроспективний аналіз протоколів розтину дітей, померлих унаслідок захворювань, спричинених асоційованим впливом *HSV* та *Mycoplasma hominis*, довів, що найвищий рівень летальності становив у групі дітей до одного року; за нозологічними формами з нейросиндромом. Частота реєстрації морфологічних маркерів у 2016–2018 роках досягала вищих показників порівняно з періодом 2006–2008 року. Найбільш діагностично значимими виявлялись цитоплазматичні зміни (зернистість, метаморфоз), ядерного апарату (гіперхроматоз, маргіналізація хроматину, каріорексис) клітин мезенхімного походження.

Таргетний механізм асоційованої дії *HSV* та *Mycoplasma hominis* позначався на структурно-функціональній специфіці внутрішніх органів, залучених до етіопатогенетичної картини захворювань, спричинених ускладненнями (гострий нейросиндром) вірусно-бактеріальної інфекції. Макроскопічно останні факти проявлялись змінами у біомеханічних, морфометричних, син-, скелето- та голотопографічних показниках. Мікроскопічно: розвитком десквамаційних процесів, змінами ядерно-цитоплазматичних співвідношень, деструктивно-дегенеративних явищ, проліферативно-запальними феноменами, некрозом, тромбо-статичними проявами, порушеннями мікро циркуляції. Субмікроскопічно встановлено: наявність альтеративних змін, ушкоджень мембранних структур клітин мезенхімального походження, маргіналію хроматину, пікноз, каріорексис,

феномени дилатації мікросудин корозійних препаратів на тлі порушень холестеринового обміну в організмі.

## АНОТАЦІЯ

Сьогодні етіопатогенетичний аналіз змішаних інфекцій, визначення лабораторно-діагностичні критерії ризику передачі збудників за умов виникнення суб- та екстрагоспітальних ареалів залишається недостатньо з'ясованим питанням. Його медико-соціальне значення посилюється проблемою невинного росту кількості пацієнтів з ускладненнями та летальними наслідками нерозпізаної нозології. Отже, створення об'єктивного клініко-діагностичного профілю сучасної дитячої патології, зумовленої асоціаціями HSV (вірусу простого герпесу) з мікоплазмою, видається своєчасним. Проведений ретроспективний аналіз протоколів розтину дітей обоє статі від народження до п'ятнадцяти з половиною років, померлих унаслідок хвороб, спричинених асоційованим впливом HSV та мікоплазми людини. З урахуванням статеві-вікової специфіки продемонстровано рівень летальності серед дітей м. Харкова та Харківської області в результаті ускладнень гострої вірусно-бактеріальної інфекції (гострий неврологічний синдром). Із залученням резервів комплексного клініко-морфологічного дослідження (рентгеноскопія, макромікроскопія, мікроскопія) з'ясовано роль асоційованого впливу вірусно-бактеріальних агентів на органи-мішені (головний мозок, його оболонки, судини) нервової системи померлих дітей. Проаналізовано структурно-функціональні зміни в епітеліальній, нервовій тканинах, їхня залежність від генезу, характеру, пролонгованості провокуючих етіогенних факторів (вірусу простого герпесу та мікоплазми людини). Для об'єктивізації започаткованого дослідження застосовано резерви серологічних та молекулярно-біологічних методів дослідження.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Інфекційні хвороби: підручник (ВНЗ IV р. а.) / О.А. Голубовська, М.А. Андрейчин, А.В. Шкурба та ін.; за ред. О.А. Голубовської. 2-е вид. Київ : ВСВ «Медицина», 2018. 688 с. ISBN: 978-617-505-675-2.
2. Микоплазменная инфекция у детей: современная диагностика и терапия / Ф.С. Харламова и др. Детские инфекции. 2016. Т. 15(3) С. 54–57. DOI 10.22627/2072-8107-2016-15-3-50-57.
3. Роль нарушений микробиоценоза ротоглотки и кишечника в формировании соматической патологии у детей при сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции / Ф.С. Харламова и др. Детские инфекции. 2018. Т. 17(3). С. 5–10. DOI 10.22627/2072-8107-2018-17-3-5-10.

4. Bradshaw M.J., Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics*. 2016. 13(3). P. 493–508. DOI: 10.1007/s13311-016-0433-7.

5. Панасюк О.Л. Мікст-герпесвірусні нейроінфекції: особливості клініки, діагностики. *Scientific journal “ScinceRise”*. 2015. № 10/3(15). С. 164–170. URL : [http://nbuv.gov.ua/UJRN/textsrm\\_2015\\_10%283%29\\_\\_31](http://nbuv.gov.ua/UJRN/textsrm_2015_10%283%29__31).

6. Komaroff A.L., Jacobson S.T., Ablashi D.V., Yamanishi K. Highlights from 5<sup>th</sup> International Conference on HHV-6 and – 7. Herpes. 2006. Vol. 13. N. 3. P. 81–82.

7. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека : руководство для врачей / под ред. В.А. Исакова. Санкт-Петербург : СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с. ISBN 978-5-29-00454-0.

8. Tools for the Diagnosis of Herpes Simplex Virus 1/2: Systematic Review of Studies Published Between 2012 and 2018 / Z. Arshad et al. *JMIR Public Health Surveill*. 2019. Vol.5, N2. e14216. URL : <https://publichealth.jmir.org/2019/2/e14216>.

9. Malkin J.E. Epidemiology of genital herpes simplex virus infection in developed countries. *Herpes*. 2004. Vol 11, Suppl. 1. P. 2–23.

10. Diagnostic and Therapeutic Management for Suspected Neonatal Herpes Simplex Virus Infection / S.M.I. Wolfert. et al. *J Clin Virol*. 2011. 51(1). P. 8–11. DOI: 10.1016/j.jcv.2011.02.008.

11. Роль сочетанной микоплазменной и герпесвирусной инфекции при поражении кожи у детей / Н.О. Кувардина и др. *Детские инфекции*. 2019. 18(3). С. 5–10. DOI: 10.22627/2072-8107-2019-18-3-5-10

12. Tehmina Bharucha , Catherine F Houlihan , Judith Breuer . Herpesvirus Infections of the Central Nervous System. *Semin Neurol*. 2019. 39(3). P. 369-382. DOI: 10.1055/s-0039-1687837.

#### **Information about authors:**

**Popova N. G.,**

Candidate of Medical Sciences,  
Senior Lecturer at Department of Microbiology, Virology  
and Immunology named by D. P. Gryniov  
Kharkiv National Medical University  
4, Nauky Ave., Kharkiv, 61022, Ukraine

**Torinyk I. I.,**

Candidate of Medical Sciences,  
Leader Research Scientists at Laboratory of Viral Infection  
SI “Mechnikov Institute of Microbiology and Immunology  
of National Academy of Medical Sciences of Ukraine”  
14-16, Pushkinka Str., Kharkiv, 61057, Ukraine

## **FEATURES OF ORGANIZATION OF REGIONAL MONITORING OF REPRODUCTIVE HEALTH IN UKRAINE AND ITS RESULTS**

**Stovban I. V., Marusyn O. V.**

### **INTRODUCTION**

Governments of many countries in the European region are constantly monitoring changes in health care service, analyzing the suitability of implementing modern method of approaches to reforming the system of financing the branch, the organization and provision of health care in general. From time to time there are demands to strengthen the control over costs, the necessary conditions for achieving effectiveness, efficiency of health care are discussed in terms of preserving and strengthening the health of the population in combination with ensuring equality and accessibility, fair distribution of necessary medical care among different segments of the population.

The effectiveness of management measures in the field of health care service should be assessed not only in terms of short-term savings of public budget funds, but primarily on the ability of their results to affect the preservation and promotion of health, in accordance with the WHO strategy “Health for all”. The functioning of the health care sector, which has its own regional characteristics in each country, has an extremely wide range of issues related to solutions the most pressing questions, including national policies, in particular prevention of mortality, disability, quality of life, which are global processes and have a long-term potential effect from the implementation of certain reform strategies, and therefore any management decisions in this area must be balanced, science-based, carefully planned and complemented by monitoring the effectiveness of the planned implementation.

Reforming of health care service is driven by economic problems and rising health care costs. There is an ongoing debate between the reasonability for the state to meet the social responsibilities for its compatriots for health care and the reasonability to reduce or curb rising health care costs, with accusations of inefficient spending of small funds that continue to be allocated to health care service. Most countries are characterized by evolutionary gradual changes, although there are examples of radical structural reforms. Many years of discussions on the positive experience of implementing certain strategies in health care service are not completed. Based on the gained experience, the search for constructive alternative strategies for reform continues. At the same time, the percentage of the population of older age groups is growing, the “aging population” continues, the average life expectancy is growing, the level of chronic pathology, its

comorbidity is growing, the population's health expectations are growing in light of new medical technologies, diagnostic methods and treatment. This emphasizes the relevance of choosing an effective vector for the implementation of science-based management measures to achieve a significant positive medical and social effect, especially in preserving and increasing human asset, in this regard, the direction of maternal and child health care is one of the most promising.

### **1. Features of the dynamics of certain medical and demographic indicators of Ukraine, which characterize the state of health of the population**

The population of Ukraine continues to decline mainly due to the significant predominance of mortality over birth rate, the natural population growth remains negative (Fig. 1).

For Ukraine, as a country in the European region, the predominance of the urban population in its general structure remains characteristic (Table 1) (data of the State Statistics Service of Ukraine, published in the statistical collection *Distribution of the permanent population of Ukraine by sex and age on January 1, 2019*. Kyiv, 2019. 345 p.).

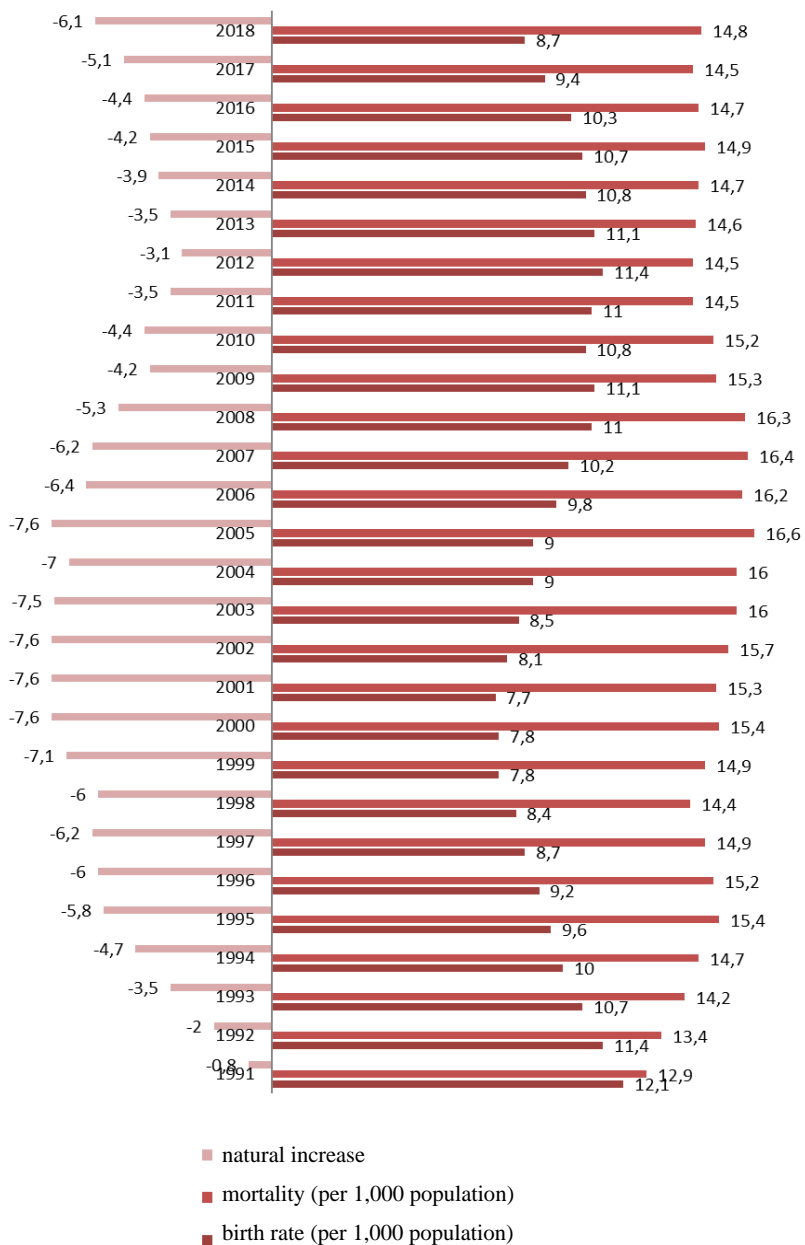
The average age of the population in Ukraine in 2019 was 41.6 years, women – 44.0 years, men – 38.7 years.

In comparison with the indicators of the countries of Northern Europe (84.9%), the EU countries (73.6%) and the countries of the WHO European Region (70.2%), Ukraine is closer to the CIS countries (64.2%) in urban population ratio (69.41%). The lowest percentage of urban population, with a predominance in the structure of the living population of rural residents was found in three western regions of Ukraine: Transcarpathian (urban population 37.09% or 466,138 people, rural population 62.91% or 790,664 people); Chernivtsi (urban population 43.2% or 390,719 people, rural population 56.80% or 513,655 people); Ivano-Frankivsk (urban population 44.2% or 606,950 people, rural population 55.80% or 766,302 people).

The distribution of the population by age groups (Table 2) in Ukraine shows that the ratio of the age group 0-17 years is 18.1% (including men 20.06%, women 16.32%), almost the same is the age group of 65 years and older (16.8%, including men 12.15%, women 20.74%).

Compared to the CIS countries, where the ratio of the age group of 65 years and older is only 11.3% (in particular in the Russian Federation 13.5%), the rate of population aging is faster in Ukraine. At the same time, compared to the countries of Northern Europe (18.6%), the EU countries (19.0%), where the percentage of the population aged 65 and over is higher (Switzerland 18.0%, the Czech Republic 18.1%, Austria 18.8%, France 18.9%, Spain 18.9%, Latvia 19.3%, Finland 20.3%, Portugal 20.7%, Germany 21.1%, Italy 22.4%), – on the contrary, the population of Ukraine is "younger".





**Fig. 1. Dynamics of births, deaths (per 1,000 available population) and natural population growth in Ukraine for the period 1991–2018**

Table 1

**Distribution of the permanent population of Ukraine  
by place of residence (as of 01.01.2019)**

Year	Population of Ukraine	Urban population		Rural population	
		Abs.	in%	Abs.	in%
2019	42 153 201	29 256 696	69,41 %	12 896 505	30,59 %
2018	42 386 403	29 370 995	69,29 %	13 015 408	30,71 %
2017	42 584 542	29 479 604	69,53 %	13 104 938	30,77 %

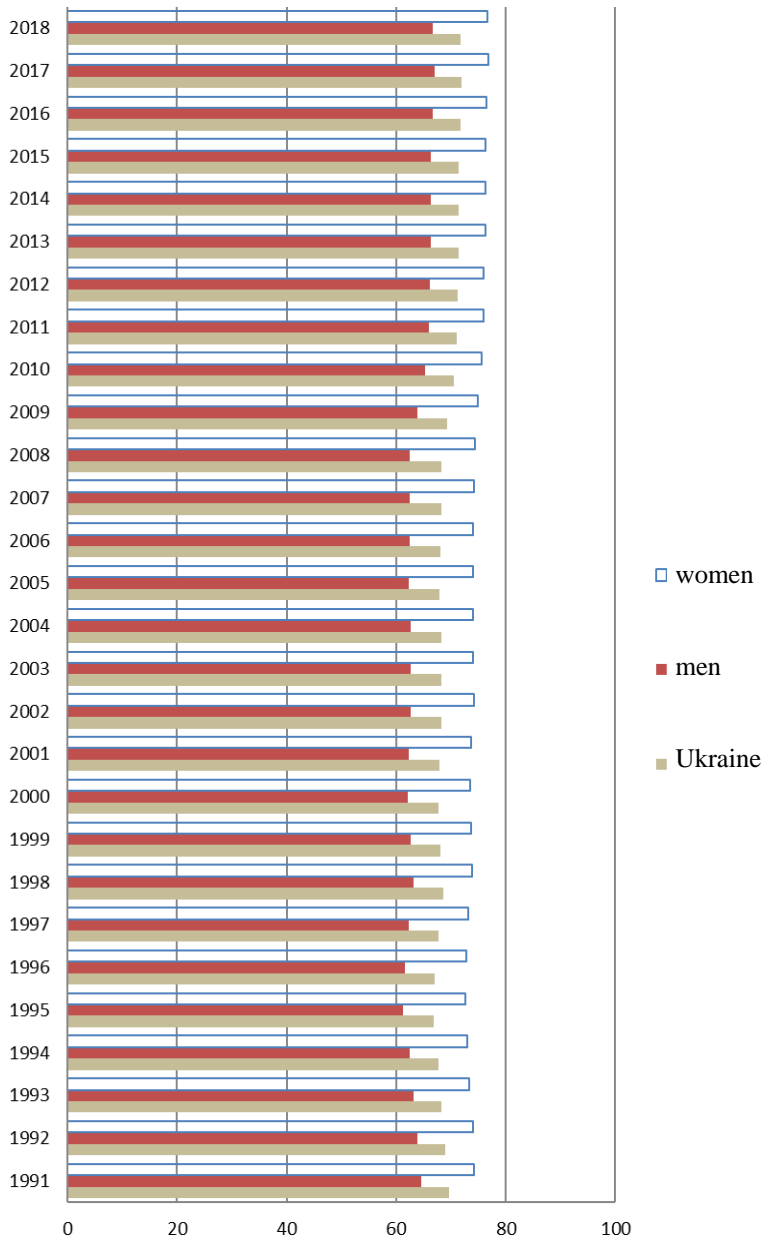
Table 2

**Distribution of the permanent population of Ukraine  
by age groups and sex (as of January 1, 2019)**

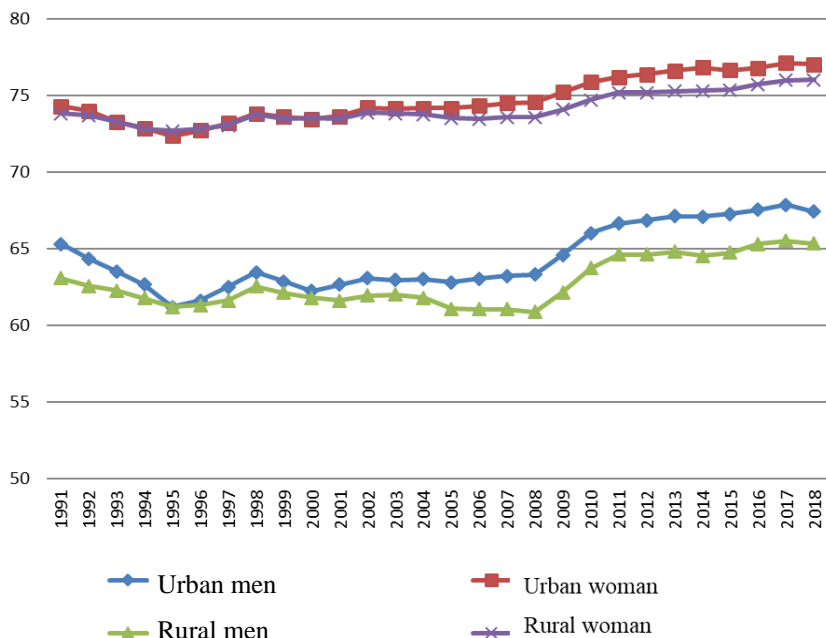
Age categories of the population	All population		Men		Women	
	Abs.	In%	Abs.	In%	Abs.	In%
0-17 years old	7579703	18,1 %	3903148	20,06 %	3676555	16,32 %
15-64 years old	28468034	67,8 %	13754231	70,70 %	14713803	65,30 %
18 years and older	34403861	81,9 %	15552124	79,94 %	18851737	83,68 %
16-59 years old	25293695	60,3 %	12391759	63,70 %	12901936	57,27 %
60 years and older	9827110	23,4 %	3529581	18,14 %	6297529	27,95 %
65 years and older	7034551	16,8 %	2363033	12,15 %	4671518	20,74 %

The problem is the difference between the ratio of men and women, in favour of the latter, in the structure of the adult population (men – 79.94%, women – 83.68%) and the population aged 60 years and older (men – 18.14%, women – 27.95%), 65 years and older (men – 12.15%, women – 20.74%). The average age of men (38.7 years) differs significantly from the average age of women (44 years) in Ukraine. At the same time, in spite of the fluctuations, there is a gradual increase in life expectancy at birth, while maintaining the difference in favour of women in both rural and urban areas (Fig. 2, 3).

The difference between the average life expectancy at birth of men (66.69 years) and women (76.72 years) in 2018 was 10 years. The gap between men (65.33 years) and women (76.01 years) living in rural areas was even larger (the difference was more than 10 years).



**Fig. 2. Dynamics of average life expectancy at birth of the population of Ukraine in years, including by sex for the period 1991–2018**



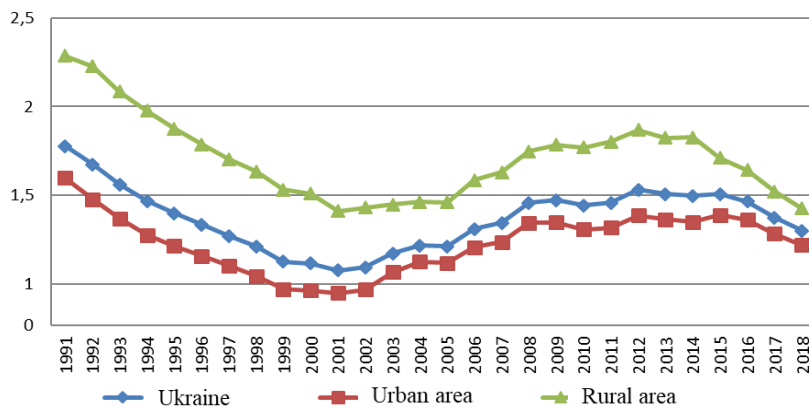
**Fig. 3. Dynamics of average life expectancy at birth of the population of Ukraine in years by sex and type of area for the period 1991-2018**

Analysis of the dynamics of live births by sex revealed that since 1991, 106 or 107 boys are born per 100 girls almost every year.

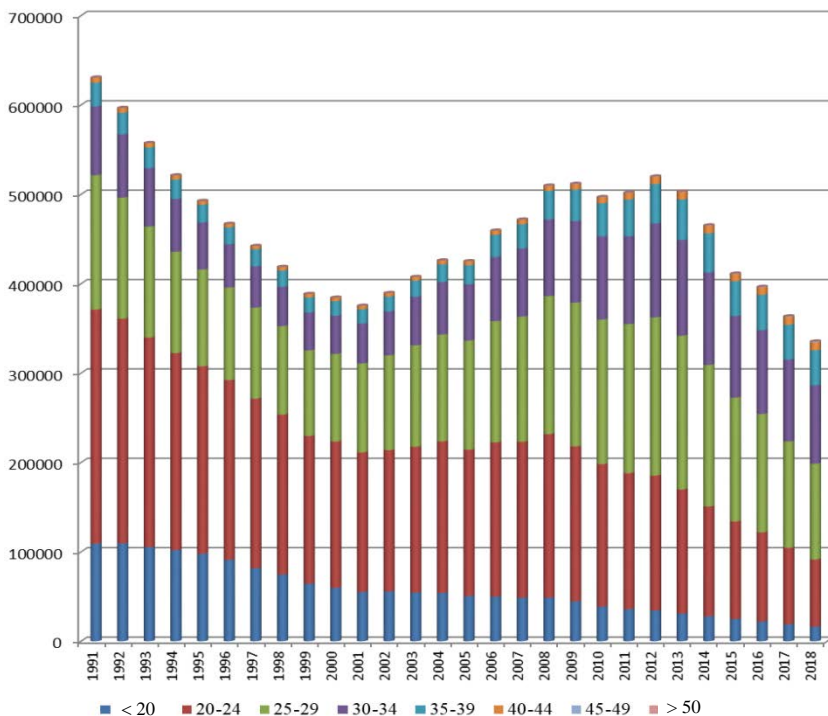
The total birth rate per woman in Ukraine in 2018 was 1.301 (1.22 in urban areas and 1.427 in rural areas), it turned out that it remains higher in rural areas (Fig. 4). The identified trends show its gradual decline.

Over the years of the study there have been changes in the structure of live births by age of the mother in years, namely there is a gradual decrease in the proportion of women giving birth under 20 years, with increasing age groups of women 30-34 years and 35-39 years (Fig. 5).

The revealed picture corresponds to modern European tendencies. Thus, the age birth rate of women (the number of live births per 1,000 women of the appropriate age) aged 20-24 years was 156.9 in 1991 and became 73.3 in 2018 (a decrease of 2.1 times) with their growth in the age group women 30-34 years (from 37.9 in 1991 to 54.3 in 2018), 35-39 years (from 13.9 in 1991 to 26.4 in 2018), 40-44 years (from 3.1 to 6.1) and even 45-49 years (from 0.1 to 0.7). In 2018, the average age of a mother at birth in Ukraine was 25.9 years (26.9 in urban areas, 23.8 in rural areas).



**Fig. 4. Dynamics of the total birth rate in Ukraine, including by type of area in 1991–2018**



**Fig. 5. Dynamics of the number of live births by age of the mother in the years 1991-2018**

Thus, the identified trends indicate a decrease in population mainly due to the predominance of mortality over births, reducing the total birth rate per woman, increasing the proportion of women who give birth in older age (35 years and older), which in turn updates the study of reproductive health and health of newborns in the light of identified trends.

## **2. Experience in establishing reproductive health monitoring in the world**

In a situation where the population is growing in most countries, the problems of urbanization, population aging, preservation and strengthening of public health in conditions of environmental degradation, increasing life expectancy of high quality come to forefront; reverse trends in population decline are characterized for Ukraine (from 46.0 million people in 2010 to 42.2 million people in 2019) (Table 3).

Health is a priority in health development strategies and public values. That is why the average life expectancy exceeds 75-80 years in the developed countries (Ireland 80.4; Spain 80.6; Italy 80.8; Cyprus 80.2; Malta 80.2; the Netherlands 80.2; Germany 78.7; France 79.6; Sweden 80.8), while in Ukraine it is 67 years old.

Table 3

### **International comparisons of the population dynamics of Ukraine with individual EU countries (million people)**

	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Ukraine	46,0	45,8	45,6	45,6	45,4	42,9	42,8	42,6	42,4	42,2
Austria	8,4	8,4	8,4	8,5	8,5	8,6	8,7	8,8	8,8	8,9
Belgium	10,8	11,0	11,1	11,1	11,2	11,2	11,3	11,4	11,4	11,5
United Kingdom	62,5	63,0	63,5	63,9	64,4	64,9	65,4	65,8	66,3	66,7
Denmark	5,5	5,6	5,6	5,6	5,6	5,7	5,7	5,7	5,8	5,8
Estonia	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3	1,3
Ireland	4,5	4,6	4,6	4,6	4,6	4,7	4,7	4,8	4,8	4,9
Spain	46,5	46,7	46,8	46,7	46,5	46,5	46,4	46,5	46,7	46,9
Italy	59,2	59,4	59,4	59,7	60,8	60,8	60,7	60,6	60,5	60,4
Cyprus	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9
Luxembourg	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,6	0,6	0,6	0,6	0,6
Malta	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5	0,5
Netherlands	16,6	16,7	16,7	16,8	16,8	16,9	17,0	17,1	17,2	17,3
Germany	81,8	80,2	80,3	80,5	80,8	81,2	82,2	82,5	82,8	83,0
Poland	38,0	38,1	38,1	38,1	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0
Portugal	10,6	10,6	10,5	10,5	10,4	10,4	10,3	10,3	10,3	10,3
Slovakia	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,4	5,5

End of Table 3

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Slovenia	2,0	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1	2,1
Hungary	10,0	10,0	9,9	9,9	9,9	9,8	9,8	9,8	9,8	9,8
Finland	5,4	5,4	5,4	5,4	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5	5,5
France	64,7	65,0	65,3	65,6	66,2	66,5	66,6	66,8	66,9	67,0
Czech Republic	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,5	10,6	10,6	10,6	10,6
Sweden	9,3	9,4	9,5	9,6	9,6	9,7	9,9	10,0	10,1	10,2

The predominance of mortality over birth rate provokes a distortion of demographic processes in the country, which contributes to depopulation.

The experience of developed countries, domestic experience convinces in the expediency of developing state and regional comprehensive programs to promote the reproductive health of our nation, increase the birth rate of healthy children. The strategic approach to the realization of this goal includes first of all the assessment of the existing problem from the standpoint of a systematic approach, study and comparison of domestic and foreign experience in the implementation of this research area.

In order to strengthen national health care systems and develop policies in the field of health care in the WHO European Region, it is planned to develop regional programs at the level of member states of the European region, which would be consistent with health priorities in the region and take into account current research and its results. To ensure this function and increase the amount of information on the basis of which it will be possible to adopt constructive programs in the field of health care, it is proposed to develop indicators, metrics, monitoring of which would allow critical assessment of the current situation and strategic planning.

Efficient regional monitoring of reproductive health in the countries of the European region includes indicators: the percentage of live births weighing 2,500 grams and more; the percentage of live births by mothers over 35 years old; percentage of live births by mothers under 20 years of age; frequency of abortions per 1,000 live births; frequency of abortions of mothers under the age of 20 and 35 years and older per 1,000 live births; the number of births with congenital pathology, Down syndrome; the percentage of children who have been immunized; the percentage of children immunized in particular against measles, hepatitis B, mumps, whooping cough, polio, rubella, tetanus, tuberculosis; the percentage of children who were breastfed before 3 months of age (up to 6 months of age); the percentage of births in the presence of qualified medical staff, etc. These indicators are selected as indicative in terms of informativeness and universality of collection, calculation of statistical information and are widely used to assess the state of reproductive health around the world. The proposed universality of the approach allows to

compare the obtained results in order to form integrated assessments of the identified trends, identify problematic issues and substantiate measures to achieve favourable trends in the formation of reproductive health of the selected area (state, region). Today, the list of indicators for studying the state of reproductive health of the population as in whole in Ukraine and at the level of its regions remains open for study. The question of which of the indicators, or their groups, is the most informative, the one that most accurately reflects the situation, is debatable.

Thus, there are not only doctors and scientists in the country who deal with reproductive health. However, it remains unresolved and needs to be continued and scientifically substantiated in the light of the emergence of new medical technologies, diagnostic, prevention programs, treatment and rehabilitation methods. The existing regional features of the state of reproductive health in the main regions of Ukraine, in particular in its western regions, which have certain regional demographic features with a predominance of the rural population in their structure, need to be studied. For example, compared to the population as a whole in the country, Ivano-Frankivsk region has its own characteristics of public health.

## **CONCLUSIONS**

In Ukraine, there are trends of depopulation due to the predominance of mortality over birth, the total birth rate per woman decreases, the proportion of women (35 years and older) who give birth to children increases, which in turn actualizes the study of reproductive health and the state of health of newborns in light of the identified trends. The existing regional features of the state of reproductive health in the main regions of Ukraine, in particular in its western regions, which have certain regional demographic features with a predominance of the rural population in their structure, need to be studied.

## **SUMMARY**

The population of Ukraine continues to decline mainly due to the significant predominance of mortality over birth rate, the natural population growth remains negative, the predominance of the urban population in its general structure remains characteristic. The distribution of the population by age groups in Ukraine shows that the ratio of the age group 0-17 years is 18.1%, almost the same is the age group of 65 years and older. Decrease in population are mainly due to the predominance of mortality over births, reducing the total birth rate per woman, increasing the proportion of women who give birth in older age (35 years and older), which in turn updates the study of reproductive health and health of newborns in the light of identified trends. In order to strengthen national health care systems and develop policies in the field of health care in the WHO European Region, it is planned to develop regional programs at the level



of member states of the European region. Efficient regional monitoring of reproductive health in the countries of the European region includes different indicators. Today, the list of indicators for studying the state of reproductive health of the population as in whole in Ukraine and at the level of its regions remains open for study. The question of which of the indicators, or their groups, is the most informative, the one that most accurately reflects the situation, is debatable. The existing regional features of the state of reproductive health in the main regions of Ukraine, in particular in its western regions, which have certain regional demographic features with a predominance of the rural population in their structure, need to be studied.

## REFERENCES

1. Штогрин О.П. Нерівність у галузі репродуктивного здоров'я як проблема державного управління. Ефективність державного управління [Текст]. 2014. Вип. 38. С. 9–106.
2. Постанова КМУ № 1849 від 27.12.2006р. Про затвердження Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року. URL : <https://zakon4.rada.gov.ua>.
3. The health and well-being of men in the WHO European Region: better health through a gender approach (2018). URL : [http://www.euro.who.int/data/assets/pdf\\_file/0007/380716/mhr-report-eng.pdf?ua=1](http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0007/380716/mhr-report-eng.pdf?ua=1).
4. Репродуктивне здоров'я населення України як основний критерій ефективності соціально-економічної політики держави / Р.О. Моїсеєнко, С.Є. Мокрецов, О.О. Дудіна, Н.П. Крижина. *Україна. Здоров'я нації*. 2012. № 2(22). С. 86–91.
5. Pillai V, Wang Y.C., Maleku A. Women, war, and reproductive health in developing countries. *Soc Work Health Care*. 2017; 56(1): 28–44.

### Information about authors:

**Stovban I. V.,**

Candidate of Medical Sciences,  
Associate Professor of the Department of Social Medicine and Public Health  
Ivano-Frankivsk National Medical University  
2, Galytska str., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

**Marusyn O. V.,**

Candidate of Medical Sciences,  
Endocrinology Expert of the Department of Health  
Ivano-Frankivsk Regional State Administration,  
Associate Professor of the Department of Endocrinology  
Ivano-Frankivsk National Medical University  
2, Galytska str., Ivano-Frankivsk, 76018, Ukraine

## HEALTH: SYSTEM COMPONENTS AND CONCEPT

**Tarallo V. L.**

### INTRODUCTION

The solution to the issues of managing the health of people (an individual, family, population, etc.) should contain, first of all, an understanding of the systematic nature of the object itself, secondly, the systematic nature of the environment in which it exists and, finally, the systematic nature of unlimited ways of existence in it, due to compositional characteristics of the object and the environment.

Awareness of the complexity of this issue solving has created a lot of shortcomings in the current organizationally simplified systems for protecting people's health, which are unable to tackle the complex issues of protecting and maintaining people's health, especially in extreme situations (epidemics, environmental disasters). All the deficiencies have long been manifested and known. They are as follows.

First, until now, in the health management of all the above objects, direct indicators of their health are not used, only their manifestations: birth rate, incidence, mortality and more.

Second, integral indicators are rarely used, but the average values of the above-mentioned manifestations of health are widely used, indexed on different numerical grounds.

Third, the connection with the environment of existence, the way of life in it, with the quality and accessibility of the health system, and finally with the parameters of life expectancy, are not explicitly reflected in the indicators of health manifestations.

Fourth, all health manifestations indicators are tied to the average territorial, national or some better indicators in other countries of the world.

Fifth, there is still no systematic methodological and methodological consistency of the used indicators of health manifestations and, consequently, there are no incorrect (artificial) technologies for using these indicators in making managerial decisions on the protection, preservation and development of public health.

These shortcomings are known, but they have been used for more than a century in the formation and management of health systems in all countries (taking into account the WHO recommendations), although these indicators are not used in the health systems themselves – only indicators of the resources of the corresponding activity circulate in the system.

Proceeding from this, the problem of finding a working (operational) definition of health that fixes the commonality and differences of individual aspectual definitions of health for the subsequent access to direct health indicators with the aim of forming the ideology and technology of the human health management system and the corresponding organizational structures for implementing of this medical and socio-ecological process remains relevant.

### 1. System structure of the medicine objects

In this study there was developed the algorithm of targeted system analysis of any medico-social and medico-biological objects<sup>1</sup>.

According to it for studying a system object *any of them is always seen from two sides: of an external observer and internal composition*. Such bilateral consideration of the object where the “external” and the corresponding “internal” “exactly coincide with each other”, leads to the fact that the notion of “mechanical interaction” can be translated into the concept of “understanding”.

At the same time, three leading properties agreed with each other are fixed; the following ones belong to “*internal*”:

– **dependability** – property of the system, which allows reasonably rely on the performance of services for which it is intended;

– **modifiability** – property of the system to change in a controlled way in order to maintain a given level of dependability;

– **comprehensibility** – property of accumulation of knowledge about the system itself and the environment, which enable it to compare the results of their own functioning with that of the other systems and the environment for their existence, as well as to make decisions about modifying or changing their own behavior. We called this property genetic parameter of the system (based on the term “genesis” – development).

These intrinsic properties are fully in accordance with the external characteristics (properties) in any system, namely, with *stability, manageability and observability* respectively.

Taking into consideration the concept of “universe” as an expression of unity of the whole and diversity, tranquility and motion of the objects under study and knowledge about them, system environment acts as a reality and its fragments - as the unity of its aspects (analysis points). With such understanding, the analysis of the system object should be in the form of a triad:

<thing, communication, property>

with the singling out of its characteristics under the scheme:

<structure, function, organization>

where the brackets fix not only the unity of the system, but also the composition of this unity with singling out of specific concepts.

---

<sup>1</sup> Тимофеев Ю.О., Таралло В.Л. Концепції охорони здоров'я та інтерфейсний підхід до їх реалізації. *Хист.* 1993. № 1. С. 24–28.

In these cases, the system parameterization of any medico-social (or medical and biological) object can be performed in two ways: external - in the form of a triad: <structure, function, structure>

and internal – in the form of a triad:

<composition, chart, diagram> .

There is the following explanation of these triads: specificity of the existence of any system is fixed by the unity of its structure, functions and organization, where its state (from an external observer’s standpoint) is recognized as a specific composition and operation of the object functioning scheme implemented by an appropriate diagram of its activities displays.

On this basis, it should be realized that the world (population, health, etc.) by real diversity of its manifestations fixes certain environment of appropriate systems existence, where individual invariants of their activities manifestations concretize a specific area of knowledge about the environment (as the characterization of its diversity). And it is this area of knowledge which determines the inner world of the system and its individuality.

It should be also understood that the relationship of the world and system finds its realization in terms of “global” and “local” environment, respectively, reflecting the outside world of the system existence in the first, and in the latter its inner world.

The ratio of these environments outlines subject circle of the system, which manifests its activity and on the basis of which the universe of knowledge and concepts of the object is created.

Within the framework of the system analysis ideology we singled out the following aspects of the consideration of medicine objects, which correspond to basic properties of the classical system:

**<morphological, functional, genetic>**

and propose the following scheme of matching ties of properties, aspects and characteristics of the medico-social (and biomedical) objects (Table 1).

Table 1

**Triads of consistency (matching) and similarity of fragments, objects and aspects of the system environment in the medico-social and biomedical research**

Universe	Basic properties of system		Aspects of system analysis	Characteristics of the n-th fragment of object	
	Internal	External	Morphological	Internal	External
	Dependability	Resistance		Functional	Composition
	Ability of modifying	Manageability	Genetic	Scheme	Functioning
Comprehensibility	Observability		Chart	State	

This approach produces a full range of aspects to consider any medico-social (medical and biological) object, including a human, population, their fragments, makes it meaningfully more adequate to the canons of medical theory and practice, as well as more constructive for searching methods of system measuring of population health.

Understanding of the unity and the differences of all components of the triad:

**<morphology, function, organization >**

and triads:

**<structure, functioning, state>**

*that represent a holistically all system object (the first triad) as well as any of its fragment (the second triad) allow showing the consistency of concepts “organization” and “state”, where the latter reflects the observable features of the object, which include “health”.*

*Such algorithm of work with the concept of “population health” and fragments of the latter can be used for settling the burning problems of both population health management, and the health care system in particular.*

So far in the world statistics the concept of “public health” or “population health” is called “statistical”. They are represented by its complex of demographic variables (fertility, mortality), level of physical development (mostly children and adolescents), as well as morbidity, disability and mortality.

As for the relationship of this concept with the individual’s health, then by I.B. Richmond’s statement<sup>2</sup>, such connection is due to “planetary community of natural and social environment factors, the level of socio-economic development, states and way of life of the population, the global nature of the epidemiological and demographic processes”. At the same time, he stressed that the term “public health” is more difficult in comparison with the “individual health” and is subject to the qualitative and quantitative analysis and evaluation.

We believe that this is due to the original approach to the definition of these concepts as different ones, the relationship between them in the theory of medicine was not found. Only this can explain the inability of access, using any of the dozens of current well-known definitions of “health”, to its integral dimension or, in other words, all existing definitions just “do not work”.

The above scheme of the system analysis of medico-social and medico-biological objects allowed suggesting the possibility of existence and, therefore, the opportunity of access to both “generic” and “aspect” concepts of “health”. The latter includes “population health” as well as other common ones “individual’s health”, “family health” and others. These definitions

---

<sup>2</sup> Richmond I.B. Currents in American medicine: A developmental view of medical care and education. Cambridge (Mass.). 1970. P. 95.

should have a common “core”, common “base” and a general algorithm for the internal and external transcription of their elements.

Within the decryption of the system “public health - the state of the environment” and its subsystem “individual’s health - the state of the environment” developing the solution was supposed to find not only a system generic and aspect concepts of “health”, but also an access to the coherence between the aspect concepts of “population health”, “individual’s health” and “family health” (taking into account the current direction in the formation of practical public health). At the same time it was assumed to find access to the main components of the concept of “population health” with practically feasible possibility of switching to an integral dimension of the latter.

In the above deciphering there was used the triad of basic properties of a system by which we managed to enter the universe of the conceptual apparatus presented in the tables “matching of concepts” (Table 2, 3).

A person is known to be a biosocial system. But the analysis of “biological” and “social” in the person, their similarities as well as differences did not give the answer what is the bridge between them that unites them. In addition, calling the person and population a system researchers do not always clearly identify the main features of this system, which naturally could not lead to true (correct) definition of health indicators of concrete system object.

Table 2 presents the triads of similarity (coherence) of aspect analysis of a man and his health, and in the Table 3 there are the same triads, but for determining their similarity in the population study.

Without touching upon the question of searching for details that make the concept of “public health”, let us consider the main aspects of a man considering and access to aspects of the population studying agreed with them by the Tables 2 and 3.

As indicated above (see Table 2) the triad of any basic properties of any system is: from the viewpoint of the internal composition:

**<dependability, manageability, observability> .**

They form the universe of the conceptual apparatus of any system object and allow singling out the above basic triad of aspects of the analysis of a human and a group of people (family, generation, population, populations, etc.):

**<morphological, functional, genetic >**

where the brackets fix indivisibility, integrity of the complex of concepts included therein.

Within these aspects a person as a system (as integrity) is represented by the following triad of manifestations of *internal* symptoms:

**<biological, psychic functioning in society, bio- social >**

which are implemented *externally* (considered by an external observer) as a triad:

Table 2

Triads of consistency (similarity) of aspect analysis of a man and his health based on the basic properties of the system

Basic properties of the system		Aspect analysis of system objects, fragments					
		Man (object)			Health (fragment)		
Internal	External	Internal	Basic Aspects	External	Internal	External	Internal
Dependability	Resistance	Biological	Morphological	Organism	Processes composition	Processes structure	External
Ability of modifying	Manageability	Psyche of functioning	Functional	Activity (individual behavior)	Functioning (process flow)	Functions, made by processes	Internal
Comprehensibility	Observability	Biosocial	Genetic	Individuality	Organization	Registered state	External

Table 3

Triads of consistency (similarity) of aspect analysis of a man and population, their health based on the basic properties of the system

Basic properties of the system		Aspect analysis of system objects, fragments					
		Man (object)			Population (object)		
Internal	External	Internal	Basic Aspects	External	Internal	External	Internal
Dependability	Resistance	Biological	Morphological	Organism	Social	Group of people	Internal
Ability of modifying	Manageability	Psyche of functioning	Functional	Activity (individual behavior)	Psyche of functioning	Way of life (collective behavior)	Internal
Comprehensibility	Observability	Biosocial	Genetic	Individuality	Social organization	Social-medical status	Internal
						Organization	External
						Processes composition	External
						Functions, made by processes	External
						Registered state	External

**<organism, activity, person >**

Then fragments of a person acting as individual system objects (phenomena) agree on *internal* composition:

**<structure, functioning, organization >**

from the viewpoint of an *external* observer:

**<structure, function, state>**

reflecting the similarity and the indivisible unity of the basic aspects of the analysis of the object as a whole.

In a similar analysis *population* as a system social and medical object, will be *presented* in the table of agreements (Table 3) *while the external examining* by the triad:

**<a group of people, lifestyle, social and medical status>**

reflecting its *internal* composition by triad:

**<social, psychic of functioning, social organization >**

Presented structuring of a human (and/or a group of people) allows to conclude that any observed state of these objects (including “health” as one of the fragments of his state) in a consistent unity of all aspects is a derivative, resulting reflection of a certain modification of activity of the object with a specific “morphology” in a particular the anthropogenic environment.

*Morphological* traits are different in humans and population (Table 3). The man is a biologically created body with all its specific structures (nervous, muscle, vascular and other subsystems), and morphological parameters of the population as a system are based on gender, age, production, territorial or other (bio-social) and purely social, collective principles under which “biological” is deep inside, it is hidden. That is population, populations, generation or any other group of people is not just the sum of individuals or personalities (socio-biological objects). It is socially derived organism organized in a certain way in the society where “morphological” is always represented exclusively by social features.

*Functional* aspect of human and population is reflected in their lifestyle completely dependent and associated with the morphology of these objects, and has, according to this, different functional characteristics (by behavior).

*Genetic* aspect is a resulting (genesis=development) integral characteristics of indivisible unity of morphology and functions derived from it, this pattern is generated by their unity. This very aspect allows seeing and identifying individual in each object (person, group of people) at all stages of existence while using general formalistic approach, and according to “*invariant of organization state*” of the observed object.

Considering human and population in the genetic aspect it should be emphasized that the “health” of these objects is manifested in the “*state*” of their “*organization*”. It is the latter that differs significantly in the individual and the population, firstly, on the basis of differences in their morphological



“structure” as shown above; secondly, on the basis of differences in the laws and the content of functioning (“psyche”) of these objects (due to differences in the “morphology”, “structure”). Finally, the “state” (genetic aspect) of the individual’s identity as a set of its qualitative characteristics (character, temperament, lifestyle, etc.) is also different from the qualitative characteristics of the “state” of the population: by sex, age, national, manufacturing and many other statuses. On this basis both “health” as one of the leading integrated qualitative characteristics of these objects and many different manifestations of their states in the dynamics – as vital processes throughout life, differ in content. If for a person it is a physical development, diseases, employability, legal capacity etc., then for the population it is a vital resource, health resource, the average life expectancy (total, healthy, unhealthy), resistance to extinction factors, morbidity, mortality, survival and others. Although, a medical concept of “health” is just one of many genetically derived states of these objects.

Given transcription of the concept of “health” shows that “the health of the individual” is a pattern (genetic integral characteristic) generated by the operation of a complex, from bio-social point of view, object, its morphological structures in particular, its own socio-economic system. In its turn, the “population health” is a pattern (genetic integral characteristic) generated by the operation of complex social organism (group of people) in artificially created socio-ecological environment; here even such formal biological characteristics as distribution of the population by sex and / or age are presented from the standpoint of social cohesion of the group, quality indicators of this connection in social communication throughout the life course.

At the same time, considering the structure of the complex multi-level (of socio-natural origin) of the world system where population, population group, person, organism, organ, cell, etc. are its elements, it should be noted and emphasized that the relation of “social” and “biological” in any living object depends on the level in which it is situated, where its life passes. Moving from the top down to a single cell, the effect of biological traits increases and of social ones gradually reduces and, conversely, increasing perfection of a living system increases the amount of social features in it. It should also be understood and taken into account that “biological” and “social” complement each other, penetrate into each other and absorb each other, affecting genetic characteristics of any living object in integrative way and at the same time build harmony of its organization.

## **2. Generic and systemic definitions of health**

However, taking into account that the medical aspect of health is just one of the integral properties of the object, its status there is the need to provide consideration of human and / or population in the interface.

Thus, considering the medical aspect of health we can identify the pathological and non-pathological states (e.g., healthy - sick, the disabled - not disabled, etc.) both in the domestic and in the medical plan. The disease also represents one of the qualitative characteristics of the object health. It is, like disability and death can only be considered as a separate, private version of the evolution of integral characteristics of object functioning in some designated environment throughout its life cycle.

Then, if the researcher precisely indicates the environment in which the object (an individual or group of people) operates, it is possible to designate the peculiarities of origin and development certain health states in it, as well as a certain state of its carriers - individual and / or population corresponding to the health.

When considering a person from the above point of view in the system of “a man – his environment (including health care)” the definition of “health” can be given the following wording:

*“Human (individual) health is an invariant of organization of the state of purposefully acting (functioning) personality that expresses the unity of its morphological, functional and genetic aspects, as well as the ability to solve the problems appearing throughout the life”.*

Then the definition of “health” in medical transcription will be as follows:

*“Health of population (populations) is an invariant of organization of the state (social-medical status) of a group of people with clearly defined way of life that expresses the unity of the structural and morphological, functional, social and genetic aspects, as well as the ability to regulate their (group’s) problems of social communication throughout the period of collective coexistence”.*

The consistent unity of the basic properties of “health” both in person and in the population, where “health” acts as a generic concept with a general structure of its organization is a common thing in these terms.

What differs them is morphology (composition, structure) of a human and population. In this case, morphological differences are realized in different spectra of these objects operation in an environment where “psyche” (as a way of life) of a particular individual transforms into population’s “collective psyche” (social communication).

On this basis, we obtain the conclusion that the formal structure of the concepts “individual health” and “population health ” is overall, the same and their main difference is build and structure of objects.

Fixing specific components of health in the terminology and from the point of view of the different branches of knowledge allows to take into account the multidimensional nature of this concept, develop the universe of the concept “health” and while studying the interface approach to determine necessary individual highly specialized modifications of this concept for any objects.

For example, taking into account the widespread development of family medicine the definition of the concept “family health” can be given based on a system similar to the construction of the above definitions “health” (to emphasize the structural unity of concepts):

*“Family health is an invariant of organization state of purposefully functioning resistant reproductive group of people (family), reflecting the unity of its morphological, functional and genetic aspects, as well as the ability to solve problems of offspring bringing up, family preservation, maintaining parents’ health and other problems of social communication that arise at all stages of joint, collective life”.*

It should be noted that special determining of the concept of “invariant” in the interface environment emphasizes its stability, the immutability of its structure at all levels of an object existing and aspect dependence of the content of the “invariant” on the basic properties of the system.

The above definitions provide a new consideration and analysis of integrative characteristics of the main system objects of the health care effects which allow singling out common integral indicators of their state by using the basic properties and aspects of health and social care systems. At the same time, they allow isolating and identifying the generic concept of “health”.

*“Health is an invariant of organization of state of purposefully functioning system object that expresses the unity of its morphological, functional and genetic aspects, as well as the ability to solve problems arising throughout the cycle of its existence”.*

Definition of this concept structure put it next to the concept of “code”. This allowed to come to determining of the levels of its functioning by singling out of specific solutions and desired recreational activities aimed at the protection, preservation and development of human health, with the creation of appropriate and, at the same time, adequate to its quality, as well as relevant internal structure of the population, system of its health control (and the health care system, in particular).

In the life cycle, population health should be seen as a dynamic process where the state invariant is just one of many options (shown at a particular time in a particular environment for a particular group of people, etc.).

It should also be borne in mind that people in the course of its existence, realizes the whole gamut of functions, every of which is responsible for a particular activity. Due to this activity population changes itself and its environment existence. (In another aspect of the analysis a set of the environment conditions is a domain of the focus and quality of people’s activities on the protection of their environment in terms of maintaining their own health and life).

At the same time, the health should allow population to reconstruct the surrounding physical and social environment so that it is less hostile to a man and his health.

From this point of view, health serves as an essential state for a normal life. Based on this, a person (or people) is understood as an active fragment of the environment, which owns the appropriate status of the object of this environment (*morphological aspect*), as well as its function (engine of reconstruction and revival - therapy - *functional aspect*) and, simultaneously, the embodiment of the reconstruction laws that a person or people implement in the process of its vital functions (*genetic aspect*).

The above allows us to consider “health” not as a “state” but as an “assessment of the state” (*qualitative determination of existence*), which is expressed by different names – depending on the point (level) of view (consideration) and the language of certain groups of the human community, reflecting their view (requirements) to the human (population)state. Invariant core of all these modifications of considering is the “*quality of health*” as a qualitative certainty of population (person) lifestyle.

From this perspective, the definition of a particular state of a person (group of people) in the specific environment provides an opportunity to consider, examine and evaluate “health” only in the appropriate context.

A person (population) throughout the life cycle changes its environment with the time being (years of life) and being in dynamic interaction with it, gradually changes its social status (status of child – in the family, preschooler, pupil, student – in the respective institutions: in kindergarten, school, college, university, an employee -at a company, institution; unemployed, pensioner, etc.). For the population status groups can be structured by gender, age, education, occupation, place of residence, resources, etc. Clearly fixing social status of the object under study there can be assessed its health in the related aspect: a child - full-term, premature; adult – or labor- and legally capable, not labor or not legally capable; disabled, not disabled, a student, an employee, a military, etc.

Such aspect considers health from the standpoint of the functional characteristics of an object, using its state estimate. (Although systematic analysis gives many other possibilities of considering the object of observation and, thus, each of them represents different object facets, its properties).

Of physicians’ specific interest is a ratio and harmonization of the concepts “health” and “disease”. It is known that medicine has long “strongly deepened” in the concept of disease, “that we have neither terminology nor classification of health. This particularly applies to the social and psychological aspects of health, where only rough terminology is used and there is no necessary classification”. At the same time, most researchers in their works oppose “disease”, “health”. This fact is explained by the lack of a systematic analysis of these concepts in general and their actions, in particular.

Above, “health” was regarded as a “state” and as a “process” and considering these and other characteristics of the system object genetic

parameter of its organization. In the same aspect, but for other purposes of analyzing the objects of “health”, the latter can also be seen as a “marker of quality of existence of these objects”- population, individuals, families, etc. In this approach “health” is no longer a property, but a property characteristic - from the standpoint of protection of population (a person) life, its existence. And then presence or absence of disease can be also attributed to the characteristics of the properties of “health”.

We emphasize that most of the existing definitions characterize disease as a “state”. But this concept can be regarded as a *characteristic of quality of state*. In addition, the “disease” itself can be regarded as a “process” taking into account its temporal characteristics imposed on the concept of “existence”. It must be noted that the concept of “disease” is not static, it changes and requires treating health as a combination, integrity, responsive to the external environment; on this basis, the concept of “disease” serves as **a process** that reflects changes in a particular state.

Thus, “disease” appears as a set of actions related to risk factors, as an aspect of the operation and modifying of an object’s state.

In addition, “disease” can act as a “name” reflecting the specific morphological changes. The latter is recorded by certain symptoms, syndromes (with quality “-”).

At the same time, in the systemic understanding of the body integrity “disease” appears as a *characteristic of the state of the object as a whole*, where its particular recorded signs (symptoms) reflect the characteristics of the flow of local processes in the object (person) that appear integrated in the “holistic” object, particularly in dynamics. At the same time, the concept of “local processes” reflects meaningful spatial and structural characteristics of the flow of certain types of pathological processes, such as cardiovascular, pulmonary and others.

In addition the disease is always acts as a kind of *temporal characteristics* of pathological processes reflecting *the intensity of their course* (acute, sub-acute, and chronic). From this point of view, the concept of “*disease exacerbation*” and corresponding clinical symptoms that have been observed should be regarded as characteristics of altered states, realizing at the same time, that they represent changes (disturbances) in the frequency, rhythm of processes flow. Then exacerbation can be defined as not frequency of processes flow, as a characteristic of processes flow (!), but not a disease, as a state of the organism. In this examination, exacerbation is a violation of the ratio of processes flow in the body (which is especially important to note!), this is a change in the level of processes flow, their stability and, at the same time, a manifestation of a new periodic process, which leads to a new state.

For example: the patient could have the temperature marking state of the body (taking into account its integral characteristics). The rhythm of other

fast processes in all subsystems of the body adjusts to this new state. It may just be a new (temporary or long-term) mode of operation of the object (body). Although temporary parameter of ongoing process is relative: it is associated with both internal protective abilities of the organism, and external influences (treatment).

The researcher should be aware that changing rhythm of fast processes, reconstructing the mode of operation of one of the systems (subsystems) of the body, requires a certain energy support of this transformation, and at the level of the whole organism (exchange change, its frequency, etc.). And it can initiate various degrees restructuring of morphological structures of the body that happens very often. At the same time, energy restructuring of operation of any of the body systems (subsystems) is “fueled” by reducing and even total falling of its other energy subsystems. The foregoing shows that the recorded signs of altered states of the body are not always markers of functioning of only one observable subsystem (cardiovascular, pulmonary, excretory, etc.). While measuring and evaluating any changes in the body a researcher usually keeps records (reading) of not “clean” features inherent in the specific subsystem operation, but recording of *index, integral characteristics (parameters) derived from the total course of many interrelated processes – in their composition (which reflects an indivisible integrity of an organism)*.

A similar conclusion can also be used for the object “population” while evaluating specific indicators of its life and, in particular, its health.

*That is, if there is a clear fixing up of observation aspect (population) one can define the integral parameters of different levels of functioning of this complex system according to the above triadic schemes.*

This conclusion aims at finding and creating other, in contrast to existing, informational, methodological and technological organizational models to provide population health and health care management.

The following should also be noted. Using the above tables of comparability concepts in the system environment both concepts -“health” and “disease”, act as genetic, resulting parameters of the object status (population, family, person, etc.) showing inseparability of morphology from functions generated by it. Consequently, there is a conclusion of constructive generality of these two concepts, previously considered as opposing.

There can be made a generalized conclusion: “Health is the most important characteristic of the dynamics of human (or population) states, where illness, injury, disability or death are only particular signs of quality of this state”.

Thus, having fixed that disease is one of qualitative characteristics of human (population) health associated with the concept of “morphology” and

“function”, the latter can be read (diagnosed) “back” (inverse system analysis) on the basis of classifying (“genetic”) name of the disease”.

In this case, the term “ill health” in its meaning acts as a genetic “state” or “process”, which reduces (or makes it disappear) the ability to perform some “functions”. For example, if there is bio-morphological illness it’s a function of reproduction (or fertility function), if there is a bio-social illness it is performing of certain types of work, responsibilities, etc. Although, as noted above, in any “medical” state “biological” and “social” are inseparable and we can only speak of their share in the implementation of various health processes – both in person and in the population.

Thus, we can emphasize “ill health” in the form of disease, temporary or permanent disability is not opposed to “health”. “Ill health” does not deny “health” having many shades; “ill health” is the lack (reduction or increase) of certain functions or, in other words, the functional aspect of the concept in a single system, which has the name “health”.

Presented grounding of relation, general and differences in the concepts of “health” and “disease” gives you opportunity to consider them from a common methodological, methodical, organizational and technological points of view, provides a basis for understanding the similarities and common database of information about these processes and challenges the existing “norms” and “standards” in medicine today.

Understanding community of concepts “health” and “disease” where “disease” is only qualitative characteristics of “health” in the life cycle of the latter (which can be judged only in the temporal cycle of the existence of the object under study) allows creating common methods of observation, measurement, analysis as well as prognosticating and correction of these processes (their management).

The above aims not only to make corrections in the “norm”, “standards” of the controlled characteristics today, at a given time it is also necessary to clarify and correct planned and acting health improvement national and regional programs, which do not take this into account.

## **CONCLUSIONS**

Basic and system factors in the structure of objects observed in practical health care (of human, population) are derived and justified, their general and distinctive characteristics are determined.

Systemic definitions of health are derived: generic and basic aspect (individual health, family health, population health); a transcription of system concepts is given.

The system construction of the concept of “health” (of individual, population) is defined as the “code” for solving the problems of its management (protection, care and development)

## SUMMARY

Entering the system of human and public health management involves the priority of determining the systemic components of these objects of study in medicine, the systemic components of their condition.

The study was carried out with the involvement of targeted system analysis adapted to medical-social and medical-biological objects. On its basis the leading properties of individual and population (internal and external), and also the current observed characteristics of these objects are singled out. All of them are combined in accordance with traditional medical knowledge, targeted aspect analysis of individual and population and their leading condition – health. This combination is realized within the indivisible trinity of concepts of morphology, functions and organization of objects. The latter facilitates the transition to the observation of their structure, functioning and condition.

The involved algorithm of the analysis allowed reaching the system generic and aspect concepts of health (health of individual, family, population) with the separation of their common and personal characteristics.

The obtained results establish a systematic theoretical basis for the creation of a supervised, controlled and managed human health management system and the relevant public health system.

## REFERENCES

1. Тимофеев Ю.О., Таралю В.Л. Концепції охорони здоров'я та інтерфейсний підхід до їх реалізації. *Хист.* 1993. № 1. С. 24–28.
2. Richmond I.B. Currents in American medicine: A developmental view of medical care and education. Cambridge (Mass.), 1970. P. 95.

### **Information about author:**

**Tarallo V. L.,**

Doctor of Medical Science, Full Professor,  
Department of Social Medicine and Organization of Health Care  
Bukovinian State Medical University  
2, Teatralna Square, Chernivtsi, 58000, Ukraine



## ДІАГНОСТИЧНА ТА ПРОГНОСТИЧНА ЦІННІСТЬ ЗАПАЛЬНИХ ПАТТЕРНІВ КРОВІ ДЛЯ ВИБОРУ ІНДИВІДУАЛІЗОВАНОГО ЛІКУВАННЯ БРОНХІАЛЬНОЇ АСТМИ В ДІТЕЙ

Тарнавська С. І., Шахова О. О.

### ВСТУП

Бронхіальна астма (БА) належить до числа найбільш поширених хронічних захворювань дитячого віку, які значною мірою формують захворюваність, розповсюдженість патології та інвалідність дітей<sup>1</sup>.

Незважаючи на те, що лише 5-10% пацієнтам притаманне тяжке персистування захворювання<sup>2</sup>, близько 55% хворих мають його неконтрольований перебіг<sup>3</sup>. Слід визнати, що, попри досягнуті успіхи в лікуванні бронхіальної астми, за допомогою стандартної протизапальної терапії не завжди вдається втримати контроль над захворюванням<sup>4</sup>, а згідно з наявними вітчизняними та міжнародними стандартами і протоколами діагностики й терапії можливість досягти контролю не перевищує 60% випадків<sup>5</sup>. Певною мірою це пов'язане з фенотиповою неоднорідністю бронхіальної астми в дітей, що зумовлює необхідність розширення кола наукових пошуків щодо верифікації різних запальних фенотипів хвороби.

Виходячи з наведеного вище, численні мультицентрові дослідження продемонстрували зростання інтересу науковців до верифікації запальних фенотипів бронхіальної астми. Особлива увага акцентувалася на тому, що лише кожен другий випадок астми пов'язаний із еозинофільним характером запалення дихальних шляхів (ДШ)<sup>6</sup>.

---

<sup>1</sup> Backer V., Stensen L., Sverrild A., et al. Objective confirmation of asthma diagnosis improves medication adherence. *J Asthma*. 2018. Vol. 55(11). P. 1262–1268.

<sup>2</sup> Benedictis D., Bush A. Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatrics Pulmonology*. 2017. Vol. 52(1). P. 129–138.

<sup>3</sup> Borakl J., Lefkowitz R.Y. Bronchial hyperresponsiveness. *Occupational Medicine*. 2016. Vol. 66. P. 95–105.

<sup>4</sup> Castro-Rodriguez J. A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 11(3). P. 157–61.

<sup>5</sup> Chen Q., Zhong X., Acosta L., et al. Allergic sensitization patterns identified through latent class analysis among children with and without asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 116(3). P. 212-8.

<sup>6</sup> Cockcroft D.W. Methacholine challenge. PD20 versus PC20. *Ann Am Thorac Soc*. 2015. Vol. 12. P. 291–292.

Із впровадженням у практику цитологічного дослідження харкотиння для визначення співвідношення клітин запальної відповіді з'явився новий напрямок у фенотипуванні бронхіальної астми, а саме за характером запальної реакції бронхів. Пропонувався розподіл на еозинофільний, нейтрофільний, пойкилоцитарний (із нормальним співвідношенням клітинних елементів) та змішаний (із підвищенням вмісту нейтрофільних та еозинофільних гранулоцитів) фенотипи захворювання<sup>7</sup> як за даними цитологічного дослідження харкотиння, так і за показниками вмісту гранулоцитів у мазках периферичної крові. Найбільшого визнання фахівців набув розподіл на еозинофільний та нееозинофільний/нейтрофільний варіанти запалення дихальних шляхів, що асоціюють із відповідними фенотипами бронхіальної астми<sup>8</sup>.

Відносно довгий час науковцями підтримувалась Th2-гіпотеза як основа патогенезу бронхіальної астми, яка пояснювала розвиток IgE-залежної сенсibiliзації за активної участі Th2-субпопуляцій CD4+лімфоцитів із наступним формуванням опосередкованого IL-5 еозинофільного запалення ДШ, що спричиняло підвищення бронхіальної реактивності і як наслідок – обструкції дихальних шляхів<sup>9</sup>.

Перші контраргументи виникли у дослідників, які отримали позитивний ефект від протизапальної терапії у пацієнтів із еозинофільною харкотиння та відсутністю гіперреактивності ДШ<sup>10</sup>. Окрім того, Turner та співавтори повідомляли про перебіг БА у хворих, в яких мали місце клінічні симптоми захворювання, був присутній позитивний ефект від застосування  $\beta$ 2-агоністів, мала місце виразна гіперреактивність ДШ, але за нормального вмісту еозинофілів у харкотинні. Наведені дані ставили під сумнів Th2-гіпотезу БА та припускали наявність іншого, нееозинофільного її фенотипу.

Найбільш дискусійним виявилось питання відносно узгодження термінів «еозинофільна» (за типом запальної відповіді бронхів) і «атопічна/алергічна» (за механізмом) бронхіальна астма, та «нееозинофільна/нейтрофільна» астма і неатопічна/неалергічна<sup>11</sup>.

---

<sup>7</sup> Coşkun O., Ercan N., Bostanci I. Peripheral blood inflammatory patterns in the control levels of asthma in children. *J Asthma*. 2019. Vol. 5. P. 1-15.

<sup>8</sup> Durrant M.D., Metzger D.W. Emerging roles of T helper subsets in the pathogenesis of asthma. *Immunological Investigations*. 2010. Vol. 39(4-5). P. 526-549.

<sup>9</sup> Gibson P. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *The Clinical Respiratory Journal*. 2009. Vol. 3. P.198-206.

<sup>10</sup> Hastie A.T., Steele C., Dunaway C.W., et al. Complex association patterns for inflammatory mediators in induced sputum from subjects with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018. Vol. (7). P. 787-797.

<sup>11</sup> Helen K. Reddel, J. Mark Fitz Gerald, Eric D. Bateman GINA 2019: a fundamental change in asthma management . *European Respiratory Journal*. 2019. Vol. 53(6). P. 1901-1946.

Наявність позитивних шкірних прік-тестів, надмірна концентрація у сироватці крові специфічних IgE, еозинофілія периферичної крові та/або індукованого мокротиння, як правило, притаманні хворим на еозинофільну БА. Проте у ряді досліджень є повідомлення про наявність інтенсивного еозинофіл-опосередкованого запалення ДШ у дітей, хворих на неатопічну БА.

Більшість авторів наразі схильні поділяти БА на еозинофільну та неозинофільну/нейтрофільну з огляду на дані цитологічного складу бронхіального секрету<sup>12</sup>, або за показниками периферичної крові<sup>13</sup>, не утотожуючи при цьому отримані дані з наявністю/відсутністю ознак атопії у пацієнтів.

Накопичені останніми роками дані наукової літератури щодо асоціації тяжкості перебігу захворювання з певним запальним фенотипом БА переважно є доволі суперечливими. Так, окремі автори вказують на переважно нейтрофільну модель астми за тяжкого перебігу хвороби, інші – на виражену гіперчутливість ДШ та, відповідно, тяжчий перебіг захворювання за наявності еозинофільного характеру запалення бронхів<sup>14</sup>.

Водночас, акцентуючи увагу на запальних фенотипах крові, окремі автори встановили, що еозинофілія крові трапляється у 58,6% дітей, хворих на БА. За даними інших дослідників, кількість еозинофілів у периферичній крові при БА є досить динамічним показником, який змінюється залежно від температурної реакції, наявності інфекції, періоду захворювання, характеру лікування, і навіть періоду доби. Зокрема, застосування глюкокортикоїдів,  $\beta_2$ -агоністів, теофілінів та кромонів знижує кількість еозинофілів та їхніх продуктів у крові. Збільшення кількості еозинофільних гранулоцитів у периферичній крові переважно пояснюють міграцією клітин із шокових органів у кров по завершенню гострого періоду хвороби<sup>15</sup>.

Водночас існування інших, неозинофільних запальних механізмів розвитку бронхіальної астми непрямо підтверджують дослідження щодо часткової ефективності лікування БА за допомогою антитіл, які нейтралізують IgE (анти-IgE) та застосування анти-інтерлейкін – 5 терапії.

---

<sup>12</sup> Kooijman M.N., van Meel E.R., Steegers E., et al. Fetal umbilical, cerebral and pulmonary blood flow patterns in relation to lung function and asthma in childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2019. Vol. 30(4). P. 443–450.

<sup>13</sup> Kim S., Lee C.H., Jin K.N., Cho S.H., Kang H.R. Severe asthma phenotypes classified by site of airway involvement and remodeling via chest CT scan. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2018. Vol. 28(5). P. 312–320.

<sup>14</sup> Nadif R., Siroux V., Boudier A., et al. Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *Eur Respir J.* 2016. Vol. 48(4). P. 1040–1051.

<sup>15</sup> Ortega H., Llanos J.P., Lafeuille M.H., et al. Effects of systemic corticosteroids on blood eosinophil counts in asthma: real-world data. *J Asthma.* 2019. Vol. 56(8). P. 808–815.

Показано, що нейтрофіли активно залучаються до запального процесу у хворих на БА, проте це не свідчить про інфекційну природу запалення<sup>16</sup>.

Хоча наразі остаточно ще не з'ясовані механізми реалізації нейтрофільного варіанту запалення бронхів при БА, вважається, що його розвиток відбувається внаслідок активації Th1-лімфоцитів у дихальних шляхах. При цьому тригерними чинниками реалізації нейтрофільного фенотипу БА найчастіше є зовнішні чинники: ірританти, вплив тютюнового диму, ендотоксинів, бактеріальних та вірусних ДНК та РНК, а також грибки, що розпізнаються такими компонентами імунної системи, як Toll-подібні рецептори, CD14 та протейни легеневого сурфактанту. Це призводить до активації ядерного фактору κB (NF-κB) та подальшої продукції первинно активованими клітинами бронхіального дерева (макрофагами та моноцитами) прозапальних цитокінів (tumour necrosis factor α (TNFα), інтерферон-γ (INF-γ), IL 6, 8, 10, 12). При цьому зазначені цитокіни активують міграцію нейтрофілів, лімфоцитів та моноцитів у дихальні шляхи, стимулюють продукцію IgG. Основним хемокіном неeosинофільного запалення наразі вважають IL-8, який не лише підвищує рекрутизацію нейтрофілів, сприяє їх міграції та інфільтрації ними стінки бронхів, але й потенціює вихід із гранулоцитів потужних прозапальних цитотоксичних речовин, зокрема мієлопероксидази і катіонних білків, що спричиняють пошкодження тканин, та лейкотриєну B4, який підвищує реактивність дихальних шляхів.

Формування нейтрофільного фенотипу БА можна представити таким чином: змінені бронхи колонізує непатогенна мікрофлора переважно за рахунок зниження місцевого захисту (у хворих виявляється дефіцит макрофагів в індукованому мокротинні та в імунограмі), внаслідок чого прогресує нейтрофільне запалення, і токсичні речовини, що виділяються нейтрофілами, призводять до дестабілізації опасистих клітин<sup>17</sup>.

Водночас кореляції між маркерами запалення – eosинофілами та нейтрофілами в індукованому харкотинні, та вмістом даних гранулоцитів у периферичній крові мало вивчені, проте відомо, що морфофункціональні характеристики eosинофілів бронхів та крові збігаються<sup>18</sup>. Установлено, що вміст eosинофілів та нейтрофілів у дихальних шляхах та крові залежить від впливу чинників зовнішнього середовища, врахування яких дасть можливість скласти план індивідуальних профілактичних заходів хворим на БА.

---

<sup>16</sup> Persson C. Primary lysis of eosinophils in severe desquamative asthma Clin. Exper. Allergy. 2014. Vol. 44(2). P. 173–183.

<sup>17</sup> Pirogov A.B., Gassan D.A., Zinov'ev S.S., et al. Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. Ter Arkh. 2019. Vol. 91(3). P. 31–35.

<sup>18</sup> Rakowski E., Zhao S., Liu M., et al. Variability of blood eosinophils in patients in a clinic for severe asthma. Clin Exp Allergy. 2019. Vol. 49(2). P. 163–170.

У клінічній практиці більш доступним методом є визначення запальних фенотипів за вмістом циркулюючих гранулоцитів у периферичній крові. Так, ряд авторів вказують на існування чотирьох запальних фенотипів бронхіальної астми за вмістом циркулюючих у крові еозинофілів та нейтрофілів: гіпогранулоцитарний, або пауцигранулоцитарний (із нормальним вмістом вказаних гранулоцитів), еозинофільний (за наявності еозинофілії крові понад  $250 \text{ кл/мм}^3$ ), нейтрофільний (за наявності нейтрофілів крові понад  $5000 \text{ кл/мм}^3$ ) та гіпергранулоцитарний (із підвищеним вмістом еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів крові).

Окремі дослідники пов'язують почастішання нічних симптомів хвороби, тяжкий перебіг захворювання, який потребує застосування високих доз інгалаційних глюкокортикостероїдів, саме із гіпергранулоцитарним запальним паттерном крові в дітей, хворих на бронхіальну астму. Призначення високих доз ІГКС таким пацієнтам, з одного боку, призводить до апоптозу еозинофілів, з іншого – подовжує життя нейтрофільних гранулоцитів крові, спричиняючи більш тяжкий перебіг захворювання. Висока еозинофілія та нейтрофілія в дітей, хворих на БА може бути пов'язана із впливом чинників зовнішнього середовища, наприклад з озоном, який за останніми даними є промотором антиапоптозних чинників довкілля у алергенсенсibilізованих тварин<sup>19</sup>.

Еозинофільному запальному фенотипові БА (за показниками вмісту гранулоцитів у периферичній крові) притаманні позитивні шкірні тести із стандартними алергенами, підвищення вмісту специфічних IgE у крові, еозинофілія крові, зниження об'єму форсованого видиху за 1 секунду (ОФВ1). Нейтрофільна модель БА характеризується тяжчим перебігом захворювання, втримати контроль над яким досить складно за допомогою протизапальної терапії, менш виразною алергічною сенсibilізацією, помірно вираженими результатами шкірних тестів з алергенами, фіксованою обструкцією ДШ. Для пацієнтів з нейтрофільним фенотипом характерним є помірна реакція на бронхолітичну терапію та низькі показники ОФВ1 після застосування бронходилататорів.

### **1. Клінічні особливості перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку за різних паттернів запалення крові**

Нами проведено комплексне клінічно-імунологічне обстеження І-ІІ рівня 120 дітей, хворих на бронхіальну астму. Залежно від вмісту гранулоцитів крові сформовані чотири клінічні групи. Першу (I) групу

---

<sup>19</sup> Teague W.G., Lawrence M.G., Shirley D.T., et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019. Vol. 7(6). P. 1803–1812.

становили 34 дитини, які хворіють на БА із гіпогранулоцитарним патерном запалення (вміст еозинофілів крові  $< 250$  клітин/мм<sup>3</sup> та нейтрофілів  $< 5000$  клітин/мм<sup>3</sup>) (середній вік –  $13,7 \pm 2,6$  року, частка хлопчиків –  $64,7\%$ ), до II групи увійшли 60 дітей, хворих на БА з переважно еозинофільним патерном периферичної крові (вміст еозинофілів  $\geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup>) (середній вік –  $12,8 \pm 2,9$  року, частка хлопчиків –  $70,0\%$ ), до III групи увійшли 14 дітей із нейтрофільним патерном (вміст нейтрофілів  $\geq 5000$  клітин/мм<sup>3</sup>) (середній вік –  $12,6 \pm 2,7$  року, частка хлопчиків –  $64,3\%$ ), до IV групи увійшли 12 дітей з гіпергранулоцитарним патерном запальної відповіді (вміст еозинофілів крові  $\geq 250$  клітин/мм<sup>3</sup> та нейтрофілів  $\geq 5000$  клітин/мм<sup>3</sup>) (середній вік –  $14,9 \pm 1,9$  року; частка хлопчиків –  $58,3\%$ ). За основними клінічними характеристиками групи спостереження були зіставлюваними.

Одержані результати дослідження аналізували з позицій біостатистики та клінічної епідеміології за допомогою комп'ютерних пакетів “Statistica7” StatSoft Inc. та Excel XP для Windows, різницю показників вважали статистично значимою за  $p < 0,05$ . З позицій клінічної епідеміології визначали відносний ризик (ВР) та співвідношення шансів (СШ) розвитку певної події. Відбір та обстеження пацієнтів відповідали принципам біомедичної етики в педіатрії.

Із метою встановлення особливостей запальних фенотипів бронхіальної астми нами проведено дослідження клініко-анамнестичних характеристик БА в дітей залежно від запальних паттернів периферичної крові.

Нами проаналізовано показники віку дебюту захворювання в дітей груп спостереження (табл. 1).

Таблиця 1

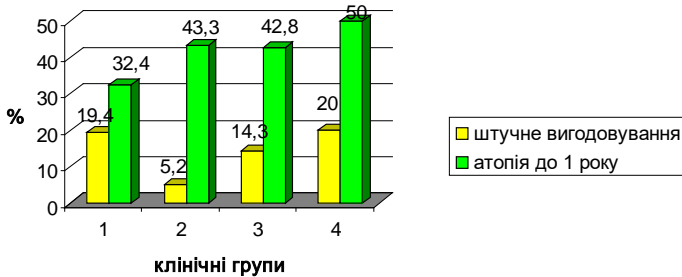
**Розподіл пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, залежно від віку початку хвороби з врахуванням запального паттерну крові (%)**

Клінічні групи	Вік дебюту бронхіальної астми		
	До 3-х років	Від 3 до 6 років	Після 6 років
I група (n=34)	26,5	26,5	47,0
II група (n=60)	28,3	20,0	51,7
III група (n=14)	28,6	28,6	42,8
IV група (n=12)	33,3	16,7	50
p	$>0,05$	$>0,05$	$>0,05$

Оцінка дебюту захворювання в групах спостереження показала, що серед обстежених дітей відмічалася тенденція до переважання так званої «астми пізнього початку». Разом із тим удвічі переважала частка

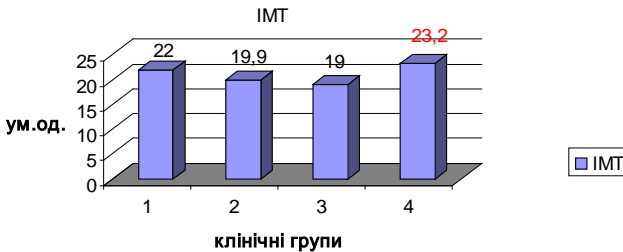
хворих із дебютом БА у ранньому віці порівняно з дошкільним віком (33,3% проти 16,7%,  $p < 0,05$ ) серед представників IV групи.

Ураховуючи суперечливі дані щодо асоціації особливостей вигодовування, проявів atopії на першому році життя та можливості розвитку бронхіальної астми нами проаналізовано дані показники (рис. 1). Вірогідної різниці щодо особливостей вигодовування на першому році життя та проявів atopії у групах спостереження не виявлено. Проте встановлено, що серед хворих з гіпергранулоцитарним паттерном запалення (IV група) кожна п'ята дитина вигодовувалась штучними сумішами, причому серед пацієнтів II групи таких було менше 5,0%, а в половини хворих IV групи траплялися шкірні прояви atopії в грудному віці. Результати досліджень асоціації штучного вигодовування, наявності atopії в ранньому віці та розвитку бронхіальної астми наразі досить неоднозначні, оскільки остаточно ці дані не доведені.



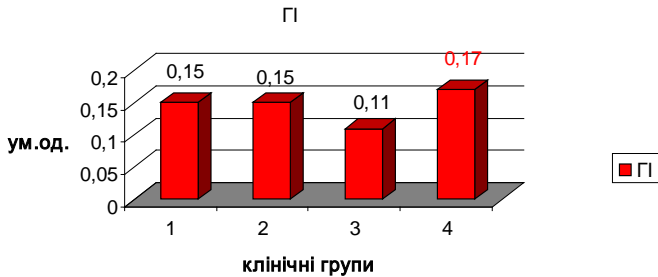
**Рис. 1. Частота реєстрації штучного вигодовування та проявів atopії на 1-му році життя у дітей груп спостереження**

Беручи до уваги те, що одним із факторів тяжчого перебігу БА у дітей є підвищена маса тіла, проведено аналіз ступеня вгодованості за індексом маси тіла (ІМТ) пацієнтів груп порівняння (рис. 2). Так, встановлено вірогідно вищі показники ступеня вгодованості за ІМТ у пацієнтів IV групи порівняно до представників II та III клінічних груп.



**Рис. 2. Показники індексу маси тіла в дітей груп спостереження**

Ураховуючи генетичну детермінованість БА в дітей, проведено оцінку обтяженості сімейного анамнезу atopічними захворюваннями за даними генеалогічного індексу (ГІ). Зокрема, встановлено наявність вірогідних відмінностей щодо виразнішого ГІ в дітей за гіпергранулоцитарного паттерну запалення крові порівняно із хворими з нейтрофільним фенотипом БА, а також відсутність відмінностей за даним індексом з представниками I та II клінічних груп (рис. 3).



**Рис. 3. Показники генеалогічного індексу за atopічними захворюваннями в пацієнтів груп спостереження**

Порівнюючи дані анамнезу у клінічних групах, встановили, що сезонність проявів БА в осінньо-зимовий період року (66,7% випадків) та провокація нападу астми за рахунок неспецифічних тригерних чинників (83,4% спостережень) притаманні нейтрофільному фенотипу БА. Водночас загострення хвороби навесні реєстрували у 45,6% хворих з еозинофільним фенотипом астми, 24% пацієнтів із гіпогранулоцитарним фенотипом запалення та у кожного третього хворого із гіпергранулоцитарним паттерном запалення крові. Специфічні тригерні стимули (харчові, інгаляційні, побутові алергени) викликали загострення астми у представників I та II клінічних груп у 39% та 50% випадків відповідно. Водночас в анамнезі хворих із гіпергранулоцитарним запальним паттерном крові тригерними чинниками загострення БА найчастіше виступали метеофактори (75% спостережень).

Виходячи з виявлених анамнестичних особливостей, проведено оцінку тяжкості перебігу БА в дітей груп спостереження (табл.2). Встановлено, що персистувальний тяжкий перебіг БА реєструвався в переважної більшості хворих із гіпергранулоцитарним паттерном та вірогідно перевищував зареєстровані відповідні показники у пацієнтів I, II, III клінічних груп.

Детальна оцінка показників тяжкості перебігу БА (рис.4) продемонструвала, що в кожній четвертій дитині з гіпергранулоцитарним фенотипом БА відзначалися часті нічні симптоми захворювання понад

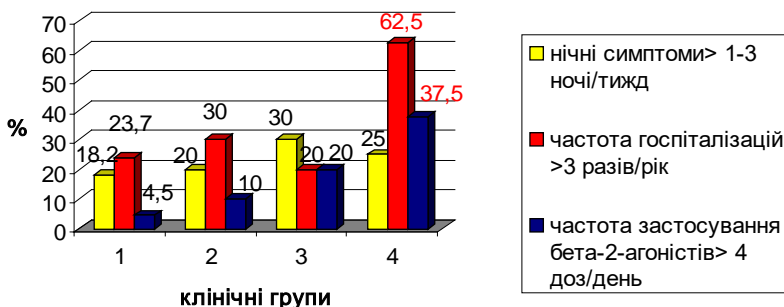


1-3 рази/тиждень (25% випадків), кожен третій пацієнт даної групи потребував застосування швидкодіючих бронходилататорів в обсязі більше 4 доз на день, що свідчило про неконтрольованість астми. Неможливість втримання контролю у хворих з гіпергранулоцитарним фенотипом БА підтверджувалося підвищеною потребою у стаціонарному лікуванні (понад 3 рази/рік) пацієнтів даної групи.

Таблиця 2

**Розподіл пацієнтів, хворих на бронхіальну астму, залежно від тяжкості перебігу хвороби з врахуванням запального паттерну крові, (%)**

Клінічні групи	Персистувальний перебіг бронхіальної астми		
	легкий	середньотяжкий	тяжкий
I група	17,6	38,2	44,2
II група	11,7	50	38,3
III група	21,4	35,7	42,9
IV група	-	25	75
P I:II:IV	<0,05	>0,05	<0,05



**Рис. 4. Клінічні показники тяжкості бронхіальної астми в дітей груп спостереження**

Водночас у пацієнтів із нейтрофільним фенотипом БА оцінка показників тяжкості перебігу астми продемонструвала вірогідне переважання частково контрольованого захворювання, оскільки у 30% випадків реєструвалися часті нічні симптоми хвороби, а кожна п'ята дитина потребувала застосування більше 4 доз сальбутамолу на добу та відчувала необхідність у повторних госпіталізаціях (понад 3 рази/рік) у зв'язку із загостренням захворювання.

Узагальнюючи наведене вище, відзначимо, що гіпергранулоцитарний фенотип БА асоціював із виразним ступенем вгедованості за показниками ІМТ, шкірними проявами атопії в ранньому віці, високими

показниками генеалогічного індексу за atopічними захворюваннями в родині, впливом неспецифічних тригерних чинників, а також тяжким, неконтрольованим перебігом захворювання. Нейтрофільний запальний паттерн крові в дітей, хворих на БА, характеризувався низькими показниками генеалогічного індексу за atopією, загостреннями хвороби в осінньо-зимовий період року та переважним впливом неспецифічних тригерних чинників, а також частково контрольованим перебігом захворювання. Еозинофільний фенотип БА притаманний хворим із нормальними показниками ІМТ, загостренням у весняний період року за участі специфічних тригерних чинників, що узгоджується з обтяженим генеалогічним анамнезом за atopічними захворюваннями.

## 2. Параклінічні особливості перебігу бронхіальної астми в дітей шкільного віку за різних запальних паттернів крові

Ураховуючи численні суперечливі дані стосовно вибору оптимального маркера запалення дихальних шляхів, нами, окрім визначення запальних паттернів крові, проведено аналіз цитологічного дослідження індукованого мокротиння, результати якого наведені у табл. 3.

Таблиця 3

Цитологічний склад мукоспіну  
дітей клінічних груп порівняння (M±m)

Клінічні групи	Цитологічний склад мокротиння, %				
	Еозинофіли	Нейтрофіли	Лімфоцити	Альвеолярні макрофаги	Злущений епітелій
I група	11,2±4,2	51,3±4,0	10,3±2,3	27,5±3,6	46,4±3,9
II група	10,6±2,3	49,9±3,5	8,5±1,9	30,6±3,4	38,1±2,4
III група	12,3±3,4	58,4±5,4	13,3±5,2	18,1±6,0	38,1±6,7
IV група	15,1±9,6	42,7±8,3	9,2±4,0	33,0±10,6	34,6±6,8
p	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05

Виходячи з того, що в здорових дітей максимальний відносний вміст еозинофільних лейкоцитів у мокротинні не перевищує 2%, а основними клітинами мокротиння є легеневі мононуклеари, частка котрих зазвичай становить 80-90%, зазначено, що в обстежених дітей клінічних груп визначалося відносно зменшення пулу нормальних клітин захисту легень – альвеолярних макрофагів із одночасним зростанням частки клітин, які асоціюють із запальною реакцією бронхів при БА: лімфоцитів, еозинофільних та нейтрофільних гранулоцитів.

Слід визнати, що результати розподілу пацієнтів за паттерном запальної відповіді у крові не завжди співпадали з показниками цитологічного складу харкотиння в дітей груп спостереження.

Попри відсутність вірогідних відмінностей за середніми показниками клітинного складу індукованого мокротиння дітей клінічних груп порівняння, встановлено, що виразніша нейтрофілія бронхіального секрету була притаманна представникам III клінічної групи.

Так, відсотковий вміст нейтрофілів більше 65% реєструвався у половини (50%) дітей із нейтрофільним характером запального паттерну крові, тоді як у пацієнтів I, II, IV груп порівняння – лише у 14,3% ( $p < 0,05$ ), 24,4% ( $p < 0,05$ ) та 13,5% ( $p < 0,05$ ) випадків відповідно. Показники ризику реєстрації понад 65% нейтрофілів в індукованому харкотинні в дітей, хворих на бронхіальну астму в асоціації з нейтрофільним запальним паттерном крові порівняно до гіпогранулоцитарного паттерну, дорівнювали: відносний ризик – 2,1 [95% ДІ:1,2-3,5] при співвідношенні шансів – 5,9 [95% ДІ:3,0-11,9], а по відношенню до еозинофільного запального паттерну крові: відносний ризик – 2,1 [95% ДІ:1,3-3,7] при співвідношенні шансів – 6,4 [95% ДІ:3,2-12,8].

Водночас відмічено, що підвищений вміст альвеолярних макрофагів (більше 34%) траплявся в понад третини (37,5%) школярів із гіпергранулоцитарним запальним паттерном крові, проте в осіб із еозинофільним фенотипом БА – лише у 8,4% пацієнтів ( $P < 0,05$ ).

Поряд зі цим встановлена тенденція до збільшення кількості злушеного епітелію в мокротинні дітей із гіпогранулоцитарним варіантом запалення крові, що, за даними літератури, є маркером активності пошкодження слизової оболонки бронхів внаслідок їх запалення. Зокрема, вміст епітелію більше 46% у дітей I групи реєструвався у 52,4% пацієнтів, а у II, III, IV групах порівняння – лише у 24,4% ( $p < 0,05$ ), 33,4% ( $p > 0,05$ ) та 25% ( $p < 0,05$ ) випадків відповідно.

Таким чином, у дітей, хворих на БА, за нейтрофільного запального паттерну крові трапляється виразніше пошкодження епітеліального шару дихальних шляхів внаслідок їх нейтрофільно-макрофагально-лімфоцитарного запалення, а гіпергранулоцитарний фенотип астми характеризується еозинофільно-лімфоцитарно-макрофагальним варіантом запальної відповіді бронхів.

Враховуючи недостатню інформативність та суперечливість даних різних досліджень стосовно виразності шкірної чутливості до алергенів у дітей, хворих на БА за різних запальних паттернів крові, проведено комплексне алергологічне обстеження пацієнтів, яке передбачало визначення шкірної чутливості негайного типу до основних груп небактеріальних алергенів (епідермальних, пилкових, харчових).

Установлено, що виразна чутливість до побутових алергенів відзначалась у хворих II, III та IV груп, показники якої вірогідно перевищували результати вказаних проб у пацієнтів із гіпогранулоцитарним паттерном крові (табл. 4).

Таблиця 4

**Показники шкірної гіперчутливості до небактеріальних алергенів у дітей груп спостереження, мм**

Клінічні групи	Розмір папули шкірної реакції, мм		
	побутові	епідермальні	пилкові
I група	13,7±1,4	13,7±1,5	8,4±1,9
II група	17,8±1,0	13,9±0,8	10,6±1,2
III група	20,3±2,7	13,7±1,2	9,2±1,7
IV група	19,6±2,1	22,6±7,2	17,0±2,7
P	I:II,III,IV<0,05	II:IV<0,05	I,III:IV<0,05

Водночас найвищими виявилися показники шкірної гіперчутливості до небактеріальних алергенів у дітей, хворих на БА із гіпергранулоцитарним запальним паттерном крові, оскільки за розмірами папули шкірної реакції на побутові алергени вони вірогідно перевищували результати пацієнтів I групи, за чутливістю до епідермальних алергенів – були вірогідно вищими за показники хворих із еозинофільним фенотипом БА, а за результатами вивчення шкірної гіперчутливості до пилкових алергенів – вірогідно виразнішими за відповідні результати в пацієнтів із гіпогранулоцитарним та нейтрофільним фенотипами БА.

Узагальнюючи наведені вище результати параклінічних досліджень дітей, хворих на бронхіальну астму, можна припустити, що для нейтрофільного паттерну запалення крові притаманними є виразніше пошкодження епітеліального шару дихальних шляхів внаслідок їх нейтрофільно-макрофагально-лімфоцитарного запалення, помірно виражена шкірна гіперчутливість до епідермальних та пилкових алергенів та виразніша – до побутових алергенів, що в цілому співпадало з даними літератури. Еозинофільний паттерн запалення крові в дітей, хворих на БА, асоціював із позитивними шкірними тестами із небактеріальними алергенами та еозинофільно-макрофагально-нейтрофільний варіант запалення дихальних шляхів, що частково узгоджується з даними наукових досліджень різних авторів [9]. Для гіпогранулоцитарного фенотипу БА притаманні низькі показники шкірної чутливості до небактеріальних алергенів та змішаний варіант запалення бронхів за наявності маркера активного пошкодження слизової оболонки – злушеного епітелію.

Водночас найвиразніше запалення дихальних шляхів із переважно еозинофільно-лімфоцитарно-макрофагальним варіантом запальної відповіді бронхів та різко позитивними шкірними тестами із небактеріальними алергенами встановлено в пацієнтів із гіпергранулоцитарним запальним паттерном крові.

### 3. Діагностична цінність результатів комплексного обстеження дітей за різних фенотипів бронхіальної астми в дітей

У табл. 5 наведені показники діагностичної цінності клініко-параклінічних маркерів та показники ризику щодо верифікації несприятливого перебігу БА у дітей за наявності гіпергранулоцитарного запального паттерну крові.

Таблиця 5

#### Показники ризику несприятливого перебігу БА за наявності гіпергранулоцитарного запального паттерну крові у зіставленні з еозинофільною астмою у дітей

Показники	Показники ризику несприятливого перебігу захворювання		
	АР, %	ВР (95% ДІ)	СШ (95% ДІ)
Тяжкий перебіг БА	36,7	1,9 (1,3-2,8)	4,8 (2,6-8,8)
Застосування β2-агоністів понад 4 доз/день	27,5	3,7 (2,9-4,7)	5,4 (2,5-11,6)
Частота госпіталізацій понад 3 рази/рік	32,5	2,1 (1,5-2,8)	3,9 (2,1-7,0)
Нічні симптоми > 1-3 ночі/тижд	5,0	1,2 (0,9-1,7)	1,3 (0,7-2,6)

Аналіз наведених даних показав, що у верифікації несприятливого перебігу БА високе інформативне та діагностичне значення мало визначення запальних паттернів крові – просте та доступне дослідженням в клінічній практиці.

Встановлення ознак гіпергранулоцитарного фенотипу хвороби в зіставленні з еозинофільною астмою, асоціювало із високими показниками ризику розвитку неконтрольованої або частково контрольованої астми, оскільки значна частка таких пацієнтів потребували частого застосування швидкодіючих β2-агоністів короткої дії (в обсязі понад 4 дози/день), що також підтверджувалося підвищеною потребою у стаціонарному лікуванні (понад 3 рази/рік).

Таким чином, оцінка діагностичної значущості показників комплексного обстеження дітей залежно від запальних паттернів крові дозволила вважати, що визначення запальних фенотипів можна використовувати для

виявлення несприятливого перебігу БА і обґрунтування індивідуального вибору лікувально-профілактичних заходів.

## **ВИСНОВКИ**

Гіпергранулоцитарний фенотип БА асоціював із вищими показниками генеалогічного індексу за atopічними захворюваннями в родині ( $0,17 \pm 0,02$  ум.од.) порівняно із хворими на БА із нейтрофілічним паттерном крові, в яких ГІ дорівнював  $0,11 \pm 0,01$  ум.од. ( $p < 0,05$ ), що свідчило про вагомішу генетичну детермінованість захворювання за наявності гіпергранулоцитарного фенотипу БА.

На підставі аналізу клінічних даних встановлено, що тяжкий перебіг захворювання практично вдвічі частіше реєструвався у хворих із гіпергранулоцитарним паттерном крові, що почасти мав ознаки неконтрольованого або частково контрольованого перебігу, за якого виникали часті нічні симптоми, які потребували застосування  $\beta_2$ -агоністів понад 4 доз/день, що узгоджується даними літератури.

Показано, що наявність гіпергранулоцитарного запального патерну крові асоціювала із найвиразнішими показниками ремоделінгу дихальних шляхів за участі еозинофільно-нейтрофільно-макрофагального запалення. У пацієнтів із нейтрофілічним запальним патерном крові пошкодження епітеліального шару дихальних шляхів виникало внаслідок їх нейтрофільно-макрофагально-лімфоцитарного запалення а шанси реєстрації понад 65% нейтрофілів в індукованому харкотинні порівняно з гіпогранулоцитарним патерном зростали у 5,9 раз.

## **АНОТАЦІЯ**

Проведення комплексного клінічно-параклінічного обстеження 120 дітей, хворих на бронхіальну астму, дозволило встановити, що гіпергранулоцитарний фенотип асоціювали зі шкірними проявами atopії в ранньому віці, високими показниками генеалогічного індексу за atopічними захворюваннями, тяжким неконтрольованим перебігом захворювання. Шанси втрати контролю за наявності гіпергранулоцитарного запального патерну крові підвищувались у 3,8 разу. Показано, що наявність гіпергранулоцитарного запального патерну крові асоціювала із найвиразнішими показниками ремоделінгу дихальних шляхів за участі еозинофільно-нейтрофільно-макрофагального запалення. У пацієнтів із нейтрофілічним запальним патерном крові пошкодження епітеліального шару дихальних шляхів виникало внаслідок їх нейтрофільно-макрофагально-лімфоцитарного запалення а шанси реєстрації понад 65% нейтрофілів в індукованому харкотинні порівняно до гіпогранулоцитарного патерну зростали у 5,9 раз. У хворих із еозинофілічним патерном крові пошкодження слизової оболонки бронхів траплялося за

участі еозинофільно-макрофагально-лімфоцитарного механізму, що зумовлює ефективність стандартної протизапальної терапії.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Backer V., Stensen L., Sverrild A., et al. Objective confirmation of asthma diagnosis improves medication adherence. *J Asthma*. 2018. Vol. 55(11). P. 1262–1268.
2. Benedictis D., Bush A. Asthma in adolescence: Is there any news? *Pediatrics Pulmonology*. 2017. Vol. 52(1). P. 129–138.
3. Borak J., Lefkowitz R. Y. Bronchial hyperresponsiveness. *Occupational Medicine*. 2016. Vol. 66. P. 95–105.
4. Castro-Rodriguez J. A. The Asthma Predictive Index: early diagnosis of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011. Vol. 11(3). P. 157–61.
5. Chen Q., Zhong X., Acosta L., et al. Allergic sensitization patterns identified through latent class analysis among children with and without asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016. Vol. 116(3). P. 212.
6. Cockcroft D.W. Methacholine challenge. PD20 versus PC20. *Ann Am Thorac Soc*. 2015. Vol. 12. P. 291–292.
7. Coşkun O., Ercan N., Bostanci I. Peripheral blood inflammatory patterns in the control levels of asthma in children. *J Asthma*. 2019. Vol. 5. P. 1–15.
8. Durrant M.D., Metzger D.W. Emerging roles of T helper subsets in the pathogenesis of asthma”*Immunological Investigations*. 2010. Vol. 39(4-5). P. 526–549.
9. Gibson P. Inflammatory phenotypes in adult asthma: clinical applications. *The Clinical Respiratory Journal*. 2009. Vol. 3. P.198–206.
10. Hastie A.T., Steele C., Dunaway C.W., et al. Complex association patterns for inflammatory mediators in induced sputum from subjects with asthma. *Clin Exp Allergy*. 2018. Vol. (7). P. 787–797.
11. Helen K. Reddel, J. Mark Fitz Gerald, Eric D. Bateman GINA 2019: a fundamental change in asthma management . *European Respiratory Journal*. 2019. Vol. 53(6). P. 1901–1946.
12. Kooijman M.N., van Meel E.R., Steegers E., et al. Fetal umbilical, cerebral and pulmonary blood flow patterns in relation to lung function and asthma in childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2019. Vol. 30(4). P. 443–450.
13. Kim S., Lee C.H., Jin K.N., Cho S.H., Kang H.R. Severe asthma phenotypes classified by site of airway involvement and remodeling via chest CT scan. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2018. Vol. 28(5). P. 312–320.
14. Nadif R., Siroux V., Boudier A., et al. Blood granulocyte patterns as predictors of asthma phenotypes in adults from the EGEA study. *Eur Respir J*. 2016. Vol. 48(4). P. 1040–1051.

15. Ortega H., Llanos J.P., Lafeuille M.H., et al. Effects of systemic corticosteroids on blood eosinophil counts in asthma: real-world data. *J Asthma*. 2019. Vol. 56(8). P. 808–815.

16. Persson C. Primary lysis of eosinophils in severe desquamative asthma *Clin. Exper. Allergy*. 2014. Vol. 44( 2). P.173–183.

17. Pirogov A.B., Gassan D.A., Zinov'ev S.S., et al. Destruction of the bronchial epithelium in patients with severe asthma according to different patterns of inflammation and cold airway hyperresponsiveness. *Ter Arkh*. 2019. Vol. 91(3). P. 31–35.

18. Rakowski E., Zhao S., Liu M., et al. Variability of blood eosinophils in patients in a clinic for severe asthma. *Clin Exp Allergy*. 2019. Vol. 49(2). P. 163–170

19. Teague W.G., Lawrence M.G., Shirley D.T., et al. Lung lavage granulocyte patterns and clinical phenotypes in children with severe, therapy-resistant asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019. Vol. 7(6). P. 1803–1812.

**Information about authors:**

**Tarnavska S. I.,**

Candidate of Medical Sciences,

Associate Professor at the Department of Pediatrics  
and Children Infectious Diseases

HSEEU “Bukovinian State Medical University”

2, Teatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine

**Shahova O. O.,**

Candidate of Medical Sciences,

Assistant of the Department of Pediatrics and Children Infectious Diseases

HSEEU “Bukovinian State Medical University”

2, Teatralna sq., Chernivtsi, 58002, Ukraine



*The project was implemented with the support of*



**CENTER**  
for Ukrainian and European  
Scientific Cooperation

**The Center for Ukrainian and European Scientific Cooperation** is a non-governmental organization, which was established in 2010 with a view to ensuring the development of international science and education in Ukraine by organizing different scientific events for Ukrainian academic community.

The priority guidelines of the Center for Ukrainian and European Scientific Cooperation

**1. International scientific events in the EU**

Assistance to Ukrainian scientists in participating in international scientific events that take place within the territory of the EU countries, in particular, participation in academic conferences and internships, elaboration of collective monographs.

**2. Scientific analytical research**

Implementation of scientific analytical research aimed at studying best practices of higher education establishments, research institutions, and subjects of public administration in the sphere of education and science of the EU countries towards the organization of educational process and scientific activities, as well as the state certification of academic staff.

**3. International institutions study visits**

The organisation of institutional visits for domestic students, postgraduates, young lecturers and scientists to international and European institutes, government authorities of the European Union countries.

**4. International scientific events in Ukraine with the involvement of EU speakers**

The organisation of academic conferences, trainings, workshops, and round tables in picturesque Ukrainian cities for domestic scholars with the involvement of leading scholars, coaches, government leaders of domestic and neighbouring EU countries as main speakers.

**Contacts:**

Head Office of the Center for Ukrainian and European Scientific Cooperation:  
88000, Uzhhorod, 25, Mytraka str.  
+38 (099) 733 42 54  
info@cuesc.org.ua

[www.cuesc.org.ua](http://www.cuesc.org.ua)

## NOTES

## NOTES

**CHALLENGES OF MEDICAL SCIENCE AND EDUCATION:  
AN EXPERIENCE OF EU COUNTRIES  
AND PRACTICAL INTRODUCTION IN UKRAINE**

**Collective monograph**

Izdevniecība “Baltija Publishing”  
Valdeķu iela 62 – 156, Rīga, LV-1058

---

Iespiests tipogrāfijā SIA “Izdevniecība “Baltija Publishing”  
Parakstīts iespiešanai: 2020. gada 20. jūlijs  
Tirāža 150 eks.